

Faculté des
sciences
d'Orsay



UNIVERSITÉ
PARIS-SUD 11

UNIVERSITÉ DE PARIS-SUD XI
ÉCOLE DOCTORALE STITS
SCIENCES ET TECHNOLOGIES DE L'INFORMATION
DES TÉLÉCOMMUNICATIONS ET DES SYSTÈMES

THÈSE DE DOCTORAT

Spécialité : Physiques

Présentée par

Caroline MALHERBE

Imagerie des boucles anatomo-fonctionnelles
cortico-sous-corticales du cerveau

Application à l'étude du syndrome
de Gilles de la Tourette

soutenue le 28 mars 2012

Jury :

<i>Rapporteurs :</i>	Christian BARILLOT Pierre CELSIS
<i>Directeur :</i>	Habib BENALI
<i>Président du jury :</i>	Luc DARRASSE
<i>Membres :</i>	Julien DOYON Stéphane LEHÉRICY Jérôme YELNIK

Remerciements

La première personne que je souhaite remercier est Habib Benali, mon directeur de thèse, sans qui ce travail n'aurait pu être possible. Il a su entre autres me guider à des moments clés de la thèse, que ce soit pour développer un modèle ou rédiger une publication.

Ensuite, je voudrais remercier Pierre Celsis et Christian Barillot d'avoir accepté d'être rapporteurs de ce manuscrit. Je souhaite également remercier Pierre Celsis pour son intervention lors de la soutenance de thèse, vos quelques mots en début de discours m'ont grandement aidée à me sentir à l'aise lors des questions des membres du jury.

Je remercie également chaleureusement Jérôme Yelnik et Stéphane Lehéricy d'avoir bien voulu faire partie de mon jury de thèse. J'ai eu la chance d'apprendre une infime partie de leurs connaissances durant cette thèse et ce fut un honneur pour moi. J'espère pouvoir continuer à interagir avec vous dans la suite ! Merci à Julien Doyon d'avoir fait quelques remarques sur mon manuscrit et merci à Luc Darrasse d'avoir honoré la place de président du jury lors de la soutenance.

Rien de ceci n'aurait pu être réalisé sans un soutien financier, je remercie donc l'Agence Nationale de la Recherche (projet ANR-07-NEURO-023-01) de m'avoir financée durant ces trois années de thèse. Je tiens aussi à remercier les personnes ayant initié ce projet et contribué à son bon déroulement et, notamment, Marie Vidailhet, Andréas Hartmann, Stéphane Lehéricy et Habib Benali.

S'il y a une personne qui a joué un rôle important au cours de ma thèse, c'est bien Yulia Worbe. Après des débuts un peu tendus, nous avons bravé à contre-courant les marées et franchi les déserts ensemble. Pour ta bonne humeur, ton immense connaissance de la neuroanatomie dont tu m'as appris quelques éléments essentiels, ton énergie positive, et cette détermination sans faille à réussir, et pour encore pas mal de choses, je te remercie. Et aussi, un immense merci de m'avoir amenée avec toi lors de la publication du papier Brain, que nous devons toujours fêter d'ailleurs :-D

Je remercie Luc Mallet pour ses conseils éclairés et son soutien lors de nos quelques rencontres durant ma thèse. J'en suis toujours ressortie avec de bonnes idées et beaucoup de motivation pour la suite. Je le remercie également d'avoir accepté d'être mon tuteur pour l'IFSBM.

Qu'aurait été ma thèse sans l'atlas immunohistochimique des noyaux gris centraux ? Je remercie Éric Bardinet de m'avoir initiée aux structures sous-corticales et de m'avoir laissé un accès privilégié à son logiciel. Par la même occasion, je remercie Jérôme Yelnik de m'avoir expliqué longuement et dans les détails les aspects anatomiques des noyaux gris centraux.

J'aimerais également remercier toutes les personnes travaillant au CENIR (Christine, Romain, Éric B2, Kévin, les manip'...) pour leur gentillesse et leur aide pour les protocoles d'acquisition.

Je ne sais comment remercier Mélanie... Toutes ces heures passées devant mes brouillons afin de les transformer en abstracts, articles ou en thèse lisibles... Ses multiples conseils qui m'ont appris, je l'espère, à rendre mes idées plus claires. Toujours prête à rendre service, que ce soit en informatique, en mathématiques... Ou tout simplement dans la vie de tous les jours... Les chocolats ne sont qu'une infime part des remerciements qui te sont dus.

Merci à Guillaume, Vincent qui m'ont fait découvrir l'IRMf et ses réseaux, ainsi que la philosophie qui se cache derrière. Merci pour les conseils précieux, que ce soit d'ordre méthodologique ou de mise en bonne et due forme de papiers.

Salma, ou la poisse lors des transferts de données!! Haha!! Merci à toi pour tous tes aller-retours à l'ISC pour récupérer des données. Je ne verrai plus jamais le fromage de la même façon depuis que tu m'en as expliqué quelques ficelles... Merci à toi d'avoir toujours été là pour moi. Et puis, je penserai à toi à chaque fois que j'écirai un ...M!

Catherine... Un immense merci de m'avoir chouchoutée tout au long de ma thèse. Car c'est toi qui m'a permis de partir en congrès et que tout se passe correctement. Ton humour et nos discussions m'ont toujours donné le sourire, même dans les jours les moins « funs » de la thèse.

Merci à Clara pour nos bons et moins bons moments dans la cuisine, je te souhaite que du bonheur pour la suite et tes conseils ont été précieux :-D

Je voudrais également remercier les jeunes et moins jeunes que j'ai eu la chance de côtoyer durant mon séjour au laboratoire : Alexandre, Mathieu, Makhlof, Amadou, Mike, Linda, Rémi, David, Mounir, Paul-Joanne, Mike-Ely, Aude (merci d'être venue de Grenoble pour la soutenance), Jean-Marc, Basile, Adeline, AlainS (De Cesare, Giron toujours prêt à rendre service), Philippe, Marie-Odile, Frédérique, Élie. Une mention « spécial Stoemp » pour Alain Herment et Muriel pour leurs remarques désobligeantes à l'heure du repas!!

Qu'auraient été les pauses, les repas, les soirées endiablées sans Émilie, Nadjia (faut pas m'oublier pour les couscous quand je serai partie!!!), Stéphane (et son éternel pack de bière :p), Blandine, Christophe (d'ailleurs, il est où le rhum??), Anas (j'attends toujours tes bricks!), Constantin (courage, c'est presque fini), JessicaS (de Paris et de Liège), Christophe, Marion.

J'aimerais remercier chaleureusement Lionel Moisan, d'avoir cru en moi à un moment charnière de mes études, et de m'avoir donné la chance d'entrer dans « la

cour des grands ». Encore aujourd'hui je me demande, mais qu'ai-je bien pu faire pour avoir cette chance ? Ce fut un honneur immense, et j'espère ne pas vous avoir déçu.

Un clin d'œil à mes amis du master MVA, qui ont suivi le même chemin qu'est la thèse et à qui je souhaite le meilleur pour leur soutenance proche : Émilie, Loïc et Anne-Laure.

Merci aux joyeux lurons de l'IFSBM pour leur soutien et le reste : Marianne, Claire et Mikaël, Julien, Louis et Clint'.

Une immense pensée à mes amis, un peu délaissés ces derniers temps, mais plus pour très longtemps : Guillemette, Yohan, Michaël, Rémi, Armelle, Solène, Fred, Caro, Alex, Chb, Sonia, Gérard, Laétitia, Lindsay, Nico, Manu, Buu, Juju, Mehdi, Maëlyne, Yannick...

Merci à Kuku de m'avoir supportée ces derniers mois, et de m'emmener toujours plus loin, et à toutes les miss de l'équitation qui m'ont donné le sourire le mardi soir : Jennifer, Carole, Sandrine, Manon, Lydia, Jérémie, Claire...

La liste est longue, j'essaie de n'oublier personne :-D mais si jamais par grande erreur de ma part, vous ne vous êtes pas retrouvés dans ces remerciements, votre place est ici.

Merci à Véro, qui m'apporte beaucoup de courage et de force, merci à toi papa, qui a toujours été là et à toi maman, qui même loin n'a jamais cessé de me soutenir. Merci à mes grands-parents, où qu'ils soient, pour leur chaleur et leur présence, leur soutien et le bon accueil à chaque visite.

La vie est faite de choix. Et aujourd'hui je t'ai choisi toi. Les raisons de ce choix sont longues et je ne suis pas très douée pour ce genre de choses. Du point de vue de la thèse, tu es la personne qui m'a donné envie d'apprendre plein de nouvelles choses. Tu m'as fait découvrir les premiers pas en imagerie de diffusion, tu m'as bien aidée dans la compréhension des codes en matlab, batch... Tu m'as présenté en détails les ficelles des petits-mondes et as toujours eu un avis critique et constructif quand j'en avais besoin. Tu as été un « coach » plus que parfait lors de mon stage et de ma thèse ! Merci pour tout cela, pour tout ce que tu me fais découvrir au jour le jour, pour tous les bons petits plats que tu prépares avec Amour, pour ta zénitude à toute épreuve, et il faut le dire, chapeau !! Merci à ta famille de m'accueillir au pays des Vikings :-) Le reste, tout le reste, ne regarde que nous :-D et je suis très fière et heureuse d'être à tes côtés.

Table des matières

Introduction	1
1 Contexte : les boucles cortico-sous-corticales du cerveau	5
1.1 Description des boucles cortico-sous-corticales	6
1.1.1 Description anatomique	7
1.1.2 Description fonctionnelle	17
1.1.3 Les réseaux fonctionnels	26
1.2 Étude des boucles cortico-sous-corticales chez l'Homme en neuroima- gerie	27
1.2.1 Électroencéphalographie, magnétoencéphalographie	28
1.2.2 L'imagerie fonctionnelle métabolique	29
1.2.3 L'imagerie par résonance magnétique (IRM)	30
1.3 Le syndrome de Gilles de la Tourette	33
1.3.1 Clinique et physiopathologie du syndrome de Gilles de la Tou- rette	33
1.3.2 Le syndrome de Gilles de la Tourette en IRM	36
1.4 Objectifs de la thèse	38
2 Identification et caractérisation des boucles	41
2.1 Identification des réseaux fonctionnels à partir des données d'IRMf au repos	43
2.1.1 Méthodes utilisant des a priori extérieurs aux données	44
2.1.2 Méthodes exploratoires ou dites guidées par les données	47
2.1.3 Études de groupe	51
2.1.4 Résultats des études mettant en jeu les régions sous-corticales	57
2.2 Identification des réseaux anatomiques extraits à partir des données d'IRMd	65
2.3 De l'identification à la caractérisation	67
2.4 Caractérisation des réseaux fonctionnels : mesures spécifiques à l'IRMf	67
2.4.1 La connectivité fonctionnelle	68
2.4.2 La connectivité effective	69
2.4.3 L'intégration fonctionnelle	70
2.4.4 Résultats de la littérature	71
2.5 Caractérisation des réseaux anatomiques : mesures spécifiques à l'IRMd	71

2.5.1	Probabilité de connexion anatomique	71
2.5.2	Résultats de la littérature en IRMd, dans le cas de liens cortico-sous-corticaux	72
2.5.3	Résultats de la littérature couplant IRMf et IRMd	73
2.5.4	Atouts et limitations	74
2.6	La théorie des graphes et les réseaux petit-monde	76
2.6.1	Principe	76
2.6.2	Principales métriques et interprétations	76
2.6.3	Utilisation de ces métriques en IRMf au repos	80
2.6.4	Utilisation de ces métriques en IRMd	81
2.6.5	Discussion	82
2.7	Conclusion	82
3	Identification des boucles cortico-sous-corticales en IRMf au repos	85
3.1	Masquage des structures sous-corticales et principales notations . . .	86
3.2	Étude des propriétés des signaux corticaux et sous-corticaux	87
3.2.1	Méthode	87
3.2.2	Résultats	87
3.3	Méthode de construction des réseaux fonctionnels	89
3.3.1	Identification des réseaux fonctionnels corticaux	90
3.3.2	Comparaison des réseaux fonctionnels extraits à partir des données avec et sans structures sous-corticales	92
3.3.3	Identification des composantes sous-corticales	93
3.3.4	Les réseaux fonctionnels cortico-sous-corticaux	95
3.4	Applications	95
3.4.1	Données étudiées	95
3.4.2	Comparaison des données masquées ou non	96
3.4.3	Réseaux cortico-sous-corticaux obtenus avec la méthode pro- posée	98
3.5	Discussion, limitations et perspectives	102
3.5.1	Discussion	102
3.5.2	Limitations	104
3.5.3	Perspectives	105
4	Validation de la méthode d'identification des boucles cortico-sous- corticales	107
4.1	Reproductibilité des résultats sur plusieurs jeux de données d'IRMf au repos	108

4.1.1	Données	109
4.1.2	Comparaison entre deux jeux de données : méthode	109
4.1.3	Résultats	110
4.1.4	Discussion	110
4.2	Validation des composantes sous-corticales via un atlas des territoires sous-corticaux	114
4.2.1	L’atlas des territoires sous-corticaux	114
4.2.2	Mesures effectuées	115
4.2.3	Résultats	116
4.3	Validation des résultats par une analyse anatomo-fonctionnelle	120
4.3.1	Comparaison des boucles cortico-sous-corticales anatomiques et fonctionnelles	121
4.3.2	Résultats	123
4.3.3	Discussion	132
5	Caractérisation anatomo-fonctionnelle des réseaux : cas du SGT	135
5.1	Contexte de l’étude	136
5.1.1	Objectifs	136
5.1.2	Données étudiées	138
5.2	Caractérisation fonctionnelle des systèmes cortico-sous-corticaux en IRMf au repos	140
5.2.1	Méthodes	140
5.2.2	Résultats	148
5.2.3	Discussion	156
5.3	Caractérisation anatomique des boucles cortico-sous-corticales	158
5.3.1	Méthodes	158
5.3.2	Résultats	160
5.3.3	Discussion	163
	Conclusion	165
A	Rappels de neuroanatomie	169
A.1	Le cerveau	169
A.2	Les neurones	170
B	L’Imagerie par Résonance Magnétique : IRM	173
B.1	Principe général de l’IRM	173
B.1.1	Origine physique du signal	173
B.1.2	Formation de l’image	176

B.1.3	Les séquences d'acquisition	176
B.2	Principe de l'IRM fonctionnelle (IRMf)	178
B.3	L'IRM de diffusion (IRMd)	179
B.3.1	Présentation	179
B.3.2	La pondération en diffusion	180
B.3.3	L'imagerie du tenseur de diffusion (DTI : Diffusion Tensor Imaging)	181
B.4	Un bref état de l'art de la tractographie	185
B.4.1	Approches déterministes	185
B.4.2	Approche probabiliste	186
B.4.3	Critères d'arrêt	187
C	Prétraitements des données d'IRMf et d'IRMd	191
C.1	Prétraitements spécifiques aux données d'IRMf au repos	191
C.1.1	Correction du décalage temporel entre les coupes	191
C.1.2	Correction du mouvement	192
C.1.3	Lissage spatial	193
C.1.4	Prétraitements spécifiques à l'étude des réseaux fonctionnels	193
C.2	Prétraitements spécifiques aux données d'IRMd	194
C.3	Prétraitements communs aux données d'IRMf au repos et aux données d'IRMd	194
C.3.1	Segmentation du cerveau	194
C.3.2	Normalisation spatiale	194
	Liste des acronymes	197
	Liste des figures	203
	Liste des tableaux	203
	Publications et autres travaux	205
	Références bibliographiques	207

Introduction

Le cerveau est un organe complexe dont la structure et la fonction sont intimement liées. Il est constitué essentiellement de neurones, qui transfèrent l'information sous forme d'influx nerveux, et de cellules gliales qui jouent entre autres un rôle nourricier des neurones. Les neurones peuvent être décomposés en deux composantes principales que sont les noyaux cellulaires et l'axone. Le cerveau se compose de plusieurs régions de substance grise : le cortex définit les régions périphériques du cerveau, les structures sous-corticales se situent au centre du cerveau et sont, avec le cervelet, les régions où les noyaux cellulaires sont majoritaires. La substance blanche s'intercale entre les régions corticales et les régions sous-corticales et représente la région où les axones des neurones sont les plus nombreux. Depuis plusieurs décennies, des études chez le primate non humain ont mis en évidence que les régions de la substance grise, corticale et sous-corticale, étaient spécialisées dans certaines tâches cognitives ou motrices. Ces régions peuvent alors être distinguées en raison de la fonction qu'elles exercent. Les fibres de la substance blanche jouent un rôle de support en reliant des régions distantes interagissant pour exercer le même type de fonction. Les trois principales fonctions cérébrales que nous considérerons dans ce manuscrit sont les fonctions associatives, les fonctions sensorimotrices et les fonctions limbiques.

Dans le cadre de ce travail, nous nous intéresserons aux boucles cortico-sous-corticales. Par définition, les boucles cortico-sous-corticales sont un ensemble de régions du cortex, des noyaux gris centraux, du thalamus et du cervelet qui communiquent/interagissent afin d'effectuer une tâche, un mouvement, ou de le préparer. Les boucles cortico-sous-corticales sont des ensembles de régions anatomiquement séparées qui exercent une même fonction. Le principe d'une boucle cortico-sous-corticale est que l'information va du cortex vers les structures sous-corticales et qu'une fois traitée, l'information retourne vers le cortex par le biais du thalamus. Ces boucles sont essentielles dans les processus moteur, de réflexion, de préparation au mouvement.

L'objectif de ce travail de thèse est d'étudier les boucles cortico-sous-corticales de manière non invasive, chez le sujet sain ainsi que dans le cas où les boucles sont lésées et ce, du point de vue fonctionnel et anatomique.

Il est aujourd'hui possible d'obtenir de manière non invasive des informations

précises concernant le cerveau grâce à une technique d'imagerie largement utilisée : l'imagerie par résonance magnétique (IRM). L'IRM donne accès aux régions sous-corticales de la même manière qu'aux régions corticales, étant donné que des volumes du cerveau entier sont acquis par tranches de quelques millimètres. L'IRM peut bénéficier d'un ensemble de séquences d'acquisitions d'images, séquences illustrant différents aspects du cerveau. En effet, l'IRM fonctionnelle (IRMf) permet d'accéder de manière indirecte à l'activité cérébrale, que ce soit lors d'une tâche cognitive ou comportementale ou lors du repos du sujet. L'IRMf au repos mesure l'activité intrinsèque du cerveau, et c'est ce type d'acquisition fonctionnelle qui nous intéressera tout au long de ce travail de thèse. Ensuite, la structure des fibres de la substance blanche peut être étudiée grâce aux images d'IRM de diffusion (IRMd). Ces acquisitions laissent entrevoir la possibilité d'analyser les connexions anatomiques existant entre les régions corticales et sous-corticales. Bien entendu, les acquisitions d'images en IRMf au repos et en IRMd peuvent se faire successivement lors d'un même passage dans l'IRM pour un sujet. Cet avantage est non négligeable car l'IRM permet alors de coupler des données tant sur l'anatomie que sur la fonction cérébrale.

Or, à ce jour et à notre connaissance, personne n'a identifié de manière stable les boucles cortico-sous-corticales en IRMf au repos. Ces boucles sont, dans le cas de l'IRMf, associées à ce que l'on appelle des réseaux fonctionnels. Ces réseaux sont un ensemble de régions corticales, sous-corticales et cérébelleuses ayant une dynamique similaire au cours du temps. La quasi-totalité des études en IRMf au repos qui identifient les réseaux fonctionnels n'identifient pas de régions sous-corticales. Lorsque les boucles cortico-sous-corticales sont lésées, certains troubles du mouvement, de la parole ou cognitifs peuvent apparaître, et c'est le cas chez les personnes atteintes du syndrome de Gilles de la Tourette (SGT). Il est donc primordial, si l'on souhaite mieux comprendre cette pathologie, d'identifier précisément les boucles cortico-sous-corticales. Nous nous intéressons dans ce travail à une population adulte de patients atteints du SGT, afin de mieux comprendre quels sont les dysfonctionnements anatomo-fonctionnels qui pourraient expliquer la persistance des symptômes à l'âge adulte.

La problématique de ce manuscrit est alors d'identifier et de caractériser les boucles fonctionnelles dans un groupe de sujets sains, puis de caractériser ces boucles dans un groupe de patients atteints du SGT, à partir des données d'IRMf au repos. Chez les sujets sains comme chez les patients, nous utiliserons l'IRMd afin de valider le fait que l'anatomie supporte la fonction.

Nous développerons au cours de ce travail une méthode statistique robuste

permettant d'identifier les régions sous-corticales associées aux régions corticales des réseaux fonctionnels chez le sujet sain adulte. Ensuite, une étude anatomique du suivi des fibres de la substance blanche permettra de montrer que l'anatomie est un support pour la fonction dans le cas des boucles cortico-sous-corticales, toujours chez le sujet sain adulte. Pour finir, une étude de caractérisation anatomique et fonctionnelle des boucles cortico-sous-corticales sera réalisée chez des sujets sains et chez des patients adultes atteints du syndrome de Gilles de la Tourette.

Le manuscrit s'articule en cinq chapitres.

Le premier chapitre de cette thèse présente le contexte des travaux réalisés. La notion de boucles cortico-sous-corticales est d'abord introduite d'un point de vue anatomique, puis fonctionnel. La section suivante est consacrée à la faisabilité de l'étude des boucles cortico-sous-corticales chez l'Homme en neuroimagerie. Pour clore ce premier chapitre, nous présentons le syndrome de Gilles de la Tourette, et nous nous penchons sur ses aspects cliniques et physiopathologiques, puis sur les études de cette pathologie réalisées grâce à l'IRM.

Le second chapitre traite de l'état de l'art de l'identification des boucles cortico-sous-corticales du cerveau humain et de leur caractérisation à partir de données d'IRM. L'étape d'identification consiste à définir des ensembles de régions ayant des caractéristiques anatomiques ou fonctionnelles proches malgré leur éloignement spatial. La caractérisation des réseaux consiste ensuite à établir des mesures permettant de quantifier les liens fonctionnels ou anatomiques entre les régions au sein des réseaux. Ce chapitre, consacré à la littérature existante, se décompose en cinq sections, les deux premières évaluant l'identification des boucles dans le cas de l'IRMf au repos, puis en IRMd. Les deux autres sections traitent des méthodes spécifiques de la caractérisation des boucles en IRMf au repos, puis en IRMd. Enfin, la dernière section présente une méthode de caractérisation des réseaux issue de la théorie des graphes, qui est applicable tant aux données d'IRMf au repos qu'aux données d'IRMd.

Le troisième chapitre présente la méthode originale développée durant cette thèse afin d'identifier les réseaux fonctionnels cortico-sous-corticaux en IRMf au repos. La méthode est validée dans un premier temps sur une population de volontaires sains adultes.

Le quatrième chapitre est consacré à une validation plus complète de la méthode proposée au chapitre 3. Il comprend une première section visant à prouver la stabilité des résultats obtenus de la méthode sur un deuxième jeu de données d'IRMf au repos. La seconde section compare les recouvrements entre les régions sous-corticales

obtenues par la méthode proposée et un atlas immunohistochimique des structures sous-corticales. Enfin, la dernière section vise à montrer que l'anatomie supporte la fonction au sein des boucles cortico-sous-corticales.

Le dernier chapitre porte sur l'étude du syndrome de Gilles de la Tourette. Nous cherchons à décrire les boucles cortico-sous-corticales anatomiques et fonctionnelles chez ces patients. Nous caractérisons ces boucles en IRMf au repos puis en IRMd, et comparons des sujets sains à une population de patients adultes atteints du syndrome de Gilles de la Tourette.

Le manuscrit s'achève par une discussion générale sur les travaux présentés. Cette discussion rappellera les apports méthodologiques proposés. Ensuite, les extensions possibles et les perspectives à plus ou moins long terme seront exposées.

Quelques rappels de neuroanatomie (annexe [A](#)), des techniques d'IRM (annexe [B](#)), ainsi que des prétraitements les plus courants en IRMf au repos et en IRMd (annexe [C](#)) sont présentés en annexe, dans un souci de clarté du manuscrit.

Contexte : les boucles cortico-sous-corticales du cerveau

Sommaire

1.1	Description des boucles cortico-sous-corticales	6
1.1.1	Description anatomique	7
1.1.1.1	Structure et organisation de la substance grise	7
1.1.1.2	Structure et organisation de la substance blanche	11
1.1.1.3	Les boucles cortico-sous-corticales	14
1.1.1.4	Comment étudier l'anatomie des boucles cortico-sous-corticales ?	15
1.1.2	Description fonctionnelle	17
1.1.2.1	Étude de la fonction cérébrale : du localisationnisme à l'intégration	17
1.1.2.2	Les grands systèmes fonctionnels corticaux	18
1.1.2.3	Les systèmes fonctionnels sous-corticaux	20
1.1.2.4	Modèles des boucles cortico-sous-corticales chez le primate non humain	21
1.1.3	Les réseaux fonctionnels	26
1.1.3.1	Le principe de ségrégation	27
1.1.3.2	Le principe d'intégration	27
1.2	Étude des boucles cortico-sous-corticales chez l'Homme en neuroimagerie	27
1.2.1	Électroencéphalographie, magnétoencéphalographie	28
1.2.2	L'imagerie fonctionnelle métabolique	29
1.2.2.1	La tomographie par émission de positons (TEP)	29
1.2.2.2	La tomographie d'émission monophotonique (TEMP)	29
1.2.3	L'imagerie par résonance magnétique (IRM)	30
1.2.3.1	L'IRM anatomique	30
1.2.3.2	L'IRM de diffusion	31
1.2.3.3	L'IRM fonctionnelle	32
1.3	Le syndrome de Gilles de la Tourette	33

6 Chapitre 1. Contexte : les boucles cortico-sous-corticales du cerveau

1.3.1	Clinique et physiopathologie du syndrome de Gilles de la Tourette	33
1.3.1.1	Aspects cliniques	33
1.3.1.2	Diagnostic du syndrome de Gilles de la Tourette	34
1.3.1.3	Aspects physiopathologiques	35
1.3.2	Le syndrome de Gilles de la Tourette en IRM	36
1.3.2.1	Imagerie structurale	36
1.3.2.2	Imagerie de diffusion	37
1.3.2.3	Imagerie fonctionnelle	38
1.4	Objectifs de la thèse	38

Ce chapitre a pour but de décrire les boucles cortico-sous-corticales chez l’Homme. Nous détaillerons les techniques d’imagerie non invasive qui permettent d’identifier ces boucles, et nous commenterons les choix effectués dans ce travail de thèse. Enfin, nous présenterons une pathologie, le syndrome de Gilles de la Tourette, dans laquelle des lésions des boucles cortico-sous-corticales ont été mises en évidence. Nous terminerons ce chapitre par la présentation des objectifs de cette thèse.

1.1 Description des boucles cortico-sous-corticales

Les notions de base d’anatomie du cerveau sont rappelées en annexe A. La connaissance des liens entre les noyaux gris centraux et le cortex cérébral est assez récente (milieu du XX^e siècle). Les boucles cortico-sous-corticales sont un ensemble de régions du cortex, des noyaux gris centraux, du thalamus et du cervelet qui communiquent/interagissent ensemble afin d’effectuer une tâche, un mouvement, ou de le préparer. Une boucle est composée d’un ensemble de neurones connectés entre eux. Le corps cellulaire d’un neurone envoie une information le long de son axone qui, par une série de synapses, transfère l’information à un autre neurone, et ainsi de suite. Les synapses peuvent propager une information chimique ou électrique (voir annexe A). Dans une boucle cortico-sous-corticale, l’information part du cortex pour se propager le long des axones présents dans la substance blanche, avant de rejoindre les noyaux gris centraux, qui projettent l’information au thalamus, lequel la renvoie au cortex. Le lecteur intéressé par des connaissances plus approfondies dans le domaine pourra se pencher sur les ouvrages de référence de [Kandel *et al.* 2000], de [Kahle 2002], ou encore sur le site internet [Hasboun 2004].

1.1.1 Description anatomique

Dans cette première partie, nous nous attacherons à présenter au mieux l'anatomie des boucles cortico-sous-corticales.

1.1.1.1 Structure et organisation de la substance grise

La substance grise peut être définie comme les régions où les corps cellulaires et les dendrites des neurones sont les plus densément présents.

Le cortex cérébral Au sens premier du terme, le mot « cortex » provient du latin, signifiant écorce, et désigne en biologie la couche superficielle ou périphérique d'un tissu organique. Ce terme de cortex est souvent utilisé pour nommer le cortex cérébral. Notre cerveau contient 100 milliards de neurones, soit environ le quart du nombre d'étoiles dans notre galaxie. Il est composé de deux hémisphères symétriques, de différents lobes, et est caractérisé chez l'Homme par ses multiples circonvolutions (gyri).

Brodmann [Brodmann 1909] propose de subdiviser le cortex en 52 aires anatomiques grâce à une étude histologique (cytoarchitectonique) des couches corticales (figure 1.1). Les différentes couches corticales sont :

- I. la couche moléculaire : contient majoritairement des fibres (dendrites et axones) ;
- II. la couche granulaire externe : neurones granulaires (couche réceptrice) ;
- III. la couche pyramidale externe : cellules pyramidales (couche effectrice) ;
- IV. la couche granulaire interne (couche réceptrice) ;
- V. la couche pyramidale interne (couche effectrice) ;
- VI. la couche polymorphe (contient des cellules de tailles différentes).

En fonction des régions du cortex, les six couches ont une organisation neuronale différente, ce qui en fait des régions fonctionnellement différentes. Brodmann a numéroté chaque région dont les cellules sont répertoriées comme ayant la même organisation cellulaire.

Plus tard, le référentiel de Talairach a été créé par [Talairach & Tournoux 1988] afin de repérer anatomiquement n'importe quel point de n'importe quel cerveau. Ce référentiel anatomique est aujourd'hui concurrencé par celui du MNI (Montreal Neurological Institute), en neuroimagerie du moins (voir figure 1.2).

Les noyaux gris centraux Les noyaux gris centraux (NGC), ou encore « basal ganglia » en anglais, sont un ensemble de structures de substance grise qui se situent

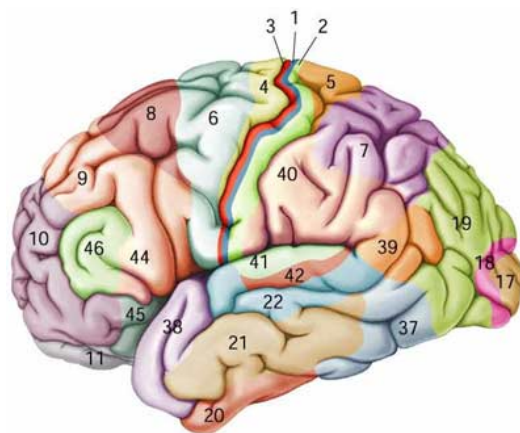


FIGURE 1.1 – Les aires de Brodmann,

Source : <http://interstices.info/upload/neuronavigation/aires-Brodmann.jpg>.

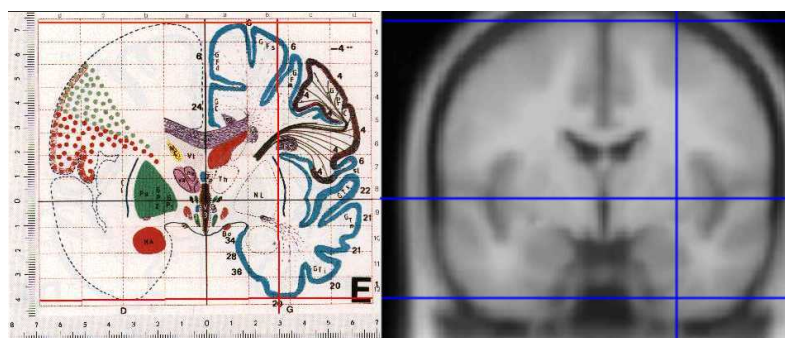
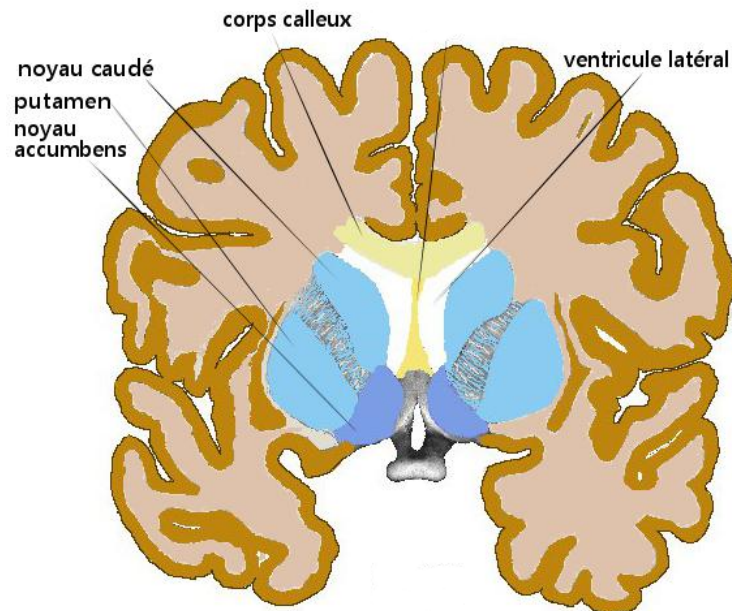
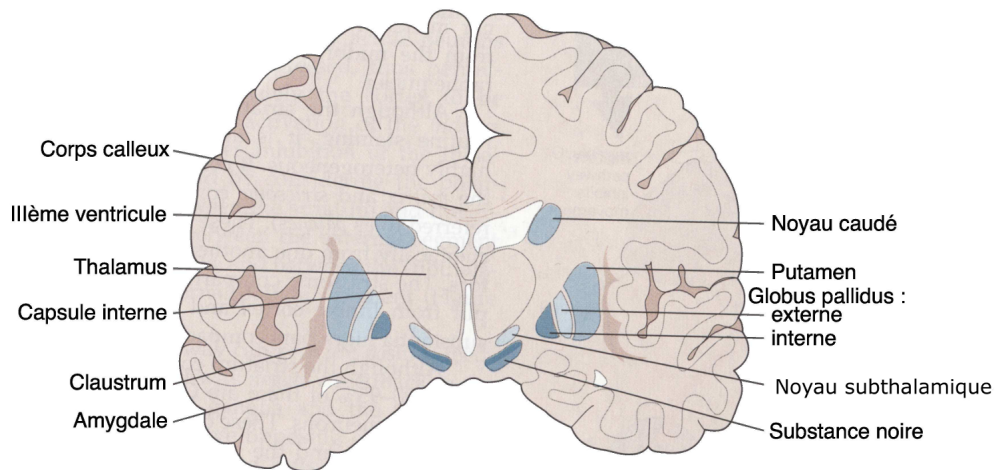


FIGURE 1.2 – Le référentiel de Talairach à gauche, et la même coupe coronale dans le référentiel du MNI à droite, Source : <http://imaging.mrc-cbu.cam.ac.uk/imaging/MniTalairach>.

au cœur du cerveau. À ce jour, les structures qui composent les NGC sont le striatum (qui regroupe le noyau caudé, le putamen et le noyau accumbens (figure 1.3)), le globus pallidus interne et externe, la substance noire (séparée en deux parties, réticulée et compacta) et le noyau subthalamique, voir la figure 1.4.

La capsule interne (substance blanche) sépare le noyau caudé du putamen. Le noyau accumbens est constitué des parties ventrales du putamen et du noyau caudé. La lame médullaire externe (substance blanche) sépare le putamen du globus pallidus. L'appellation noyau lenticulaire comprend le putamen et les globus pallidus interne et externe. D'après [Yelnik *et al.* 1991], le striatum est constitué jusqu'à 96% de neurones de projection GABAergiques (neurones épineux, i.e. dont les dendrites sont recouvertes d'épines). Les autres neurones qui le composent sont de grande taille

FIGURE 1.3 – Le noyau accumbens, wikipedia.org.FIGURE 1.4 – Une vue d'ensemble des noyaux gris centraux, *illustration adaptée de [Kandel et al. 2000]*.

et cholinergiques. À part le noyau subthalamique, qui produit un neurotransmetteur excitateur (glutamate), tous les autres noyaux possèdent des neurones inhibiteurs et sont GABAergiques.

10 Chapitre 1. Contexte : les boucles cortico-sous-corticales du cerveau

D'un point de vue anatomique pur, les différents noyaux peuvent être présentés ainsi :

- Le noyau caudé (STRCD) est un ensemble de trois régions, de la partie antérieure à la partie postérieure : la tête, le corps et la queue.
- Le putamen (STRPU).
- Le pallidum ou globus pallidus est composé des globus pallidus interne et externe qui sont séparés par la lame médullaire interne (GPe, GPi).
- Le noyau subthalamique (STN) est composé de neurones de taille intermédiaire avec des dendrites lisses et peu ramifiées.
- Le noyau pédoculo-pontin (PPN).
- La substance noire (SN) est formée de neurones aux dendrites très longues, lisses et peu ramifiées. Elle peut se diviser en deux sous-parties : la SN pars compacta (SNpc), qui est composée de neurones dopaminergiques (qui projettent sur le striatum) et la SN pars reticulata (SNpr), qui se compose de neurones GABAergiques qui projettent sur le pallidum, le thalamus et le PPN.

L'expression « un neurone projette sur une région » signifie que le neurone transmet l'information à d'autres neurones présents dans la région en question, à l'aide de synapses. Chez l'Homme, le striatum (STR) a un volume de $9,941 \text{ mm}^3$, et les volumes des autres structures sont : $GPe = STR/12$, $GPi = STR/21$, $STN = STR/63$, $SN = STR/25$ ¹. Le volume diminue donc du cortex vers les noyaux les plus profonds.

Le thalamus Le thalamus (figure 1.5) est une structure profonde du cerveau et peut être subdivisé en de nombreux sous-noyaux. Il est, après le cortex, la deuxième plus grande source de projections vers le striatum. Les principaux noyaux le composant sont : le pulvinar (THPU), le complexe centro-médian-parafasciculaire (THCM-THPF), les noyaux de la ligne médiane, le noyau réticulaire, le noyau médiodorsal (THMD), le noyau ventral antérieur (THVA), les noyaux ventraux postérieurs interne (THVPI) et externe (THVPE), le noyau ventral latéral (THVL), le noyau ventral intermédiaire (THVIM), le noyau antérieur (THANT), le noyau réticulaire périthalamique (THRPT). Le thalamus est composé de deux types de neurones, des interneurones GABAergiques et des neurones glutamatergiques de projection, dont les cibles principales sont le cortex et le striatum.

Le cervelet Le cervelet est la région située juste en dessous du cerveau, et dorsalement au tronc cérébral. Il est notamment reconnu pour son rôle important dans

1. Pour plus d'informations, se référer au cours de J. Yelnik <http://www.chups.jussieu.fr/polys/dus/duneuropsychologie/ganglionsdelabase20062007.pdf>

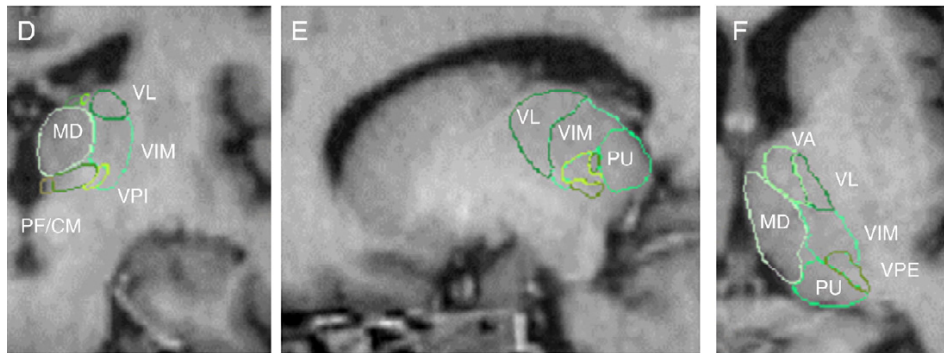


FIGURE 1.5 – Le thalamus et les différents noyaux le composant, VL : noyau ventral latéral, VIM : le noyau ventral intermédiaire, MD : le noyau médiodorsal, PU : le noyau pulvinar, VA : le noyau ventral antérieur, VPE : le noyau ventral postérieur externe, VPI : le noyau ventral postérieur interne, PF/CM : le complexe centro-médian-parafasciculaire. *figure adaptée de l'article [Yelnik et al. 2007].*

la coordination des mouvements du corps. En effet, il est relié à la moelle épinière et en reçoit des informations somatosensorielles. De plus, il reçoit des informations motrices du cortex cérébral. Récemment, [Strick et al. 2009] ont montré qu'il était également lié à des fonctions cognitives plus complexes et [Habas et al. 2009] ont montré que des régions spécifiques du cervelet faisaient partie des réseaux fonctionnels (voir aussi Chapitre 2, page 59). Cependant, ces études sont très récentes et les études sur les boucles cortico-sous-corticales chez le primate non humain sont très limitées. Les études de référence sur les boucles cortico-sous-corticales (par exemple [Alexander et al. 1986]) ne se sont pas intéressées aux aspects du cervelet. Pour l'étude en IRMf au repos présentée au chapitre 3, nous nous contenterons de citer le cervelet s'il est impliqué dans les réseaux fonctionnels, mais nous n'en détaillerons pas les régions précisément.

Les liens anatomiques entre la substance grise corticale, sous-corticale et du thalamus se font grâce à la substance blanche, que nous étudions dans la section suivante.

1.1.1.2 Structure et organisation de la substance blanche

La substance blanche représente les régions où les axones des neurones, recouverts de gaines de myéline, sont les plus nombreux.

12 Chapitre 1. Contexte : les boucles cortico-sous-corticales du cerveau

L'axone L'axone est l'un des trois éléments qui constituent le neurone, et a pour fonction de transmettre l'information traitée par le corps cellulaire aux autres cellules nerveuses et ce, grâce à trois fonctions. Premièrement, établir des connexions avec d'autres cellules à l'aide de synapses, deuxièmement, transmettre les impulsions nerveuses aux cellules voisines (ce sont des potentiels d'action, et il s'agit d'un signal électrique) et, enfin, acheminer les molécules élaborées dans le corps cellulaire (neurotransmetteurs) vers un point de connexion. Les axones des neurones sont réputés pour la rapidité des transmissions, rapidité due à la présence d'une gaine de myéline. Cette gaine recouvre par morceaux l'axone, laissant place à des sections non couvertes, les nœuds de Ranvier, figure A.3 (Annexe A).

Les faisceaux de la substance blanche D'un point de vue un peu plus macroscopique, les axones qui constituent la substance blanche peuvent être séparés en trois types de fibres (amas d'axones) : les fibres de projection qui relient le cortex aux noyaux gris centraux, au thalamus, au cervelet et au tronc cérébral; les fibres commissurales qui relient les deux hémisphères; et les fibres d'association qui relient des régions au sein d'un même hémisphère (figures 1.6 et 1.7).

Les fibres de projection sont celles qui nous intéressent le plus dans la suite de ce travail, car ce sont elles qui établissent un lien entre le cortex et les structures sous-corticales (noyaux gris centraux et thalamus). Ces fibres prennent leur origine dans les cellules nerveuses du cortex et projettent dans (à travers) les régions sous-corticales en formant la couronne rayonnante (*corona radiata*), ainsi que trois capsules (ou faisceaux) : la capsule interne, la capsule externe et la capsule extrême. Les fibres cortico-basales, qui relient le cortex aux noyaux gris centraux, forment des boucles qui relient le cortex au striatum, puis le striatum au pallidum, puis le pallidum au thalamus, avant de rejoindre le cortex (Figure 1.6).

Les fibres commissurales ont pour rôle de relier les deux hémisphères entre eux et sont composées du corps calleux et des commissures antérieure et postérieure (figures 1.7 et 1.6). Le corps calleux est composé d'environ 300 millions de fibres, ce qui en fait la commissure la plus importante du cortex. La majorité des fibres qui le composent sont de nature homotope, c'est-à-dire qu'elles connectent des régions symétriques d'un hémisphère à l'autre. Au sein des régions sous-corticales, la commissure postérieure associe le thalamus aux noyaux à prédominance fonctionnelle motrice. Enfin, la commissure antérieure connecte les deux lobes temporaux, les bulbes olfactifs et les régions olfactives.

Les fibres d'association sont plus ou moins longues en fonction des régions qu'elles associent au sein d'un même hémisphère, et croisent toutes des fibres de

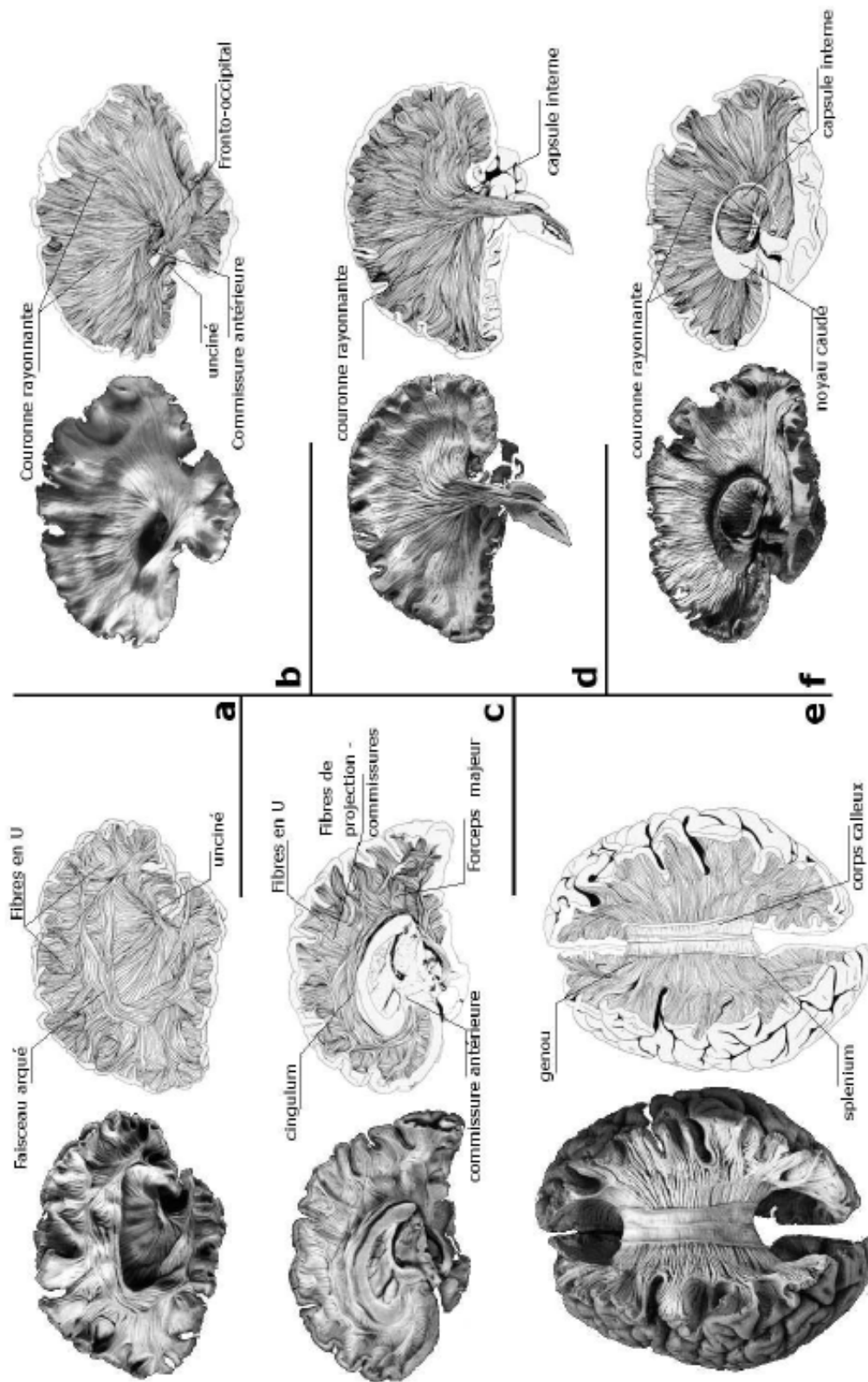


FIGURE 1.6 – Les principales fibres du cerveau humain, (a) Faisceaux d'association longs et courts ; (b) Couronne rayonnante ; (c) Faisceaux du système limbique ; (d) Couronne rayonnante et capsule interne ; (e) Corps calleux (fibre commissurale) ; (f) Connexions du noyau caudé. *source : www.vh.org*

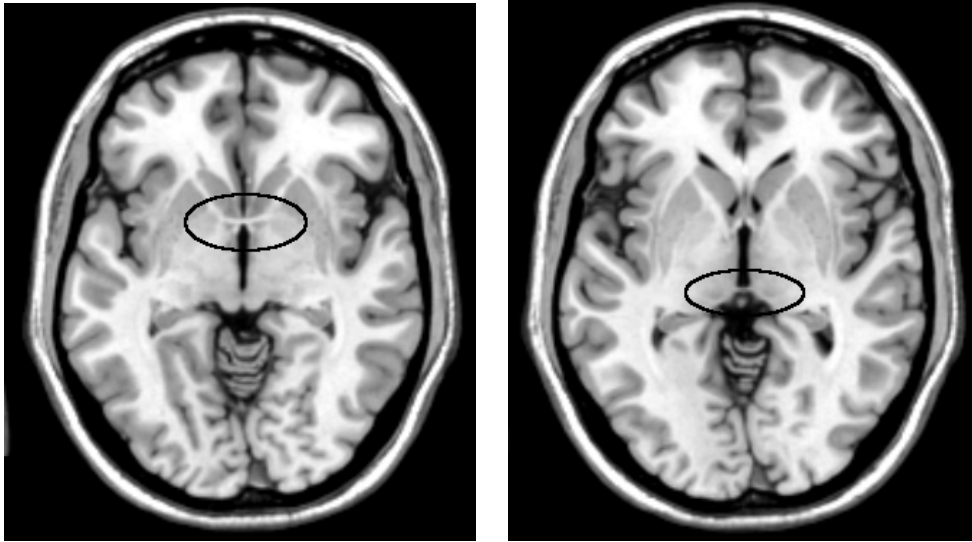


FIGURE 1.7 – Les commissures antérieure (CA : à gauche) et postérieure (CP : à droite) vues en coupes axiales. Images réalisées avec *Anatomist*.

projection ou commissurales. Les plus petites fibres d'association de par leur taille sont également appelées fibres en « U » (ou fibres courtes) et relient des régions corticales voisines au sein d'un même lobe ou de deux lobes voisins. Les longs faisceaux d'association qui relient des lobes différents sont au nombre de six : le cingulum, le faisceau arqué (ou faisceau longitudinal supérieur), le faisceau longitudinal inférieur, le faisceau fronto-occipital supérieur (ou faisceau sous-calleux), le faisceau unciné et le faisceau fronto-occipital inférieur (voir la figure 1.6). Il en existe d'autres, comme les cinq faisceaux qui assurent les connexions entre les différentes faces du lobe occipital ; ou encore les faisceaux du lobe frontal (moins nombreux).

1.1.1.3 Les boucles cortico-sous-corticales

D'un point de vue anatomique, les boucles cortico-sous-corticales sont des régions de la substance grise qui sont reliées entre elles par de la substance blanche. Une boucle est définie par l'existence de projections corticales vers les régions sous-corticales, puis un retour des projections vers le cortex. Plus précisément, les projections partent du cortex vers le striatum (STRCD, STRPU) qui est le point d'entrée au sein des NGC. Les projections se dirigent ensuite vers les structures intermédiaires et de contrôle (GPe, SNpc, STN), puis vers le thalamus, pour ensuite sortir des NGC par les structures de sortie (GPi et SNpr) et, enfin, rejoindre le cortex. Le thalamus est le relais des projections issues des NGC vers le cortex (figure 1.8).

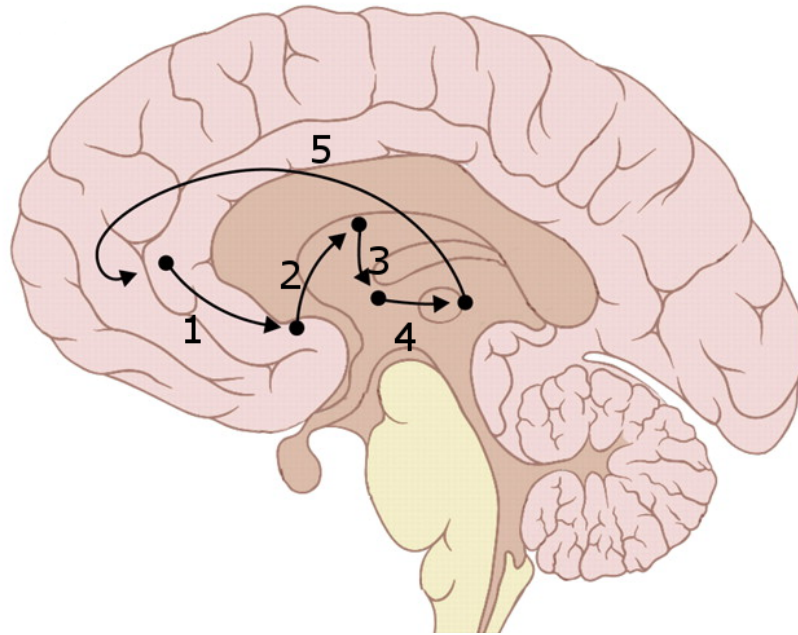


FIGURE 1.8 – Les boucles cortico-sous-corticales. La boucle naît dans le gyrus cingulaire antérieur (1), passe dans le striatum ventral (2), puis dans le globus pallidus rostro-latéral (3), continue à travers le thalamus médio-dorsal (4) et enfin retourne au sein du cortex préfrontal (5). <http://biohorizons.oxfordjournals.org/content/4/2/165/F2.expansion.html>

D'après [Alexander *et al.* 1990], des aires spécifiques du cortex envoient des projections glutamatergiques excitatrices à des portions sélectives du striatum. En réponse à ce haut taux de décharges d'activités spontanées, les noyaux de sortie des NGC exercent un effet inhibiteur, GABAergique et tonique sur les noyaux cibles du thalamus. Une description des régions fonctionnelles corticales et sous-corticales est présentée en section 1.1.2 et les boucles cortico-sous-corticales chez le primate non humain sont détaillées dans la section 1.1.2.4.

1.1.1.4 Comment étudier l'anatomie des boucles cortico-sous-corticales ?

Chez l'animal, l'étude des boucles se fait grâce à un traçage des voies axonales par injection d'un virus ou de BDA (biotine dextran amine) dans une région précise au sein du cortex. Suivant le point d'entrée dans les noyaux, le marqueur sera spécifique, et les virus de la rage et de l'herpès sont souvent utilisés comme marqueurs axonaux. Ces virus sont transportés rétrogradement et franchissent les synapses suc-

16 Chapitre 1. Contexte : les boucles cortico-sous-corticales du cerveau

cessives des neurones [Ugolini *et al.* 1989]. Suivant le délai entre l'injection du virus et le sacrifice de l'animal, le nombre de synapses franchies sera différent. Un ensemble d'études utilise le transport rétrograde de virus chez le primate non humain [Alexander *et al.* 1986, Middleton & Strick 2000], ou bien le transport antérograde de la BDA [Haber 2003]. Les projections du cortex moteur vers le striatum ont été identifiées par injection d'acides aminés marqués par radioactivité (on appelle cela autoradiographie) qui migrent par voie antérograde (e.g. [Kunzle 1975]).

Chez l'Homme, André Vesale (1514-1564) entreprit de nombreuses dissections de cadavres humains et écrivit en 1534 la *Fabrica*, un recueil dont un des sept chapitres est consacré au cerveau humain, dans lequel il sera le premier à distinguer la substance grise de la substance blanche, mais également le premier à localiser le thalamus et les noyaux gris centraux (sans les nommer par contre). Des dissections ont également permis au français Felix Vicq d'Azyr (1748-1794) et à l'allemand Samuel Thomas Sömmerring (1755-1830) de fournir les premières représentations du cerveau humain et ce, avec une qualité supérieure ou égale à ce que l'on peut trouver aujourd'hui dans les traités d'anatomie cérébrale (figure 1.9).

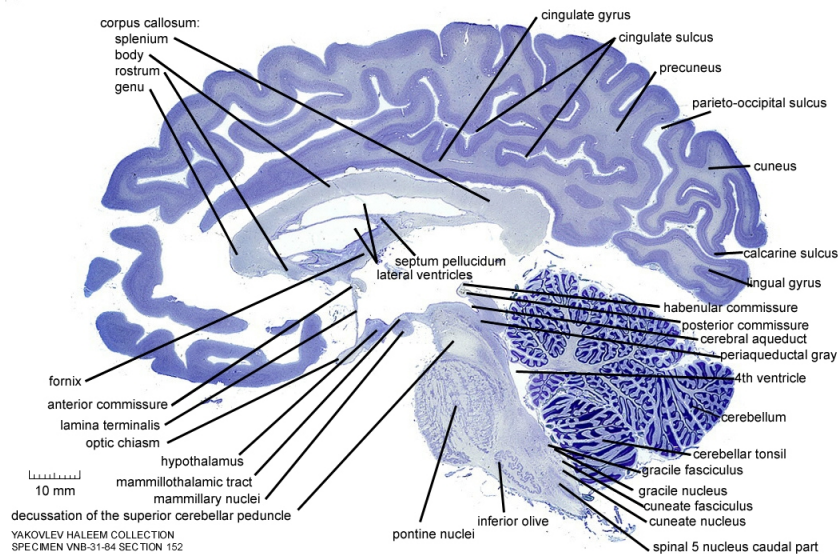


FIGURE 1.9 – Le cerveau présenté par Felix Vicq d'Azyr, au XVIII^e siècle. *Source : internet.*

Aujourd'hui, des études chez l'Homme sont également possibles suite à des dissections post-mortem du cerveau, comme par exemple lors de la création de l'atlas post-mortem des noyaux gris centraux de [Yelnik *et al.* 2007]. Des marqueurs de tissus sont alors utilisés afin de détecter les différentes structures (comme le cresyl violet). Cependant, pour des raisons éthiques et du fait que ces techniques sont réa-

lisées post-mortem, elles sont peu nombreuses chez l'Homme, et encore moins si les sujets sont sains. En revanche, lors de pathologies comme la maladie d'Alzheimer, une découpe du cerveau peut être réalisée afin de mieux comprendre la maladie et les lésions qu'elle engendre.

Chez l'humain, l'étude de l'anatomie des boucles cortico-sous-corticales se fait donc généralement de manière non invasive, grâce à la neuroimagerie (voir section 1.2).

1.1.2 Description fonctionnelle

1.1.2.1 Étude de la fonction cérébrale : du localisationnisme à l'intégration

Nous venons de présenter un ensemble de connaissances anatomiques du cerveau et, plus précisément, des boucles cortico-sous-corticales. Mais qu'en est-il de la fonction identifiée au sein de ces boucles cortico-sous-corticales ? Tout d'abord, il est important de savoir que plusieurs types de fonctions existent. Les grands types de fonctions cérébrales que nous considérons dans la suite de la thèse sont : le système associatif, le système limbique et le système sensorimoteur, que nous présenterons en détail au cours de cette section. Une fois les différents types de fonctions répertoriés, il est intéressant de savoir quelles sont les régions impliquées dans l'exécution d'une fonction.

Pour cela, les premières études réalisées ont tenté de montrer qu'à une fonction correspondait une région, il s'agissait alors du localisationnisme, dont la forme la plus extrême a été la phrénologie, développée par Franz Joseph Gall (1757-1828). D'un point de vue historique, les premières expériences pour déterminer la fonction d'une région cérébrale sont les études dites lésionnelles. Si une région est lésée et que le sujet est aphasique par exemple, on émettra l'hypothèse que la région touchée est impliquée dans le langage articulé [Broca 1861]. Plus tard, des méthodes de stimulation électrique permettront d'être beaucoup plus précis sur la fonction de régions corticales et sous-corticales (par exemple l'*Homunculus* [Penfield & Rasmussen 1950]).

Le localisationnisme a ensuite été abandonné pour faire place au principe d'intégration, qui stipule qu'une fonction est le résultat de l'interaction de plusieurs régions qui communiquent entre elles. De manière plus générale, le principe d'intégration revient à l'étude d'un réseau fonctionnel, qui définit une fonction donnée. Afin de mettre en évidence ce mode de réalisation d'une fonction, des études ont été réalisées chez l'animal. En effet, des microinjections intra-cérébrales d'agents pharmacologiques (comme la bicuculline : antagoniste GABA) ont été effectuées dans le pallidum externe pour identifier les fonctions des différents territoires fonctionnels

18 Chapitre 1. Contexte : les boucles cortico-sous-corticales du cerveau

[Grabli *et al.* 2004]. Ces microinjections permettent également d'étudier les conséquences de dysfonctionnements neuronaux. Le transport transneuronal rétrograde mentionné précédemment chez le primate permet d'identifier les régions impliquées dans une fonction grâce aux liens entre les régions. En effet, si l'on injecte le virus au sein d'une région corticale motrice, on s'attend à ce que les régions sous-corticales reliées à celle injectée soient motrices également.

Dans [Worbe 2010], l'auteur rapporte que des enregistrements électrophysiologiques effectués dans le striatum sensorimoteur chez le singe éveillé ont permis d'identifier (1) le décours temporel du traitement de l'information entre les aires corticales motrices et le striatum, (2) les sous-populations de neurones impliquées dans le traitement de différents types d'information motrice, suivant les paradigmes utilisés. Ces deux types d'information (traçage neuronal et électrophysiologie) ont principalement permis d'identifier les régions associatives, limbiques et sensorimotrices, qui seront présentées section 1.1.2.2.

Dans cette section, nous nous attacherons à définir les grands systèmes fonctionnels corticaux et sous-corticaux. Puis, nous présenterons les boucles cortico-sous-corticales telles qu'elles ont été établies chez le primate non humain.

1.1.2.2 Les grands systèmes fonctionnels corticaux

La fonction cérébrale peut être cartographiée en trois grands systèmes fonctionnels que sont le système limbique, le système associatif et le système sensorimoteur [Parent 1990]. Les régions sensorimotrices sont connues pour être à la base du mouvement [Dum & Strick 2002], les régions associatives pour être le support des fonctions cognitives [Pandya & Yeterian 1990] et les régions limbiques ont pour particularité d'être dédiées aux informations émotionnelles et motivationnelles [Kringelbach & Rolls 2004]. Les principales régions qui composent ces systèmes (figure 1.10) sont détaillées ci-après :

Le système sensorimoteur Le système sensorimoteur a été récemment mis à jour par [Dum & Strick 2002] au vu de nouvelles connaissances physiologiques et anatomiques chez le primate non humain. Les aires dites sensorielles sont les aires de Brodmann (BA) 1, 2 et 3. Le cortex moteur impliqué dans la réponse motrice est composé du cortex moteur primaire : BA 4 (ou M1) et des aires prémotrices : BA 6 (composé de l'aire motrice supplémentaire (SMA : « supplementary motor area ») et du cortex prémoteur), aire motrice pré-SMA et aires motrices cingulaires (BA 23 et BA 24). Ces aires permettent de planifier le mouvement grâce aux aires prémotrices, ainsi que d'exécuter ou d'apprendre des séquences motrices, grâce aux

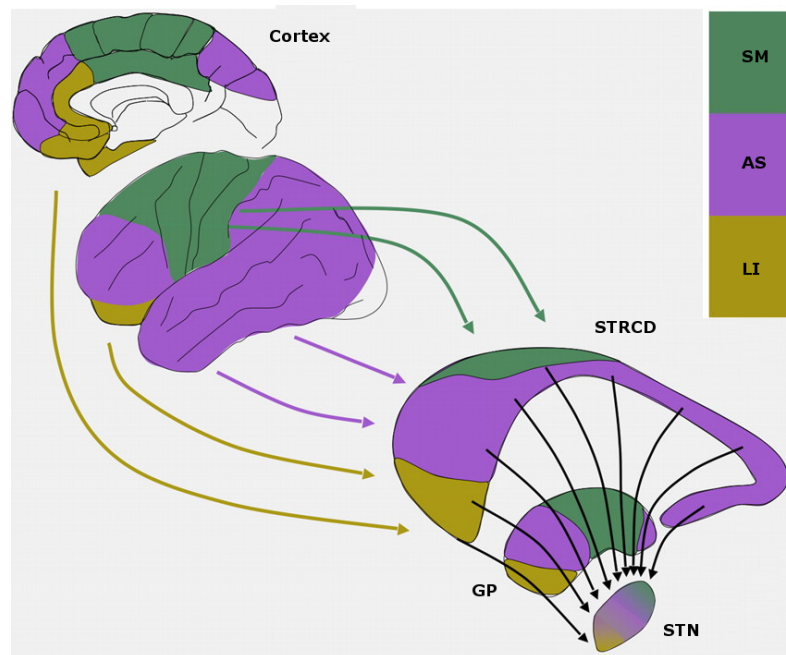


FIGURE 1.10 — Les systèmes fonctionnels cortico-sous-corticaux, légende : AS, associatif; LI, limbique; SM, sensorimoteur; STRCD : noyau caudé; GP : globus pallidus; STN : noyau sous-thalamique. *Source : figure adaptée de [Mallet et al. 2007].*

aires motrices primaires.

Le système associatif Le cortex dit associatif est défini par [Flechsig 1896] sur un critère de myélinisation des neurones plus tardive que pour les neurones du cortex moteur. En effet, la myélinisation des neurones s'effectue de la naissance à 18 ans. Certaines régions sont myélinisées à l'âge de 3-4 ans alors que d'autres le sont beaucoup plus tard. Flechsig propose alors que les régions myélinisées tôt interviendraient dans les mouvements simples, alors que celles myélinisées plus tard interviendraient dans des fonctions mentales plus élaborées. Ces dernières régions correspondraient aux régions associatives. Plus tard, [Pandya & Yeterian 1990] ont étudié l'organisation cytologique des aires associatives chez le primate non humain. Les aires corticales associatives sont réparties au sein du

- cortex frontal : le cortex préfrontal dorsolatéral (CPFDL) comprenant l'aire BA 8/9, le gyrus frontal médian (BA 9/46), le gyrus frontal inférieur (BA 12/47, BA 44 et BA 45) le pôle frontal (BA 10),
- cortex temporal : BA 20, BA 21, BA 22 et BA 40,
- cortex pariétal : BA 5, BA 7 et BA 39,

20 Chapitre 1. Contexte : les boucles cortico-sous-corticales du cerveau

– cortex occipital : BA 18 et BA 19.

Les aires définies comme associatives au sein du cortex sont impliquées dans toutes sortes de fonctions exécutives, comme par exemple la mémoire de travail, la planification des mouvements et du comportement, ou encore la flexibilité mentale.

Le système limbique Au départ, le système limbique est nommé suite aux travaux de Broca. Pour une revue, le lecteur pourra se référer à [Kringelbach & Rolls 2004]. Le cortex limbique comprend les régions du cortex préfrontal orbitoventral (BA 11, BA 12, BA 13, BA 14, BA 25 et BA 32 inférieur), du cortex préfrontal médian (BA 24a, BA 24b, BA 25 et BA 32), le cortex olfactif, le cortex parahippocampique, une partie du cortex insulaire, le noyau basolatéral de l'amygdale et les noyaux du septum. Il est connu pour son implication dans des comportements instinctifs, tels que le contrôle du système nerveux végétatif, le comportement sexuel, la régulation de la faim et de la soif, ou encore l'agressivité.

1.1.2.3 Les systèmes fonctionnels sous-corticaux

La répartition fonctionnelle des régions sous-corticales repose sur l'organisation des projections cortico-striatales, étudiées notamment chez le primate non humain grâce à des traceurs tels que les virus de l'herpès ou de la rage, ou bien par des techniques d'autoradiographie (voir section 1.1.1.4). [Alexander *et al.* 1990, DeLong 1990] ont ainsi mis en évidence des voies fonctionnelles distinctes traitant les informations limbique, associative et sensorimotrice.

Initialement connues pour leur rôle lors du contrôle moteur, les structures sous-corticales sont impliquées également dans diverses fonctions cognitives (fonctions exécutives) et comportementales [Middleton & Strick 2000]. En effet, on leur associe aujourd'hui un rôle majeur dans les processus attentionnels, la mémoire de travail, la motivation, la planification, l'initiation, la sélection, l'anticipation des différentes étapes d'une action. Ces fonctions non motrices ont été associées aux NGC et au thalamus suite à l'observation de patients atteints de maladies neurodégénératives affectant les structures sous-corticales. Les figures 1.10 et 1.13 présentent les régions fonctionnelles sous-corticales.

Les régions sous-corticales sensorimotrices Les régions sensorimotrices du striatum sont situées sur les régions postérieures et sur la partie dorsale du striatum antérieur. Le thalamus moteur est composé des noyaux postérieurs et latéraux : le noyau ventro-latéral (THVL), le noyau ventral postérieur (THVP) et le noyau ventral intermédiaire (THVIM).

Les régions sous-corticales associatives Les régions associatives du striatum sont la partie dorsale du noyau caudé, comprenant la tête, le corps et la queue, la partie dorsale du putamen antérieur et une partie ventrale du putamen postérieur [Selemon & Goldman-Rakic 1985, Cavada & Goldman-Rakic 1991, Cheng *et al.* 1997]. Les régions associatives du thalamus sont plutôt intermédiaires : le pulvinar (THPU), le noyau ventral antérieur (THVA), le noyau réticulaire périthalamique (THRPT), le noyau médio-dorsal (THMD) et le noyau antérieur (THANT).

Les régions sous-corticales limbiques Les régions limbiques du striatum sont le noyau caudé ventral, le putamen ventral antérieur et le noyau accumbens [Kunishio & Haber 1994, Haber & Lu 1995, Ferry *et al.* 2000]. Les régions antérieures et médianes du thalamus constituent les régions limbiques : le noyau antérieur du thalamus (THANT, par le circuit de Papez [Papez 1995]) et les noyaux de la ligne médiane (THLM).

Il faut noter que cette séparation anatomique en trois grands systèmes fonctionnels n'est pas franche. En effet, il existe des régions sous-corticales « mixtes » qui permettent la réalisation de deux fonctions distinctes. Par exemple, au sein du striatum, les frontières entre les régions sensorimotrices, associatives et limbiques sont floues et il existe des zones à la fois associatives et motrices, ainsi que des zones à la fois associatives et limbiques. Ces chevauchements ont été mis en évidence notamment par [Haber 2003], qui a montré que les projections du cortex vers le striatum étaient diffuses chez le primate non humain.

1.1.2.4 Modèles des boucles cortico-sous-corticales chez le primate non humain

D'un point de vue fonctionnel, les boucles cortico-sous-corticales sont le support de convergence des informations transitant entre le cortex, le thalamus et les NGC. Elles relient des régions ayant la même fonctionnalité, qu'elles soient sensorimotrices, associatives ou limbiques. L'information part du cortex pour être traitée par les NGC. Une fois traitée, cette information retourne vers le cortex via le thalamus. Le cortex joue donc le rôle d'informateur pour les NGC, puis d'exécutant.

Le modèle à cinq voies Le traitement de l'information corticale se fait de manière hiérarchisée au sein des noyaux gris centraux et du thalamus. En effet, [Alexander *et al.* 1986] ont montré, grâce au transport transneuronal rétrograde chez le primate non humain, que des boucles cortico-sous-corticales traitent l'information

22 Chapitre 1. Contexte : les boucles cortico-sous-corticales du cerveau

de manière parallèle en fonction des domaines fonctionnels. Ils mettent en évidence cinq boucles cortico-sous-corticales : le circuit moteur, le circuit oculomoteur, le circuit préfrontal dorsolatéral, le circuit orbitofrontal et le circuit cingulaire antérieur. Ils montrent une organisation par voies parallèles de circuits fonctionnels séparés liant les NGC au cortex via la thalamus (figure 1.11). Ces boucles mettent en jeu des régions corticales et sous-corticales.

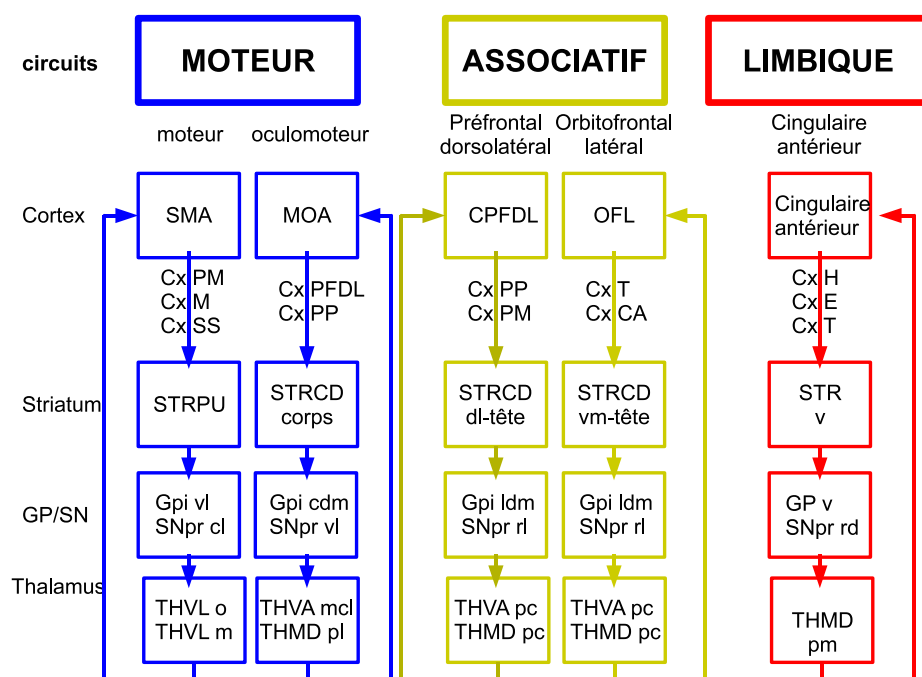


FIGURE 1.11 — Les boucles cortico-sous-corticales présentées dans [Alexander *et al.* 1986]. Abréviations au niveau du cortex : MOA : aire oculomotrice, OFL : cortex orbitofrontal latéral, Cx PM : cortex prémoteur, Cx M : cortex moteur, Cx SS : cortex somatosensoriel, Cx PP : cortex pariétal postérieur, Cx T : cortex temporal, Cx H : cortex hippocampique, Cx E : cortex entorhinal ; abréviations de latéralisation : cl : caudolatéral, cdm : caudal dorsomédian, dl : dorsolatéral, l : latéral, ldm : latéral dorsomédian, m : médian, mdm : médian dorsomédian, pl : postérolatéral, pm : postéromédian, rd : rostrordorsal, rl : rostrolatéral, rm : rostromédian, vl : ventrolatéral, vm : ventromédian. *Figure adaptée de [Alexander *et al.* 1986].*

Le rôle des NGC est d'intégrer des informations corticales et de les relayer vers le cortex ou le tronc cérébral (en passant par le thalamus) [Parent & Hazrati 1995].

Le modèle à deux voies De plus, on sait que les NGC et le thalamus sont impliqués dans deux voies parallèles, dites « directe » et « indirecte », dont les effets sont opposés [DeLong 1990] (figure 1.12).

La voie directe La voie directe est caractérisée par ses projections GABAergiques inhibitrices du striatum vers le GPi et la SNpr. Par cette voie, le striatum inhibe l'activité spontanée, tonique, inhibitrice et GABAergique des structures de sortie des NGC. Il s'agit donc d'une voie excitatrice : en effet, le striatum renforce l'inhibition au niveau du GPi et de la SNpr, d'où une facilitation des échanges (levée d'inhibition). Cette désinhibition est à l'origine de l'élaboration du mouvement et de l'exécution du programme désiré [Hikosaka *et al.* 2000] (figure 1.12). L'information va donc du cortex au striatum (STRCD et STRPU), qui la redirige vers la SN et le GPi, qui projettent l'information ensuite vers le thalamus, avant de former une boucle vers le cortex frontal.

La voie indirecte La voie indirecte comporte par rapport à la voie directe une étape supplémentaire, qui implique le GPe et le STN. Les projections inhibitrices partent du striatum vers le GPe, puis vers le STN. Il s'agit d'une voie frénatrice. En effet, elle exerce une inhibition accrue des cibles de projection et on lui admet comme fonction de moduler le processus de désinhibition, ainsi que de participer au contrôle de l'amplitude du mouvement et à l'inhibition des mouvements non désirés et hors de contexte. Elle permet l'arrêt de l'exécution d'un programme [Mink 1996] (figure 1.12).

Une extension du travail sur les voies cortico-sous-corticales a permis d'identifier une troisième voie, la **voie hyperdirecte** [Nambu *et al.* 2002]. Cette dernière transporte l'information directement du cortex vers le STN sans passer par le striatum. Elle est importante lors de l'inhibition de programmes concurrents [Nambu *et al.* 2002]. L'information débute au sein du cortex, pour se projeter vers le striatum, puis le GPe, ensuite vers le STN qui va boucler l'information avec le GPe (boucle interne), mais aussi distribuer l'information au GPi et à la SN qui, comme dans le cas de la voie directe, renvoient l'information au cortex frontal via le thalamus. La différence entre les voies directe et hyperdirecte est que, dans la voie hyperdirecte, le striatum envoie l'information au GPe, et non au GPi et à la SN (figure 1.12).

Il est intéressant de noter qu'il existe des boucles sous-corticales, comme la boucle du complexe centromédian-parafasciculaire, et une boucle nigro-striatale, qui ne sont

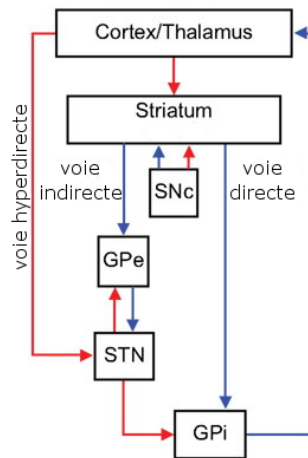


FIGURE 1.12 – Les voies directe, indirecte et hyperdirecte. *Source : adapté de [Bronfeld & Bar-Gad 2011].*

pas reliées au cortex.

Limites de ces modèles Parent et al. [Parent 1990] montrent que les boucles associative, sensorimotrice et limbique sont traitées séparément dans des territoires distincts au sein de ces circuits. Chacun des NGC et le thalamus possèdent une région associative (qui traite les informations cognitives), limbique (qui traite des informations motivationnelles et émotionnelles) et sensorimotrice (figure 1.13). [François et al. 2004] ont montré, par des injections d’agents pharmacologiques chez le primate non humain, des réponses comportementales et une connectivité anatomique différentes selon le territoire injecté.

Longtemps considéré comme simple relais d’information entre les NGC, le STN apparaîtrait aujourd’hui comme le centre de contrôle de l’information transitant par les NGC et aurait un rôle privilégié dans l’organisation des boucles cortico-sous-corticales [Smith et al. 1998].

D’autre part, le modèle classique postule une ségrégation stricte des neurones entre les voies directe et indirecte, alors que les marquages axonaux ont montré que la majorité des neurones se projetant sur la SNpr ou le GPi innervaient également le GPe [Lévesque & Parent 2005].

[Karachi et al. 2002] ont montré que l’identification des territoires fonctionnels de l’Homme était semblable à celle du primate non humain. De plus, ils ont montré l’existence d’une superposition des territoires dans la frontière séparant deux territoires voisins. Une séparation stricte des territoires n’est donc plus d’actualité.

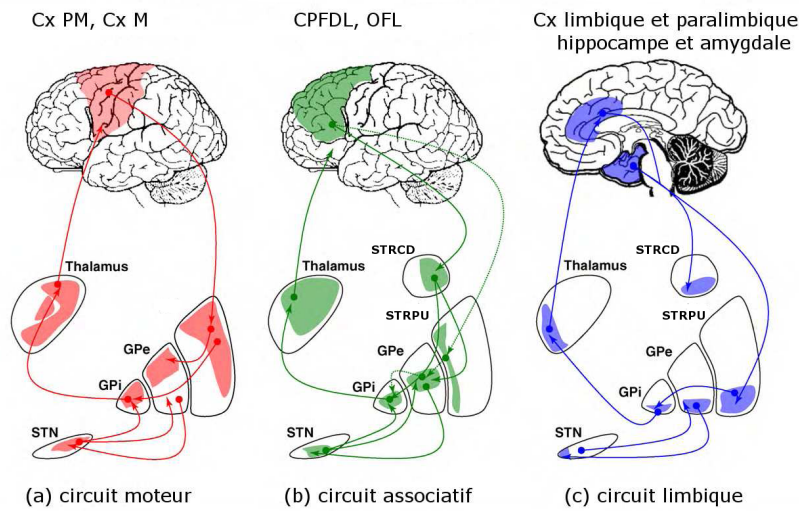


FIGURE 1.13 — Les différents circuits présentés par [Krack *et al.* 2010]. En rouge est représenté le circuit moteur, en vert le circuit associatif et en bleu le circuit limbique, Cx : cortex, PM : prémoteur, M : moteur, OFL : orbitofrontal latéral, CPF DL : cortex préfrontal dorsolatéral, GPe : globus pallidus externe, GPi : globus pallidus interne, STRCD : noyau caudé, STRPU : putamen, STN : noyau subthalamique. Source : figure adaptée de [Krack *et al.* 2010].

[Haber 2003] montre même que les circuits associatif, limbique et moteur interagissent étroitement. En effet, pour effectuer une action, il faut la préparer avant de l'exécuter. Il y aurait dans un premier temps une motivation (ou une émotion) qui initierait les comportements et, ensuite, les fonctions cognitives (ou exécutives) organiseraient et planifieraient la stratégie de l'action et, enfin, l'exécution (un mouvement, une parole...). Il paraît alors assez évident que les trois boucles cortico-sous-corticales interagissent entre elles. La figure de [Haber 2003] (figure 1.14) illustre les liens entre les circuits.

D'après par exemple, [Mink 2003], les NGC jouent un rôle d'intégration et de couplage des boucles associative, limbique et sensorimotrice. Ils permettent la facilitation du déroulement des plans moteurs et de la pensée (habitude et fluidité des mouvements). De plus, ils jouent un rôle important dans l'inhibition des mouvements anormaux et des interférences de la pensée (focalisation, nouveauté, concentration). Enfin, les NGC modulent les interactions entre la motivation, le stress, le mouvement, la pensée.

Il est assez évident que le dysfonctionnement de ces boucles, ou des lésions au sein des circuits cortico-sous-corticaux, vont impliquer des complications chez l'Homme

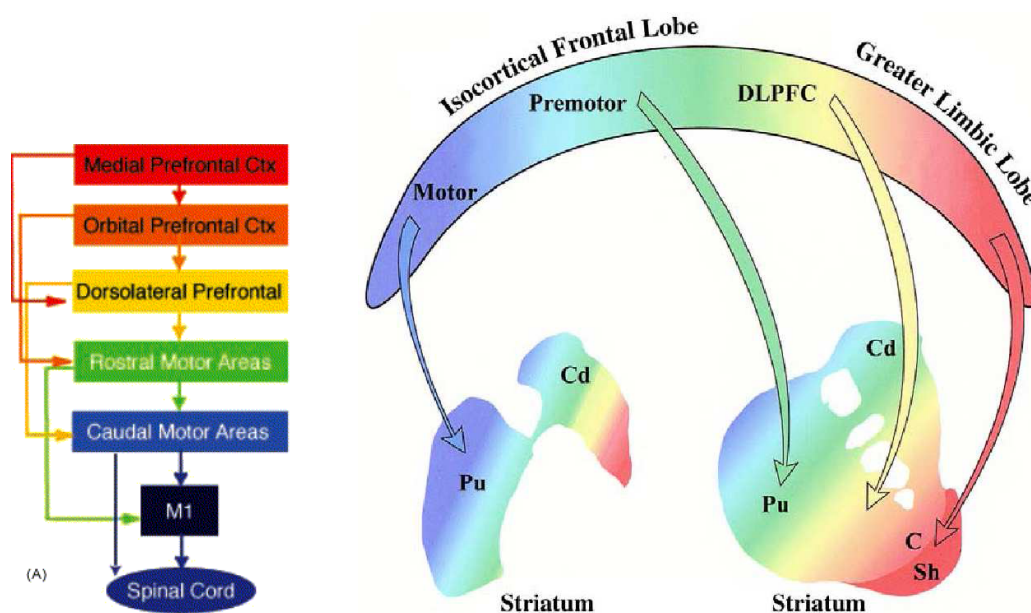


FIGURE 1.14 — Liens entre les circuits cortico-sous-corticaux. Le circuit limbique (en rouge) transfère l'information au circuit associatif (en jaune) puis aux circuits prémoteur (en vert) et moteur (en bleu), Ctx : cortex, Cd : noyau caudé, Pu : putamen, Sh : noyau accumbens . *source : figure adaptée de [Haber 2003].*

ou l'animal. Les symptômes observés peuvent être multiples, comme l'apparition de tics, de troubles du comportement (moteur ou non), des tremblements etc. En section 1.3, nous nous attarderons sur une pathologie du mouvement, le syndrome de Gilles de la Tourette, et les analyses réalisées durant cette thèse sur un ensemble de patients adultes sont présentées dans le chapitre 5.

Les boucles cortico-sous-corticales peuvent être considérées comme un cas particulier de réseaux fonctionnels du cerveau, c'est pourquoi nous nous intéressons maintenant aux réseaux fonctionnels.

1.1.3 Les réseaux fonctionnels

Un réseau fonctionnel peut être défini comme un ensemble de régions du cortex, des noyaux gris centraux, du thalamus et du cervelet ayant une dynamique temporelle similaire au cours du temps [Varela *et al.* 2001]. Ces réseaux ont été reconnus comme essentiels dans l'exécution de la majorité des fonctions cérébrales. Il est donc essentiel de les connaître précisément si l'on veut comprendre le fonctionnement du cerveau [Mesulam 1998]. Dans certaines pathologies (du comportement,

du mouvement par exemple), ils peuvent être endommagés, ce qui peut contribuer aux symptômes de ces pathologies (voir le chapitre 5). Les régions appartenant à ces réseaux sont définies par les principes de ségrégation et d’intégration fonctionnelles.

1.1.3.1 Le principe de ségrégation

Ce principe postule que des populations de neurones ayant des fonctions similaires doivent se regrouper entre elles. Cela implique que des neurones voisins tendent à avoir des fonctions voisines [Hebb 1949]. C’est à ce principe qu’a fait appel Brodmann afin de déterminer ses différentes aires (figure 1.1). La ségrégation fonctionnelle est mise en place par des interactions locales entre régions distantes de moins d’un centimètre (typiquement) les unes des autres, définies au niveau du tissu neural et synchronisant leur activité via la cytoarchitecture locale. Cependant, comme on a pu le voir pour les NGC [Haber 2003], une même région anatomique peut contribuer à plusieurs fonctions distinctes. Il est important alors de considérer un réseau fonctionnel dans son ensemble si l’on souhaite attribuer une étiquette fonctionnelle à une région. Ce qui amène au deuxième principe important du mécanisme cérébral, le principe d’intégration.

1.1.3.2 Le principe d’intégration

Ce principe stipule que des populations de neurones éloignées typiquement de plus d’un centimètre synchronisent leur activité le long des fibres de substance blanche qui les relient, autrement dit que des régions cérébrales éloignées interagissent entre elles. Il en découle qu’un réseau dit « à large échelle » peut être défini comme l’ensemble des régions du cerveau distantes de plus d’un centimètre, qui coordonnent leur activité pour permettre la réalisation d’une tâche. Dans le cas des boucles cortico-sous-corticales, il s’agirait des régions du cortex, des régions des NGC et du thalamus qui interagissent entre elles afin de former ces boucles fondamentales pour le mouvement, la réflexion, etc.

1.2 Étude des boucles cortico-sous-corticales chez l’Homme en neuroimagerie

Lors des sections précédentes, nous nous sommes efforcés de présenter au mieux l’origine des boucles cortico-sous-corticales (section 1.1). Comme nous l’avons vu, les études de référence sont réalisées chez le primate non humain, post-mortem et de manière invasive avec l’injection de traceurs ou l’électrophysiologie. Bien entendu, de

28 Chapitre 1. Contexte : les boucles cortico-sous-corticales du cerveau

telles manipulations chez l'Homme ne sont pas envisageables. Nous nous intéressons donc maintenant à l'étude non invasive de ces boucles en neuroimagerie. Dans un premier temps, des techniques électriques seront présentées (section 1.2.1), puis nous nous pencherons sur les imageries métaboliques (section 1.2.2) et, enfin, nous ferons le point sur les modalités d'imagerie par résonance magnétique (section 1.2.3).

1.2.1 Électroencéphalographie, magnétoencéphalographie

L'électroencéphalographie (EEG) est une méthode non invasive qui mesure de manière directe, avec une haute précision temporelle, de l'ordre de la milliseconde, l'activité électrique du cerveau. La résolution spatiale est elle de l'ordre du centimètre. L'EEG a vu le jour en 1924 grâce au neurologue allemand Hans Berger et fut la première méthode de neuroimagerie non invasive. Des électrodes sont placées sur le cuir chevelu des sujets afin de mesurer le signal électrique résultant de la synchronisation de milliers de neurones qui produisent des potentiels d'action simultanément.

La magnétoencéphalographie (MEG) est elle aussi une technique non invasive, datant des années 1970, et qui mesure des champs magnétiques très faibles, de l'ordre de 10^{-15} Tesla², induits par l'activité électrique des neurones. L'intérêt de la MEG réside particulièrement dans le fait que les champs magnétiques ne se déforment pas lors de leur passage à travers les tissus organiques (os du crâne, peau, méninges...), contrairement aux champs électriques. Les systèmes de MEG permettent d'enregistrer avec une haute résolution temporelle (de l'ordre de la milliseconde, la résolution spatiale est généralement de quelques millimètres à un centimètre) l'activité neuronale. Cependant, dans le cas de la MEG comme de l'EEG, un grand nombre de neurones doivent être activés simultanément pour être détectés.

L'EEG et la MEG sont utilisées en routine clinique, notamment dans le diagnostic de mort cérébrale (EEG), pour détecter des troubles du sommeil (EEG), ou dans le cas de l'épilepsie (MEG et EEG). Ces techniques d'étude de l'activité électrique ou du champ magnétique du cerveau ne permettent cependant que de détecter des activations au niveau du cortex, et non au sein de régions plus profondes comme les noyaux gris centraux et le thalamus. Ces techniques d'imagerie ne seront donc pas utilisées dans la suite de ce travail, en raison du manque d'information au niveau sous-cortical.

2. Le champ magnétique terrestre est de l'ordre de 5.10^{-5} Tesla.

1.2.2 L'imagerie fonctionnelle métabolique

1.2.2.1 La tomographie par émission de positons (TEP)

La tomographie par émission de positons (TEP) est une méthode d'imagerie qui repose sur la désintégration d'un produit faiblement radioactif au contact d'une molécule réceptrice du corps humain, et qui donne accès à l'activité métabolique d'un organe cible. Le principe général de la TEP est d'injecter un traceur (dont les propriétés sont connues) marqué radioactivement par voie veineuse chez un sujet. Le traceur se désintègre au contact du tissu cible, et émet alors des positons, qui s'annihilent au contact des électrons du milieu pour former deux photons qui se propagent dans des directions diamétralement opposées. Ces photons sont recueillis par une caméra et un traitement informatique permet de localiser le lieu de rencontre entre le traceur radioactif et les cellules ciblées du corps humain. La concentration du traceur est obtenue sous forme d'image à trois dimensions, ce qui en fait une technique d'imagerie de choix pour quantifier l'activité métabolique chez l'Homme comme chez l'animal. En imagerie cérébrale, la TEP permet de détecter des régions actives, que ce soit au repos ou lors de tâches cognitives, grâce à la désintégration du traceur radioactif, le fluorodésoxyglucose (FDG) marqué au fluor 18, dont la fixation serait due à l'activité hémodynamique [Raichle *et al.* 2001, Fox *et al.* 1988]. Typiquement, la TEP permet de localiser les changements dans l'activité cérébrale avec une précision spatiale de l'ordre de 5 à 10 mm³, ce qui représente l'activité de plusieurs milliers de cellules. Par contre, la résolution temporelle est faible car il faut compter au moins une minute par image. Le lecteur désireux de plus d'information peut se référer à la revue de [Gosseries *et al.* 2008]. Cette technique cartographiant l'ensemble du cerveau, elle pourrait être utilisée pour caractériser les boucles cortico-sous-corticales. Cependant, elle présente quelques limitations, notamment sa faible résolution temporelle, et le fait que les agents radioactifs ont une demi-vie très courte (de l'ordre de quelques minutes à quelques heures), ce qui implique la présence d'un synchrotron à proximité, ce qui a un coût élevé.

1.2.2.2 La tomographie d'émission monophotonique (TEMP)

Plus connue par son appellation anglophone SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography), la TEMP présente des aspects similaires à la TEP. Un produit radioactif émetteur de rayons gamma est administré au sujet. Comme dans le cas de la TEP, il sera choisi en fonction du tissu où l'on souhaite qu'il se fixe. Les rayons gamma seront détectés grâce à une gamma caméra. En imagerie cérébrale, la TEMP est notamment utilisée pour visualiser l'activité dopaminergique au moyen

30 Chapitre 1. Contexte : les boucles cortico-sous-corticales du cerveau

d'un agoniste marqué à l'iode-123.

1.2.3 L'imagerie par résonance magnétique (IRM)

L'Imagerie par résonance magnétique est une technique d'acquisition d'images non invasive basée sur la réponse d'un système de spins nucléaires à une perturbation électromagnétique spécifique. Cette technique a vu le jour à la fin des années 1970. L'utilisation des champs magnétiques permet d'exploiter des propriétés physiques de la matière au niveau subatomique. Dans le cas d'IRM du corps humain, notamment du cerveau, le système de spins est constitué de l'ensemble des noyaux d'hydrogène (H^+) ; en effet, l'eau constitue plus des trois quarts de la masse du corps humain. L'IRM, en routine clinique, donne accès à une assez bonne localisation spatiale (de l'ordre du millimètre) pour une résolution temporelle moyenne (de l'ordre de la seconde). De plus, elle fournit des coupes axiales, coronales et sagittales de l'ensemble du cerveau, ce qui en fait une technique d'imagerie de choix pour étudier les boucles cortico-sous-corticales. En fonction des séquences d'acquisition utilisées, différents types d'images peuvent être obtenues lors d'un même examen, donnant accès soit à l'anatomie, soit au métabolisme fonctionnel, ce qui en fait un outil très avantageux pour l'extraction d'informations complémentaires sur le plan anatomo-fonctionnel. Dans la suite, nous exposerons trois types de séquences : anatomique, de diffusion et fonctionnelle.

Pour plus de détails concernant l'IRM et les différents types d'acquisition, voir l'annexe [B](#).

1.2.3.1 L'IRM anatomique

Les images d'IRM anatomique (IRMa) sont obtenues au moyen de séquences de sorte que le contraste des images permet de séparer la substance blanche de la substance grise et du liquide cérébro-spinal (LCS). Lorsque les images sont acquises en pondération de T_1 (figure [1.15](#), gauche), la substance blanche apparaît plus claire que la substance grise et le LCS apparaît en noir. Dans le cas des images pondérées en T_2 (figure [1.15](#), droite), les liquides apparaissent en hypersignal, ce qui fait de cette pondération un outil de choix pour la détection de tumeurs par exemple.

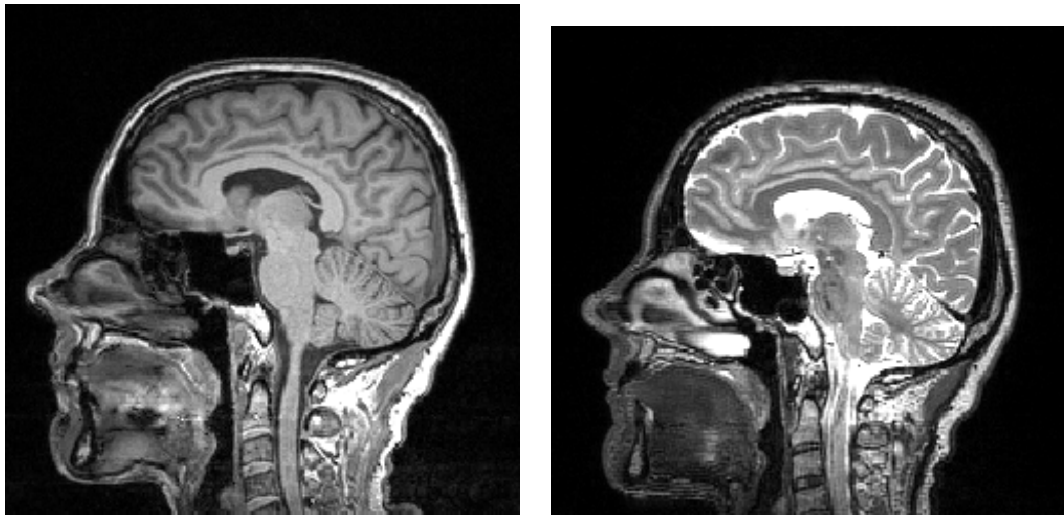


FIGURE 1.15 – Image IRM pondérée en T_1 à gauche et en T_2 à droite, coupe sagittale.

L'imagerie structurale a pour but de localiser, d'identifier, voire de mesurer les structures cérébrales. Ce type d'imagerie permet également, en cas de lésions, de tumeur, de caillots sanguins ou de déformations congénitales, d'aider le médecin dans sa démarche diagnostique. Des mesures pouvant être effectuées à partir des images, des liens entre la présence de lésions et/ou malformations et des scores cliniques comportementaux peuvent être établis ; ce type d'étude est de plus en plus mené en neuroimagerie de recherche clinique. Une revue des avancées en neuroimagerie structurale est proposée par [Bandettini 2009].

Dans le cas de l'étude des boucles cortico-sous-corticales, l'IRMa permet de localiser les différentes structures du cortex, des noyaux gris centraux, du thalamus et du cervelet. Cette localisation peut se faire à l'aide d'atlas ou bien manuellement directement sur les images, avec l'aide d'un expert.

1.2.3.2 L'IRM de diffusion

L'IRM de diffusion (IRMd) est la seule technique non invasive qui permet de décrire la structure fibreuse de la substance blanche *in vivo*. L'IRMd mesure la diffusion des molécules d'eau au sein du cerveau. En raison de la forte concentration d'eau au sein de la gaine de myéline, cette diffusion se fait préférentiellement le long des fibres de substance blanche. On peut donc, grâce aux données d'IRMd, établir une cartographie des fibres de la substance blanche grâce à des modèles mathématiques d'estimation locale de la direction de diffusion, telles que la DTI (« diffusion tensor imaging »). Des techniques de suivi de fibres de substance blanche

32 Chapitre 1. Contexte : les boucles cortico-sous-corticales du cerveau

(tractographie) permettent de reconstruire les directions principales des fibres. Cela permet de construire des réseaux de connectivité structurelle, autrement dit, les réseaux anatomiques [Hagmann *et al.* 2007, Hagmann *et al.* 2008].

L'IRMd sera donc un atout de choix lors de l'étude des projections anatomiques reliant les régions corticales aux régions sous-corticales au sein des circuits cortico-sous-corticaux.

1.2.3.3 L'IRM fonctionnelle

L'IRM fonctionnelle (IRMf), a vu le jour dans les années 1990 et donne accès à l'effet BOLD (« blood-oxygen-level-dependent ») qui est lié à l'oxygénation du milieu et, en particulier, à la variation de concentration de la désoxy-hémoglobine au sein des capillaires cérébraux, en réponse à une activation neuronale [Ogawa *et al.* 1990]. Ce mécanisme est appelé réponse hémodynamique cérébrale. L'activation d'un groupe de neurones induit une vasodilatation localisée des capillaires sanguins du cerveau afin d'amener une plus grande quantité de sang (et, donc, d'oxygène) vers ces neurones actifs. Cependant, l'hémoglobine, protéine transportant l'oxygène rattachée à son atome de fer, a des propriétés magnétiques différentes selon qu'elle transporte l'atome d'oxygène (oxyhémoglobine : Hb) ou quand elle en a été débarrassée (désoxy-hémoglobine : dHb). L'IRMf va alors mesurer les variations du rapport $\frac{dHb}{Hb}$, où $[.]$ représente la concentration. Cette variation reflète le taux d'oxygénation du sang au niveau des capillaires [Logothetis *et al.* 2001].

La résolution temporelle de l'IRMf est faible et de l'ordre de la seconde, néanmoins, la résolution spatiale peut être au moins millimétrique.

L'IRMf permet l'étude de la fonction du cerveau en réponse à un stimulus externe (activité visuelle, motrice...) ou lors d'un état de repos. [Fox *et al.* 1988] ont montré que l'état de repos, du point de vue physiologique, correspondrait à la « ligne de base » de l'activité du cerveau. Les fluctuations observées du signal d'IRMf au repos peuvent alors être considérées comme le reflet de l'activité intrinsèque du cerveau. Cette modalité permettrait donc notamment de caractériser les boucles cortico-sous-corticales. Nous présenterons dans le chapitre suivant un ensemble de méthodes permettant de détecter en IRMf au repos ces réseaux fonctionnels.

Dans cette section, nous avons présenté et sélectionné les modalités d'imagerie permettant de répondre à la problématique de ce manuscrit, qu'est l'étude des boucles cortico-sous-corticales chez l'Homme. Nous nous intéressons maintenant à une pathologie pour laquelle on sait que les boucles cortico-sous-corticales sont lésées : le syndrome de Gilles de la Tourette.

1.3 Le syndrome de Gilles de la Tourette

Cette section est consacrée à la présentation du syndrome de Gilles de la Tourette (SGT), une pathologie répertoriée par les neurologues comme maladie du mouvement. Une des causes de cette pathologie serait un dysfonctionnement cortico-sous-cortical. La première partie de cette section est consacrée aux aspects cliniques et physiopathologiques du SGT (partie 1.3.1). Les connaissances apportées par les modalités d'IRM sont présentées en deuxième lieu (partie 1.3.2).

1.3.1 Clinique et physiopathologie du syndrome de Gilles de la Tourette

1.3.1.1 Aspects cliniques

Le syndrome de Gilles de la Tourette (SGT) est une pathologie décrite en 1885 par le neurologue et physicien français Georges Albert Édouard Brutus Gilles de la Tourette (1857-1904). Il s'agit d'une pathologie classée par les neurologues comme une pathologie du mouvement, à l'interface entre la neurologie et la psychiatrie. Une des particularités de ce syndrome est la diversité des symptômes observés chez les patients. Néanmoins, la présence de tics, qui sont des mouvements anormaux involontaires et répétitifs, en est la première caractéristique. La plupart du temps, les tics moteurs sont les premiers à apparaître et débutent par le haut du corps, comme par exemple le visage (clignement des yeux, toux, raclement de la gorge, mouvements faciaux...), le cou ou les épaules. Les tics vocaux, comme la coprolalie (émission de grossièretés) ou l'écholalie (le fait de répéter) n'apparaissent en premier que chez moins de 20% des patients. D'après la revue [Hartmann *et al.* 2011], l'apparition des tics doit être « brève, soudaine, non rythmique, involontaire, stéréotypée et répétitive, dont la présentation (plasticité des tics), la fréquence (périodes d'exacerbation entrecoupées de rémissions, évolution en dents de scie) et la complexité sont extrêmement variables d'un patient à l'autre et au cours de leur vie ». Des études approfondies de ce syndrome se trouvent dans le rapport réalisé par Sylvain Chouinard et François Richer de l'Hôtel-Dieu du Centre Hospitalier de l'Université de Montréal (Canada)³, ainsi que dans la thèse de doctorat du Dr Yulia Worbe [Worbe 2010].

Les patients atteints du syndrome de Gilles de la Tourette voient les tics apparaître durant l'enfance (vers 5-7 ans) avec une sévérité qui peut varier de légère (seulement des tics, à faible fréquence) à très sévère (avec addition de symptômes tels que les troubles obsessionnels compulsifs (TOC), les troubles de l'attention, de

3. http://www.unites.uqam.ca/cnc/fr/profs/chapitre_tourette.pdf

34 Chapitre 1. Contexte : les boucles cortico-sous-corticales du cerveau

l'agressivité, des troubles d'hyperactivité avec déficit de l'attention (TDAH)). Les TOC, plus présents dans la population féminine que masculine, se traduisent par une idée obsessionnelle qui est souvent liée à un besoin de perfection (par exemple, le fait de se laver les mains plusieurs fois d'affilée, de vérifier à plusieurs reprises que la serrure de la voiture/maison est bien fermée...). Le TDAH est, lui, plus présent chez les patients masculins. Les tics peuvent être canalisés par le patient durant une courte durée (variant suivant la sévérité des tics) au prix d'une forte concentration. Cependant, à la suite de cette période, un phénomène de rebond apparaît avec une augmentation importante des tics. Les tics sont souvent accompagnés de pensées ou sensations prémonitoires à caractère désagréable, l'expression du tic procurant un soulagement et un arrêt de ces pensées/sensations désagréables. Dans les cas d'association entre tics et TOC, on suppose que le tic soulage l'anxiété générée par le TOC. Cela laisse entendre que le cadre environnemental et le stress jouent un rôle important dans le développement et la sévérité de la maladie. Au cours de l'adolescence, les symptômes s'aggravent puis, à l'âge adulte, ils s'améliorent, une rémission complète des tics peut même être observée. En effet, seuls 20% des patients diagnostiqués dans l'enfance gardent un handicap sévère à modéré à l'âge adulte [Bloch *et al.* 2006]. La prévalence du SGT est de 1% de la population et une prédominance masculine est constatée (4 garçons/hommes pour une fille/femme). Du fait que les symptômes sont plus importants durant l'enfance et l'adolescence qu'à l'âge adulte, où les signes peuvent disparaître, les enfants ont une probabilité jusqu'à 20 fois plus élevée que les adultes d'être considérés comme atteints du SGT.

Une manière de quantifier la sévérité des tics est l'emploi d'une échelle de sévérité établie dans l'Université de Yale aux États-Unis (YGTSS : Yale Global Tic Severity Scale) [Leckman *et al.* 1989]. Plus la valeur du score YGTSS est élevée chez un patient, plus il est atteint du SGT de manière sévère.

À ce jour, aucun traitement ne soulage durablement et de manière efficace les patients atteints du SGT. Néanmoins, des traitements à base de neuroleptiques peuvent être proposés.

1.3.1.2 Diagnostic du syndrome de Gilles de la Tourette

Les critères de diagnostic des patients atteints du SGT, d'après le DSM IV TR (quatrième édition du manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux [Association 1994]), sont les suivants :

- présence de tics moteurs multiples et d'un ou plusieurs tics vocaux, à un moment quelconque au cours de l'évolution de la maladie, mais pas nécessairement de façon simultanée ;

- les tics surviennent à de nombreuses reprises au cours de la journée (généralement par accès), presque tous les jours ou de façon intermittente, pendant plus d’une année durant laquelle il n’y a jamais eu d’intervalle sans tics de plus de trois mois consécutifs ;
- la perturbation entraîne une souffrance marquée ou une altération significative du fonctionnement social, professionnel, ou dans d’autres domaines importants ;
- début avant l’âge de 18 ans ;
- les tics ne sont pas dus aux effets normaux d’une substance (par exemple des stimulants) ni à une affection médicale générale (par exemple, la chorée de Huntington).

D’après [Robertson & Baron-Cohen 1998], on peut distinguer trois types de patients atteints du syndrome de Gilles de la Tourette :

- Le SGT « simple » pour les patients ne présentant que des tics moteurs et vocaux simples (par exemple toux, raclement de la gorge, haussement des épaules...) ;
- le SGT « complet » dans le cas de patients ayant des tics moteurs et vocaux complexes (il s’agit de séquences motrices, de gestuelles ou de phrases normales, mais placées dans un contexte non adapté) ;
- le SGT « plus » lorsque l’on associe aux tics des troubles psychiatriques (comme les TOC).

Dans la suite de cette thèse, lors de la phase d’étude de ces patients, nous conserverons cette distinction afin de caractériser leurs boucles cortico-sous-corticales par l’imagerie.

1.3.1.3 Aspects physiopathologiques

D’un point de vue physiopathologique, il est suggéré que l’hétérogénéité clinique des symptômes du SGT résulte de dysfonctions des différents circuits cortico-sous-corticaux [Mink 2003], probablement en raison d’un mécanisme aberrant lors du développement neuronal [Kalanithi *et al.* 2005, Kataoka *et al.* 2010]. [Kalanithi *et al.* 2005] ont en effet montré que le nombre de neurones de projection dans le pallidum interne serait plus élevé chez les patients atteints du SGT que chez les témoins (figure 1.16), alors que pour le noyau caudé, le pallidum externe et le putamen, le nombre de neurones de projection serait plus faible chez les patients que chez les témoins. De plus, il a été suggéré que les circuits fonctionnels cortico-sous-corticaux sensorimoteur, associatif et limbique pourraient contribuer spécifiquement

36 Chapitre 1. Contexte : les boucles cortico-sous-corticales du cerveau

à différentes expressions cliniques du SGT, comme les tics simples et complexes, ou les co-morbidités psychiatriques [Worbe *et al.* 2010].

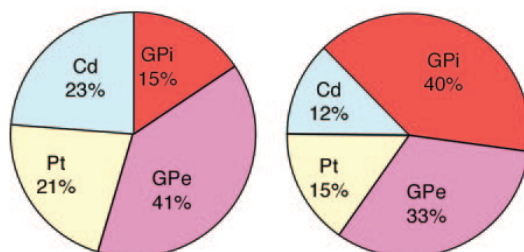


FIGURE 1.16 – Pourcentage de neurones de projection par noyau gris central chez les témoins (à gauche) et chez les patients atteints du SGT (à droite), pour le noyau caudé (Cd), le GPi, le GPe et le putamen (Pt). *Source : [Kalanithi et al. 2005].*

1.3.2 Le syndrome de Gilles de la Tourette en IRM

Les aspects cliniques et hypothèses physiopathologiques de la pathologie étant établis dans la section précédente, cette section a pour but de faire un bref état de l'art des études réalisées en imagerie dans le cas du SGT. Nous présenterons les résultats mettant en avant un dysfonctionnement des boucles cortico-sous-corticales ou, du moins, présentant des lésions au sein de structures corticales ou sous-corticales. Des études détaillées se trouvent dans le rapport de Sylvain Chouinard et François Richer⁴ et dans [Worbe 2010]. Nous présentons d'abord les aspects structuraux (partie 1.3.2.1), puis les aspects de diffusion (partie 1.3.2.2) et, pour finir, les aspects fonctionnels (partie 1.3.2.3).

1.3.2.1 Imagerie structurale

Plusieurs études structurales en neuroimagerie corroborent l'hypothèse que les tics seraient liés aux boucles cortico-sous-corticales motrices et sensorimotrices [Sowell *et al.* 2008]. En effet, des études ont montré que l'épaisseur corticale de régions du cingulaire antérieur, de l'insula, et des cortex temporal et pariétal diminuait chez des enfants atteints du SGT [Sowell *et al.* 2008] par rapport à des enfants témoins, et qu'elle augmentait dans les cortex préfrontal et frontal [Peterson *et al.* 2001] par rapport à des témoins de 6 à 63 ans. Une diminution du volume du striatum (plus précisément de la tête du noyau caudé et du putamen) et du globus pallidus a également été rapportée [Peterson *et al.* 2003]. D'autre

4. http://www.unites.uqam.ca/cnc/fr/profs/chapitre_tourette.pdf

part, la présence de co-morbidités psychiatriques, principalement de TOC et de TDAH, est négativement corrélée avec une augmentation des volumes au sein de structures limbiques comme le noyau caudé [Peterson *et al.* 2003], l'amygdale [Peterson *et al.* 2007] ou l'hippocampe [Ludolph *et al.* 2008].

Cependant, des études en IRM anatomique pondérée en T_1 montrent des différences significatives de volume du striatum et du pallidum chez des patients atteints de SGT comparés à des sujets sains [Hyde *et al.* 1995, Peterson *et al.* 2003]. Plus précisément, [Peterson *et al.* 2003] montrent que le noyau caudé serait significativement plus petit chez les patients atteints de SGT (adultes et enfants) que chez les témoins. De plus, les volumes du putamen et du pallidum seraient également plus faibles chez les patients atteints de SGT et présentant des TOC. Ils concluent que la diminution de volume du putamen et du pallidum serait un marqueur pour la présence de la co-morbidité TOC, et pour la persistance des tics chez les adultes.

Chez l'adulte, une étude de l'épaisseur corticale [Worbe *et al.* 2010] a permis de séparer les patients en trois catégories correspondant à trois types d'atteinte du syndrome, tel que proposé par [Robertson & Baron-Cohen 1998] (page 35), avec des diminutions de l'épaisseur corticale différentes suivant que les sujets présentent des tics simples, complexes ou associés à une co-morbidité.

1.3.2.2 Imagerie de diffusion

[Thomalla *et al.* 2009] ont montré que les valeurs de fraction d'anisotropie (FA) des gyri pré-central et post-central, de l'aire motrice supplémentaire primaire, et du thalamus postérieur latéral étaient plus élevées chez les patients atteints du SGT que chez les témoins. Pour cela, une analyse voxel à voxel des coefficients de FA a été réalisée sur un modèle de tenseur de diffusion. [Neuner *et al.* 2010] ont mis en évidence une diminution de la FA dans les régions du corps calleux, de la capsule interne et du faisceau cortico-spinal.

Chez les enfants atteints du SGT, [Makki *et al.* 2008] ont montré une diminution de la connectivité anatomique entre le cortex préfrontal dorsolatéral et la partie antérieure du noyau caudé. Cette connectivité a été obtenue grâce à la tractographie probabiliste (Annexe B) et au calcul de la probabilité de connexion entre le noyau caudé et le cortex. De plus, toujours chez les enfants, [Govindan *et al.* 2010] ont montré que les valeurs du coefficient de diffusion apparent (ADC) augmentaient au sein du circuit reliant le cortex frontal au striatum, et que cette augmentation corrélait positivement avec la sévérité des tics.

1.3.2.3 Imagerie fonctionnelle

En IRMf, [Peterson *et al.* 1998] ont montré que la suppression volontaire des tics affectait l'activité dans le striatum, le thalamus et le cortex frontal. Lors d'acquisitions en IRMf sur 22 patients, ils ont comparé les périodes durant lesquelles les patients devaient réfréner leurs tics avec les périodes durant lesquelles les patients devaient laisser leurs tics apparaître normalement. [Biswal *et al.* 1998] ont montré que lors de mouvements volontaires répétitifs, on observait une hyperactivation des cortex sensorimoteur et prémoteur. [Stern *et al.* 2000] ont mis en place une étude afin de montrer que l'activité cérébrale était synchronisée à l'apparition des tics dans les régions suivantes : cortex sensorimoteur, prémoteur, préfrontal, cingulaire et pariétal, NGC et insula.

Toutes ces études montrent que les boucles cortico-sous-corticales sont impliquées dans les symptômes observés chez les patients atteints de SGT.

En IRMf au repos, une seule étude a été publiée à ce jour et concerne les enfants [Church *et al.* 2009]. Les auteurs mettent notamment en avant le fait que la connectivité fonctionnelle serait plus élevée chez les enfants atteints de SGT que chez les enfants volontaires sains dans le lobe frontal, et plus faible dans les lobes pariétal et temporal. Néanmoins, cela n'a pas été vérifié chez les patients adultes.

En neuroimagerie métabolique, des dysfonctionnements des systèmes fronto-striés sont mis en évidence dans le SGT. Lors d'une étude en TEMP, [Riddle *et al.* 1992] ont mis en évidence une hypoactivité striatale chez des enfants.

[Drake *et al.* 1992] ont montré que les mesures effectuées en EEG étaient généralement normales chez des patients atteints du SGT âgés de 10 à 36 ans.

1.4 Objectifs de la thèse

Comme nous venons de le voir dans la section précédente, les boucles cortico-sous-corticales présentent des différences anatomiques et fonctionnelles chez les patients atteints du syndrome de Gilles de la Tourette par rapport à des sujets sains. Mais la manière dont les anormalités structurelles identifiées pourraient influencer sur le modèle des connexions fonctionnelles entre les régions anatomiques, et conduire à l'expression des symptômes, n'est pas claire.

Les objectifs de la thèse sont alors

- d'identifier en IRMf au repos les boucles cortico-sous-corticales chez le sujet sain adulte,
- de montrer que les boucles fonctionnelles cortico-sous-corticales ont un support anatomique,

- de caractériser, par l’intermédiaire de métriques, ces boucles cortico-sous-corticales chez le sujet sain,
- de quantifier les différences au sein de ces boucles entre volontaires sains et patients adultes atteints du SGT, que ce soit à l’aide de l’IRMd ou de l’IRMf au repos.

Il faut alors disposer d’une méthodologie robuste d’identification et de caractérisation anatomique et fonctionnelle des boucles. Pour cela, dans le chapitre 2, nous présentons les méthodes existantes d’identification et de caractérisation des boucles cortico-sous-corticales en IRMf au repos et en IRMd. La littérature étant peu fournie quant à l’étude des boucles cortico-sous-corticales, nous avons développé une méthode d’extraction des réseaux fonctionnels cortico-sous-corticaux au chapitre 3. Le chapitre 4 est consacré à la validation de cette méthode. Ensuite, la caractérisation des interactions entre les régions du cerveau est effectuée au sein de trois systèmes, associatif, limbique et sensorimoteur, que ce soit chez des sujets sains ou chez des patients atteints du SGT (voir chapitre 5).

État de l'art de l'identification et de la caractérisation des boucles cortico-sous-corticales du cerveau humain à partir de données d'IRM

Sommaire

2.1	Identification des réseaux fonctionnels à partir des données d'IRMf au repos	43
2.1.1	Méthodes utilisant des a priori extérieurs aux données	44
2.1.1.1	Carte de connectivité fonctionnelle	44
2.1.1.2	Définition de régions d'intérêt par des modèles anatomiques	45
2.1.1.3	Définition de régions d'intérêt par des modèles guidés par une tâche	45
2.1.1.4	Atouts et limites des modèles de corrélation voxel à voxel	46
2.1.2	Méthodes exploratoires ou dites guidées par les données	47
2.1.2.1	Les modèles	47
2.1.2.2	Les méthodes de classification	49
2.1.2.3	L'Analyse en composantes indépendantes (ACI)	50
2.1.3	Études de groupe	51
2.1.3.1	Le cas des méthodes avec <i>a priori</i>	52
2.1.3.2	Le cas des études en ACIs	52
2.1.3.3	Atouts et limitations	53
2.1.3.4	Quelques résultats de réseaux fonctionnels en IRMf au repos	55
2.1.4	Résultats des études mettant en jeu les régions sous-corticales	57
2.1.4.1	Études en ACIs sur les données d'IRMf au repos	57
2.1.4.2	Études qui extraient les structures sous-corticales seules	61

2.1.4.3	Tableau récapitulatif et conclusion	63
2.2	Identification des réseaux anatomiques extraits à partir des données d'IRMd	65
2.3	De l'identification à la caractérisation	67
2.4	Caractérisation des réseaux fonctionnels : mesures spécifiques à l'IRMf	67
2.4.1	La connectivité fonctionnelle	68
2.4.2	La connectivité effective	69
2.4.3	L'intégration fonctionnelle	70
2.4.4	Résultats de la littérature	71
2.5	Caractérisation des réseaux anatomiques : mesures spécifiques à l'IRMd	71
2.5.1	Probabilité de connexion anatomique	71
2.5.2	Résultats de la littérature en IRMd, dans le cas de liens cortico-sous-corticaux	72
2.5.3	Résultats de la littérature couplant IRMf et IRMd	73
2.5.4	Atouts et limitations	74
2.6	La théorie des graphes et les réseaux petit-monde	76
2.6.1	Principe	76
2.6.2	Principales métriques et interprétations	76
2.6.3	Utilisation de ces métriques en IRMf au repos	80
2.6.4	Utilisation de ces métriques en IRMd	81
2.6.5	Discussion	82
2.7	Conclusion	82

Dans ce chapitre, nous présentons l'état de l'art des études premièrement, d'identification des réseaux fonctionnels (section 2.1) et anatomiques (section 2.2) du cerveau et, deuxièmement, de caractérisation fonctionnelle (section 2.4) et anatomique (section 2.5) de ces réseaux. Nous nous intéresserons à l'IRMf au repos et à l'IRMd¹. Enfin, une section est consacrée à la théorie des graphes, théorie pouvant s'appliquer tant aux données d'IRMf que d'IRMd (section 2.6). L'étape d'identification consiste à définir des ensembles de régions ayant des caractéristiques anatomiques ou fonctionnelles proches malgré leur éloignement spatial. La caractérisation de ces réseaux fonctionnels ou anatomiques consiste ensuite à établir des mesures permettant de quantifier les liens entre les régions au sein des réseaux. Nous nous focaliserons sur les études qui ont été consacrées en particulier aux boucles cortico-sous-corticales.

1. À noter qu'il est important d'effectuer au préalable une série de prétraitements dont nous présentons les principaux en annexe C.

Le lecteur pourra se référer à plusieurs thèses [Perlberg 2007, Messé 2010, Coynel 2011, Marrakchi-Kacem 2011], mais aussi à des articles de référence dans le domaine, dont deux établissent une revue des études en IRMf au repos au cours de ces dernières années [van den Heuvel & Hulshoff Pol 2010, Cole *et al.* 2010], d'autres présentent des revues sur la théorie des graphes [Bullmore & Sporns 2009, Rubinov & Sporns 2010].

2.1 Identification des réseaux fonctionnels à partir des données d'IRMf au repos

Comme le mentionnent [van den Heuvel & Hulshoff Pol 2010], dans une excellente revue sur la connectivité fonctionnelle en IRMf au repos, notre cerveau peut être vu comme un réseau comprenant de très nombreuses régions, qui ont chacune leur propre fonction, mais aussi qui sont en permanence en train d'échanger des informations. L'information est alors continuellement traitée et transportée entre des régions du cerveau liées fonctionnellement et structurellement.

[Friston *et al.* 1993] définissent la connectivité fonctionnelle comme la dépendance au cours du temps de l'activité neuronale de régions du cerveau anatomiquement distantes. Depuis une vingtaine d'années, des études ont montré que le niveau de co-activation (de corrélation) entre des décours temporels fonctionnels obtenus pendant le repos à partir de régions cérébrales distantes anatomiquement, tendent à refléter les communications fonctionnelles entre ces régions [Biswal *et al.* 1995, Damoiseaux *et al.* 2006, Greicius *et al.* 2003]. Quelle que soit la méthode d'identification de ces réseaux, ils peuvent être appelés réseaux de connectivité intrinsèque [Seeley *et al.* 2007] ou, plus communément, réseaux du repos (« resting-state networks ») [Greicius *et al.* 2003, Beckmann *et al.* 2005, De Luca *et al.* 2006]. Ces réseaux sont aujourd'hui considérés comme des systèmes fonctionnels supportant des concepts cognitifs [Smith *et al.* 2009, Laird *et al.* 2011].

Dans un premier temps, nous présenterons les méthodes d'identification dites avec *a priori* (« seed voxels ») (section 2.1.1), où l'on définit une région ou un voxel d'intérêt dont on va corréler le décours temporel (moyen) avec les décours temporels des autres voxels du cerveau. Puis, nous déclinons les approches sans *a priori* sur les données, dites guidées par les données (« data driven ») (section 2.1.2). Ensuite, les méthodes d'études de groupe sont présentées en section 2.1.3. Enfin, une section sera consacrée à la présence ou non de régions sous-corticales associées aux régions corticales au sein des réseaux (2.1.4).

2.1.1 Méthodes utilisant des *a priori* extérieurs aux données

On cherche ici à étudier la connectivité fonctionnelle entre un voxel (ou une région) prédéfini(e) et tous les autres voxels du cerveau, ce qui se traduit en IRMf par le calcul de la corrélation (ou autre mesure) entre le décours temporel (signal mesuré au cours de la séquence d'IRMf au repos) de la région de départ et celui de tous les autres voxels. Cette région est définie par des connaissances anatomiques ou fonctionnelles.

2.1.1.1 Carte de connectivité fonctionnelle

On définit une carte de connectivité fonctionnelle comme une carte où la valeur de chacun des voxels i (ou région reg_i), est la corrélation r_{ij} entre le décours temporel de ce voxel i (ou le décours temporel moyen au sein de la région reg_i) $\mathbf{y}_i = (\mathbf{y}_{i1}, \dots, \mathbf{y}_{iT})$ (avec T le nombre d'échantillons temporels, i.e. nombre de volume des données), et le décours temporel d'un voxel cible j (ou le décours temporel moyen d'une région cible reg_j) $\mathbf{y}_j = (\mathbf{y}_{j1}, \dots, \mathbf{y}_{jT})$:

$$r_{ij} = \frac{s_{ij}}{\sqrt{s_{ii}s_{jj}}}, \quad (2.1)$$

où s_{ij} est la covariance des séries temporelles centrées $\mathbf{y}_i$ et $\mathbf{y}_j$:

$$s_{ij} = \frac{1}{T-1} \sum_{t=1}^T \mathbf{y}_{it}\mathbf{y}_{jt}. \quad (2.2)$$

Afin de calculer des cartes de connectivité fonctionnelle, on peut également utiliser un modèle linéaire général (par exemple [Greicius *et al.* 2003]), qui prendra alors en compte le bruit présent dans les données. On considère alors le modèle

$$\mathbf{y}_i = \mathbf{A}\mathbf{y}_j + \varepsilon, \quad (2.3)$$

où $\mathbf{y}_i$ sont les données (tous les voxels différents de la région cible j de départ), $\mathbf{y}_j$ est le (ou les) régresseur(s) (variable explicative) correspondant aux décours temporels moyens extraits dans une ou plusieurs régions *a priori* (la région cible j), ε est un bruit blanc gaussien et $\mathbf{A}$ sont les paramètres à estimer. Cette analyse est faite pour chaque voxel indépendamment. Dans le cas où ces mesures sont utilisées en IRMf au repos, les corrélations calculées ne reflètent théoriquement que les synchronies endogènes [Biswal *et al.* 1995]. Plus précisément, lorsque l'on corréle le décours temporel (resp. décours temporel moyen) d'un voxel (resp. d'une région) de données d'IRMf au repos avec celui des autres voxels du cerveau, on obtient une carte de connectivité fonctionnelle qui donne une information directe

sur les corrélations plus ou moins fortes existant entre le voxel ou la région de départ et les autres voxels du cerveau. Biswal et collaborateurs sont les premiers à avoir montré que, lors d'acquisitions d'IRMf au repos, les décours temporels du cortex moteur primaire des hémisphères droit et gauche présentaient de fortes corrélations [Biswal *et al.* 1995, Biswal *et al.* 1997]. Cette méthode a également permis d'étudier la connectivité fonctionnelle bilatérale auditive [Biswal *et al.* 1995], visuelle [Lowe *et al.* 1998], etc.

2.1.1.2 Définition de régions d'intérêt par des modèles anatomiques

Les régions d'intérêt peuvent provenir soit directement de l'anatomie propre à un sujet (un gyrus par exemple, ou un sillon [Mangin *et al.* 2004]), soit de l'utilisation d'atlas, tel que l'atlas AAL (« Automated Anatomical Labeling ») proposé par [Tzourio-Mazoyer *et al.* 2002], ou encore de connaissances sur l'anatomie de l'animal, par exemple le primate non humain. Dans le premier cas, la localisation précise de régions pour un sujet est intéressante car elle permet de tenir compte de la variabilité anatomique individuelle. Cependant, dès que l'on souhaite faire des études de groupe, il existe une variabilité anatomique d'un individu à l'autre si l'on considère des régions telles que des gyri ou des sillons particuliers. L'alternative consiste donc à considérer les images recalées dans un espace commun (celui du MNI par exemple, [Evans 1992]), et à faire appel à des atlas anatomiques. Ces atlas fournissent une parcellisation anatomique du cerveau (atlas AAL), ou seulement des noyaux gris centraux (atlas immunohistochimique des noyaux gris centraux [Yelnik *et al.* 2007]) par exemple. Ces atlas présentent l'inconvénient d'avoir été construits à partir d'un seul sujet et, pour l'atlas AAL, d'être constitué de régions dont le volume moyen est de $12,7 \pm 9 \text{ cm}^3$, ce qui ne permet pas d'obtenir des régions fonctionnelles homogènes au sens de l'homogénéité des aires de Brodmann (voir page 7).

2.1.1.3 Définition de régions d'intérêt par des modèles guidés par une tâche

Une autre méthode de définition de régions d'intérêt consiste à utiliser des cartes d'activation obtenues suite à la réalisation par le sujet d'une tâche cognitive ou comportementale. On récupère alors les voxels ayant la plus forte valeur de corrélation avec le paradigme expérimental (qui correspondent aux voxels mis en exercice lors de la tâche) et on sélectionne un petit ensemble de voxels autour de ces pics d'activation. Ces voxels ainsi sélectionnés seront considérés comme corrélés avec la condition expérimentale pour la population étudiée. Ces régions ne représentant en général qu'une partie d'un réseau fonctionnel plus large, le réseau est étendu grâce

aux cartes de connectivité fonctionnelle, qui permettent alors de détecter les régions non activées par la condition expérimentale [Hampson *et al.* 2002].

2.1.1.4 Atouts et limites des modèles de corrélation voxel à voxel

Le fait d’obtenir des cartes de connectivité fonctionnelle pour un voxel (une région) donne un aperçu quasi immédiat des fortes et faibles corrélations avec les autres voxels du cerveau. Il en découle une information directe et facile à analyser, ce qui est un atout majeur de cette méthode d’analyse des données. En effet, on obtient l’ensemble des régions qui sont le plus fortement liées fonctionnellement à un voxel (une région) donné(e). [Shehzad *et al.* 2009] ont tout de même montré que les régions détectées par cette méthode ne sont pas toujours fiables lors de tests multiples. En effet, la reproductibilité lors de tests-retests des résultats obtenus est considérée comme modérée à bonne, et non exacte comme il aurait été souhaité. De plus, ces cartes de connectivité fonctionnelle sont limitées aux connexions fonctionnelles du voxel ou de la région défini(e) au départ. Cela rend donc difficile l’examen du cerveau entier, à moins de réaliser de multiples cartes de corrélations à partir de voxel(s) (région(s)) différent(e)s. De plus, les cartes de connectivité sont très sensibles au choix du voxel ou de la région cible [van de Ven *et al.* 2004, van den Heuvel & Hulshoff Pol 2010]. En effet, [Margulies *et al.* 2009] ont montré que trois types de connectivité fonctionnelle peuvent être définies à partir de sous-régions du précunéus. La partie antérieure du précunéus a été connectée à des régions sensorimotrices, le précunéus central à des régions associatives et cognitives et le précunéus postérieur à des régions corticales visuelles. Cette étude a été réalisée en IRMf au repos chez l’Homme et validée par des traçages axonaux chez le primate non humain.

Il faut également faire attention au bruit (mouvement de la tête, artefacts dus au scanner...) présent dans le signal cible. En effet, si les données ne sont pas correctement prétraitées (voir annexe C.1), des régions faussement corrélées (faux positifs) peuvent apparaître dans les résultats, alors qu’elles ne représentent en fait que le bruit. Par exemple, d’après [Murphy *et al.* 2009], les corrélations sont biaisées lorsque l’on enlève le signal moyen des données d’IRMf, ce qui cause l’apparition de fausses corrélations négatives au sein des réseaux. [Power *et al.* 2011] ont mis en évidence que la correction du mouvement telle que proposée dans les logiciels FSL et SPM ne sont pas suffisantes. Elles causent de plus des biais lors des études de corrélation : les corrélations à longue distance entre les régions sont diminuées par le mouvement des sujets et les corrélations à courte distance sont augmentées par le mouvement des sujets.

Un autre aspect pouvant porter à discussion est le choix de la taille de la région

de départ et sa localisation exacte. En effet, l'étude du mode par défaut réalisée par trois équipes [Greicius *et al.* 2003, Fox *et al.* 2005, Singh & Fawcett 2008] avec une région de départ décalée donne des cartes de connectivité similaires mais non identiques (voir figure 2.1). De plus, ce type d'approche donne les relations directes entre régions (ou voxels) mais ignore toute relation passant par une autre région ou voxel, qui servirait d'intermédiaire. Comme le mentionnent [Cole *et al.* 2010], il y a autant de réseaux possibles (résultats) que de régions de départ possibles. Le fait de discuter et d'interpréter une carte de connectivité comme un système neurobiologique distinct et significatif est alors une sous-représentation des données.

Les limitations que nous avons mentionnées nous conduisent à nous pencher sur des méthodes prenant en compte la totalité du cerveau comme base d'étude.

2.1.2 Méthodes exploratoires ou dites guidées par les données

2.1.2.1 Les modèles

Afin d'éviter un choix de régions qui, comme on l'a vu dans la section précédente, n'est pas facile à réaliser, un ensemble de méthodes exploratoires ont été développées. Le principe de ces méthodes est de considérer le cerveau dans son ensemble et d'en extraire des dynamiques semblables, sans *a priori*. Contrairement aux méthodes présentées dans la section 2.1.1, les modèles guidés par les données (« data-driven ») sont conçus pour rassembler un grand nombre de voxels formant des réseaux fonctionnels, comme présentés au chapitre 1. Voici quelques-unes de ces méthodes :

- les méthodes de classification (« clustering ») [Cordes *et al.* 2002, Thirion *et al.* 2006], qui fournissent une partition des données en un ensemble de groupes de voxels,
- l'analyse en composantes indépendantes (ACI) [McKeown *et al.* 1998, van de Ven *et al.* 2004, Beckmann *et al.* 2005, De Luca *et al.* 2006], qui décompose les données en un ensemble de composantes en maximisant l'indépendance statistique entre les composantes,
- l'analyse en composantes principales (ACP) [Friston 1998, Andersen *et al.* 1999], qui permet de décomposer les données en un ensemble de composantes orthogonales en expliquant le maximum de la variance présente dans les données. On peut noter que l'ACP est équivalente à la décomposition en valeurs singulières [Worsley *et al.* 2005],
- l'identification automatique des réseaux à large échelle [Bellec *et al.* 2006], qui recherche les régions distantes du cerveau dont les signaux présentent un niveau de corrélation significativement plus élevé que le niveau de corrélation

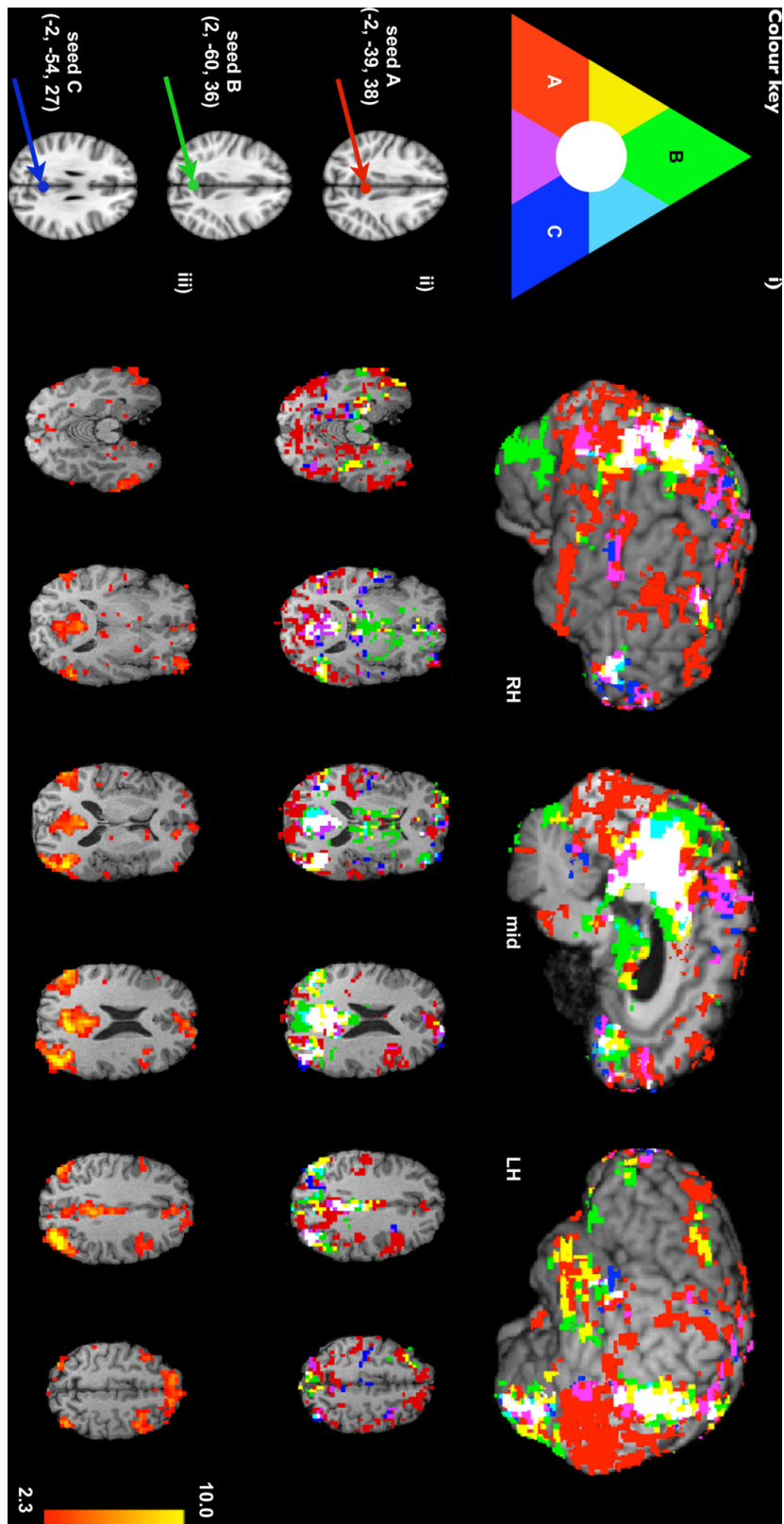


FIGURE 2.1 – Le réseau du mode par défaut avec un ensemble de voxels *a priori* de (A) [Fox *et al.* 2005], (B) [Singh & Fawcett 2008], (C) [Greicius *et al.* 2003]. *Source* : [Cole *et al.* 2010].

du bruit (estimé sur les données).

Dans la suite de cette section, nous nous intéresserons seulement aux méthodes de classification (section 2.1.2.2) et aux analyses en composantes indépendantes (section 2.1.2.3).

2.1.2.2 Les méthodes de classification

La classification, ou regroupement ou agrégation de voxels (« clustering » en anglais), peut être utilisée en IRMf afin de partitionner les données en plusieurs groupes de voxels dont les décours temporels ont des caractéristiques fortement similaires, et séparer les voxels ayant des caractéristiques éloignées en des groupes différents. Un voxel ne peut appartenir à plusieurs groupes. Un bon regroupement doit garantir une grande similarité intra-groupe et une faible similarité inter-groupe. La qualité de ce regroupement dépend donc de la mesure de similarité (qui doit être adaptée aux données et à ce que l'on veut en obtenir) et de son implémentation.

Plusieurs algorithmes ont été développés ces dernières années, comme celui de la k-moyenne (« k-means »), celui de la classification hiérarchique, ou celui de la classification floue. Les « k-means » optimisent l'homogénéité au sein de chaque regroupement de voxels. Il faut néanmoins définir au préalable le nombre de groupes voulus (un mauvais choix du nombre de groupes entraînera une typologie sans rapport avec la réalité) et leur position (en deux dimensions, on choisit en général les centres des amas de points ; pour des dimensions plus élevées, ce choix peut être plus compliqué), ce qui rend cet algorithme peu robuste d'une initialisation à l'autre.

Afin de pallier ce problème de choix d'*a priori* dans les « k-means », [Cordes *et al.* 2002] ont proposé d'utiliser la classification hiérarchique sur des données d'IRMf au repos. Le nombre de groupes n'a pas à être prédéfini. En IRMf au repos, les voxels sont regroupés suivant la valeur de la corrélation entre leurs décours temporels (la connectivité fonctionnelle est donc prise en compte). Plus la corrélation entre les décours temporels de deux voxels est élevée, plus ces deux voxels seront proches, classés dans un arbre appelé dendrogramme. Ensuite, des regroupements se font deux à deux suivant les plus fortes corrélations, jusqu'à obtenir une classe formée de tous les voxels. Une fois la classification terminée, toutes les classes se retrouvent fusionnées. On seuille le dendrogramme en fonction du nombre de classes souhaitées. Ensuite, on peut calculer un critère de Dice [Dice 1945] qui permettra d'étudier la stabilité des classes. Une fois seuillé, le dendrogramme fournit un ensemble de groupes de voxels qui sont semblables aux réseaux fonctionnels obtenus avec les méthodes avec *a priori* (dans le cas où l'initialisation était correcte), ce qui

rend la classification hiérarchique plus robuste que les « k-means ».

2.1.2.3 L'Analyse en composantes indépendantes (ACI)

À ce jour, ce sont les méthodes utilisant l'ACI qui sont les plus répandues dans la littérature des neurosciences, et elles ont montré une forte reproductibilité entre les jeux de données [Damoiseaux *et al.* 2006]. Dans la suite de ce travail (chapitre 3), nous nous intéressons plus particulièrement à l'ACI spatiale (ACIs).

Les méthodes d'ACI ont d'abord été utilisées en EEG afin de séparer des signaux non corrélés (par exemple [Makeig *et al.* 1997], lors d'une tâche auditive). En IRMf au repos, elles cherchent à maximiser l'indépendance des sources spatiales extraites du signal et ont été utilisées dans ce contexte pour la première fois par [Kiviniemi *et al.* 2003]. L'ACI décompose une matrice à deux dimensions représentant les données en des cartes spatiales et les décours temporels associés. Suivant s'il s'agit d'une ACI spatiale ou temporelle, ce seront les composantes spatiales qui seront indépendantes, ou les décours temporels qui seront indépendants respectivement. On dira que deux variables $A = \{\mathbf{a}_i, i = [1 : N]\}$ et $B = \{\mathbf{b}_i, i = [1 : N]\}$ aléatoires définies dans un univers fini sont indépendantes, si pour tout i , $\mathbf{a}_i$ et $\mathbf{b}_i$ sont indépendants au sens où aucune combinaison linéaire des valeurs d'un des vecteurs ne permet d'obtenir le deuxième vecteur. Il en résulte que $P(A \cap B) = P(A)P(B)$ (avec $P(\cdot)$ la probabilité d'une variable, $a \cap b$ l'intersection entre deux ensembles a et b), et que la covariance entre les variables aléatoires est nulle.

L'ACIs est utilisée de manière préférentielle en IRMf au repos. Une étude individuelle par ACIs permet d'obtenir un ensemble de composantes ainsi que les décours temporels moyens associés et ce, par sujet. Le modèle de mélange individuel utilisé est le suivant :

$$\mathbf{X} = \mathbf{A}\mathbf{F}, \quad (2.4)$$

où $\mathbf{X}$ sont les données d'un sujet, de taille $T \times N$, avec N le nombre de voxels du cerveau du sujet et T le nombre d'échantillons temporels, $\mathbf{A}$ est une matrice de mélange de taille $T \times T$ et $\mathbf{F}$ est la matrice des sources spatialement indépendantes de taille $T \times N$. Pour réduire la dimension du problème, une analyse en composantes principales préalable permet de ne garder que les informations expliquant 99% de la variance des données. Ensuite, il faut se restreindre à un nombre de composantes spatiales limitées, K par sujet ($K = 40$, par exemple, d'après [Perlberg *et al.* 2008], mais K peut varier de 20 (ACIs à bas niveau) à 150 (ACIs à haut niveau) [Abou Elseoud *et al.* 2011] suivant la quantité de données et la durée

d'acquisition ; K dépend du nombre de volumes acquis et doit être nécessairement inférieur à ce nombre). Une fois l'ACIs terminée, nous obtenons alors un ensemble

$$\{C_i = (\mathbf{f}_i, \mathbf{a}^i)\}_{i \in I = \{1, \dots, K\}}, \quad (2.5)$$

où les $\mathbf{f}_i$ sont les composantes spatiales indépendantes (vecteurs de longueur N) et les $\mathbf{a}^i$ les décours temporels associés (vecteurs de longueur T) et ce, pour chacun des sujets. Les $\mathbf{f}_i$ représentent alors les composantes spatiales individuelles servant à la construction des réseaux de groupe. Pour plus de détails, se référer au chapitre 3, section 3.3.1.1.

Une alternative à l'ACIs classique est l'ACIs probabiliste (PICA : « probabilistic independent component analysis ») proposée par [Beckmann & Smith 2004] et résumée dans [Beckmann *et al.* 2005]. Les auteurs supposent que les N vecteurs d'observation (les décours temporels en chaque voxel du cerveau) sont générés par un ensemble de $M < N$ sources non gaussiennes statistiquement indépendantes (cartes spatiales), grâce à un processus de mélange linéaire et entaché d'un bruit gaussien additif η suivant une loi normale centrée :

$$x_i = \mathbf{A}s_i + \eta_i, \quad (2.6)$$

où x_i sont les mesures individuelles pour le voxel i , s_i représente le signal source non gaussien contenu dans les données et η_i le bruit gaussien. $\mathbf{A}$ est une matrice de mélange $N \times M$, de rang M . De par sa forme, ce modèle est similaire à l'équation (2.3) du modèle linéaire général (section 2.1.1.1). Cependant ici, la matrice $\mathbf{A}$ est estimée à partir des données et non spécifiée *a priori* comme dans la section 2.1.1. Les paramètres à estimer sont ici les sources spatiales s_i sous la contrainte supplémentaire qu'elles soient indépendantes entre elles. L'estimation de la variance du bruit permet de convertir les cartes spatiales obtenues par PICA en cartes de statistiques Z , puis la significativité de l'implication des voxels dans une carte spatiale donnée est testée sous hypothèse nulle d'absence de signal d'intérêt. Pour plus d'informations quant à la résolution du modèle PICA, se référer à [Beckmann & Smith 2004, Beckmann *et al.* 2005].

2.1.3 Études de groupe

Un ensemble de méthodes exploratoires ont été présentées à l'échelle individuelle dans la section précédente. Cependant, les résultats individuels nécessitent d'être complétés par des études de groupe, afin de s'assurer que les réseaux obtenus sont reproductibles sur une population. Nous présentons dans un premier temps les études

de groupe pour les méthodes avec *a priori* (section 2.1.3.1), puis dans le cas des études en ACIs (section 2.1.3.2). Avant toute analyse de groupe, une normalisation spatiale (voir annexe C, section C.3.2) des résultats individuels vers un espace de référence est effectuée.

2.1.3.1 Le cas des méthodes avec *a priori*

Alors que les cartes individuelles sont obtenues grâce à une régression ou une corrélation, les cartes de groupe sont souvent résultat d'une moyenne des cartes individuelles dans un modèle linéaire général, puis d'une conversion de ces cartes vers un score statistique Z . Pour finir, un test d'hypothèse standard est réalisé. En d'autres termes, pour chaque carte de groupe (une carte de groupe par régresseur considéré), un calcul d'effet fixe de groupe sur les composantes spatiales normalisées donne une carte de score de t de Student, que l'on seuille pour obtenir une carte de groupe.

2.1.3.2 Le cas des études en ACIs

Le premier élément à prendre en compte pour faire une analyse de groupe suite à des ACIs sur un ensemble de sujets est de savoir comment comparer les composantes spatiales extraites individuellement afin d'en tirer une information globale sur le groupe de sujets. Il va donc falloir définir au préalable quelle(s) composante(s) sont similaires spatialement (et donc représente(nt) le même processus physiologique) sur un ensemble de sujets. Le problème est qu'il peut exister plusieurs composantes chez un même sujet dont les caractéristiques spatiales sont proches, il n'est donc pas envisageable de chercher une mesure de comparaison composante à composante sur un ensemble de sujets. Par exemple, [De Luca *et al.* 2006] ont proposé de comparer les composantes individuelles à des réseaux de référence et d'apparier le réseau de référence à la composante spatialement la plus proche et ce, par regroupement hiérarchique.

[Perlberg *et al.* 2008] ont proposé une classification hiérarchique réalisée sur les composantes spatiales individuelles normalisées. Cette classification permet de regrouper les composantes spatialement les plus proches en utilisant un dendrogramme. Une fois ce dendrogramme seuillé, des classes se séparent, à l'intérieur desquelles les composantes individuelles normalisées sont similaires spatialement. Finalement, pour chaque classe, on se retrouve dans la situation de la section 2.1.3.1, et des cartes de score Z sont calculées, puis seuillées pour obtenir une carte de groupe.

Une autre façon de traiter les données est de considérer une ACIs non pas sujet par sujet, mais sur l'ensemble des sujets directement. Cela permet de générer les

cartes individuelles propres à chacun des réseaux de groupe pour chaque individu, par une régression par exemple. On s'affranchit ainsi du problème du nombre de composantes individuelles multiples par sujet pour un même réseau fonctionnel de groupe. La marche à suivre peut être la suivante (proposée par [Calhoun *et al.* 2001] pour des données d'IRMf) : normaliser spatialement tous les sujets, faire une décomposition en ACP individuelle qui réduit la dimension des données, puis concaténer temporellement toutes les données des sujets avant d'appliquer une ACIs de groupe. [Beckmann & Smith 2005] ont proposé une méthode tensorielle de résolution de l'ACIs de groupe, appelée tenseur PICA. Cette méthode fait suite à l'analyse PICA individuelle. Premièrement, les données issues des différents sujets sont concaténées selon leur dimension temporelle. Ensuite, une procédure itérative permet d'estimer directement trois différents modes (spatial, temporel, sujet) en combinant l'approche PICA et une décomposition en valeurs singulières de la matrice de mélange. Cette décomposition repose sur un critère d'optimisation, qui est la non-gaussianité des composantes spatiales estimées. Cette ACIs de groupe permet d'estimer les composantes indépendantes de groupe, et même des réseaux fonctionnels de repos [Beckmann *et al.* 2005].

2.1.3.3 Atouts et limitations

Ces méthodes exploratoires présentent le principal avantage de traiter tous les voxels du cerveau en même temps, dans une même analyse. Les méthodes d'ACIs permettent d'identifier des réseaux interprétables par rapport à ce que l'on connaît des processus sensoriels ou cognitifs. Un autre avantage non négligeable est que l'ACIs est capable d'identifier des composantes de bruit physiologique, qui se localisent sur certaines composantes spatiales, notamment les composantes présentant les régions du liquide cérébro-spinal, du tronc. On peut donc ne s'intéresser qu'aux autres composantes, qui sont alors dites d'intérêt. Les méthodes d'ACI spatiale en IRMf au repos sont des méthodes puissantes qui permettent également d'examiner les différences entre groupes de sujets, patients et témoins par exemple, ou sujets « jeunes » et « âgés ».

Un problème de l'ACIs et de la classification hiérarchique est que, pour un réseau donné, le nombre de composantes spatiales individuelles utilisées pour ce réseau est variable. En effet, zéro, une ou plusieurs composantes d'un même sujet sont utilisées dans la construction d'un réseau fonctionnel de groupe. [Filippini *et al.* 2009] ont proposé une méthode afin de n'avoir qu'une et une seule composante individuelle pour chaque réseau de groupe. Ils ont d'abord utilisé le tenseur PICA pour extraire un ensemble de réseaux de groupe. Une première régression est alors effectuée afin

d'obtenir pour chaque sujet de l'étude, le décours temporel moyen correspondant à chacun des réseaux de groupe. L'ensemble des réseaux d'intérêt de groupe ont alors été introduits dans un modèle linéaire général afin de réaliser une régression spatiale, pour chacun des sujets de l'étude. Cette étape apporte des matrices décrivant la dynamique temporelle de chaque réseau et chaque sujet. Ensuite, une seconde régression a pour but d'obtenir les patrons spatiaux individuels correspondant à chacun des réseaux de groupe. La matrice de décours temporels est donc utilisée comme régresseur temporel dans un nouveau modèle linéaire général, pour tous les sujets. On obtient alors, pour chaque sujet, une carte spatiale individuelle correspondant à chaque réseau de groupe.

Un autre élément important à prendre en compte lors de l'étude de groupe est que, lors de l'ACP individuelle préliminaire à l'étude d'ACIs, l'ACP est réalisée sur chaque sujet indépendamment. Or, elle a pour but de réduire la dimension des données en ne gardant que l'information contenant la plus grande variabilité. Cette ACP individuelle permet-elle de conserver une information consistante et reproductible entre les sujets ? Le tenseur PICA [Beckmann & Smith 2005] tente de résoudre ce problème.

Ensuite, le fait de devoir choisir arbitrairement le nombre de composantes spatiales que l'on souhaite est une autre limitation à l'utilisation de l'ACIs. En effet, à ce jour, aucune étude ne permet de définir quel est le nombre de composantes optimal. Les premières études présentaient des résultats avec 40 composantes typiquement [Perlberg *et al.* 2008] alors que, de plus en plus, on tente d'affiner les résultats en travaillant sur un plus grand nombre de composantes (de l'ordre de 70 à 150 composantes) [Smith *et al.* 2009, Kiviniemi *et al.* 2009]. [Varoquaux *et al.* 2010] ont estimé le nombre de composantes grâce à une estimation des composantes dominées par le bruit. Ils ont testé la stabilité des composantes par une analyse bootstrap entre les données réelles et un bruit gaussien simulé. D'un point de vue physiologique, aucune étude ne permet de conclure quant à l'une ou l'autre option (un nombre élevé ou faible des composantes) pour le choix du nombre de composantes. [Beckmann & Smith 2004] ont tout de même montré que si l'on estime la distribution *a posteriori* de l'évidence du modèle de génération des données de l'ACP, à partir de l'inférence bayésienne de la matrice de covariance des données, cela permettrait de faciliter l'interprétation des composantes spatiales, qui seraient chacune représentative d'un unique processus physiologique ou physique. Au vu des résultats de la littérature, avec 20 composantes spatiales, ce sont des réseaux à large échelle que l'on identifie alors qu'avec 70 composantes ou plus, ce sont des agrégats beaucoup plus fins qui sont extraits, et qui correspondent en partie à des parcellisations

des réseaux obtenus avec moins de composantes [Abou Elseoud *et al.* 2011].

En fonction du nombre de composantes obtenues à la fin de la hiérarchie de groupe, les composantes spatiales extraites ne sont pas toujours facilement interprétables au regard d'un processus cognitif connu. Les interprétations cliniques entre différents groupes peuvent donc être moins évidentes [Fox & Raichle 2007]. L'utilisation de la base de données BrainMap² peut aider à interpréter les composantes spatiales. BrainMap propose une méta-analyse de plus de 2 000 études de neuroimagerie sur le cerveau humain, que ce soit chez des sujets sains et chez des patients. En ACIs et IRMf au repos, au moins deux articles se sont référés à BrainMap afin d'analyser les réseaux obtenus [Smith *et al.* 2009, Laird *et al.* 2011]. De plus, alors que les méthodes avec *a priori* déterminent quelles sont les régions les plus reliées fonctionnellement à une région de départ (pouvant former un réseau complet ou non), la hiérarchie de groupe peut séparer en deux un réseau en le latéralisant par exemple, en fonction du nombre de composantes choisi. Cela peut rendre l'interprétation et la classification de ces composantes difficiles.

Un avantage des méthodes de classification, par rapport aux méthodes d'ACI, est que les cartes obtenues ressemblent davantage aux cartes obtenues à partir de méthodes avec *a priori* et sont donc plus facilement interprétables, reflétant directement la connectivité fonctionnelle entre régions. Cependant, les méthodes de classification ne permettent pas d'effectuer des comparaisons entre groupes de sujets directement, mais nécessitent des traitements supplémentaires.

2.1.3.4 Quelques résultats de réseaux fonctionnels en IRMf au repos

[van den Heuvel & Hulshoff Pol 2010] comparent six études provenant soit de méthodes avec *a priori*, soit d'ACI, soit de classification, et présentent les huit réseaux les plus souvent cités dans la littérature. Ils montrent que, quel que soit le type d'extraction des réseaux fonctionnels au repos, le résultat est très semblable spatialement d'une étude à l'autre (figure 2.2). Cela met en lumière le fait que des patrons fonctionnels sont présents au sein du cerveau.

Les réseaux répertoriés sont : un réseau moteur, un réseau visuel primaire, un réseau visuel strié, deux réseaux latéralisés comprenant des régions du cortex pariétal supérieur et du cortex frontal supérieur, un réseau dit du « mode par défaut », un réseau constitué de régions bilatérales insulaires et temporales et du cortex cingulaire antérieur, et un réseau frontal. Le fait de retrouver ces réseaux quel que soit le mode d'extraction met en avant aussi leur force durant l'état de repos. En effet, le fait de les identifier sur un grand nombre d'études, sur des ensembles de sujets différents,

2. brainmap.org

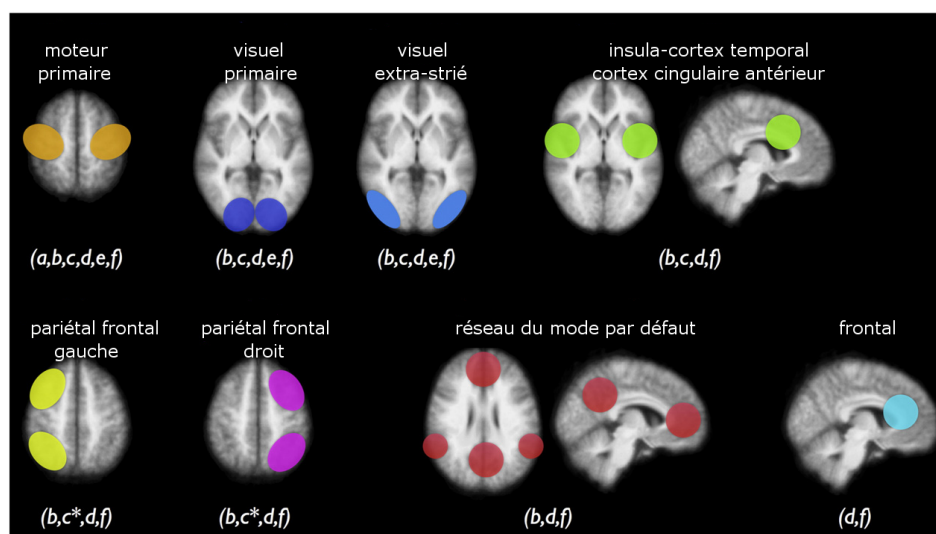


FIGURE 2.2 — Principaux réseaux fonctionnels retrouvés dans la littérature : (a) [Biswal *et al.* 1995] (avec *a priori*), (b) [Beckmann & Smith 2005] (avec ACIs), (c) [De Luca *et al.* 2006] (avec ACIs), (c*) ces deux réseaux ne forment qu'un seul réseau chez ces auteurs, (d) [Damoiseaux *et al.* 2006] (avec ACIs), (e) [Salvador *et al.* 2005] (avec classification) et (f) [van den Heuvel *et al.* 2008] (avec classification). Figure adaptée de [van den Heuvel & Hulshoff Pol 2010].

montre que ces réseaux sont reproductibles et caractéristiques d'un état de repos. Si ces réseaux sont représentés fortement dans la littérature, c'est aussi parce que les régions obtenues sont interprétables. Par exemple, les régions comprises dans le réseau du mode par défaut sont connues pour montrer un niveau élevé d'activité neuronale durant le repos alors que, durant une tâche cognitive, ce niveau baisse. Cela laisse entendre que l'activité de ce réseau pourrait refléter un état par défaut de l'activité neuronale du cerveau humain [Raichle *et al.* 2001]. De plus, [Greicius *et al.* 2003] ont montré que l'activité et la connectivité fonctionnelle de ce réseau étaient liées à des processus de base de la cognition humaine, notamment à l'intégration de processus cognitifs et émotionnels. [Damoiseaux *et al.* 2006] utilisent le tenseur PICA sur dix sujets et deux acquisitions d'IRMf par sujet et présentent les dix réseaux qu'ils ont extraits. Les réseaux fonctionnels sont reproductibles d'un jeu de données à l'autre. De plus, [Smith *et al.* 2009, Kiviniemi *et al.* 2009] ont proposé un panel si l'on peut dire « complet » de la hiérarchie fonctionnelle des relations entre l'activité spontanée (au repos) et l'activité évoquée (suite à une tâche) du cerveau humain.

Cependant, aucun des réseaux présentés ici ne met en jeu les régions sous-

corticales associées aux régions corticales extraites.

2.1.4 Résultats des études mettant en jeu les régions sous-corticales

Quelques études ont néanmoins détecté des régions sous-corticales dans les réseaux fonctionnels.

2.1.4.1 Études en ACIs sur les données d'IRMf au repos

[Beckmann *et al.* 2005] utilisent la méthode probabiliste de l'ACI (tenseur PICA) et extraient huit réseaux fonctionnels de repos reproductibles sur dix sujets sains. Les réseaux fonctionnels obtenus sont : un réseau avec les aires corticales visuelles médiales, un réseau avec les aires corticales visuelles latérales, un réseau correspondant au système auditif, un réseau correspondant au système sensorimoteur, un réseau correspondant au système visuo-spatial, un réseau relatif au contrôle exécutif, et deux réseaux attentionnels dorsaux latéralisés. Au sein de ces réseaux fonctionnels, seuls quatre présentent des régions du thalamus. Le réseau visuel médial contient le noyau latéral géniculé du thalamus, ce qui est en accord avec les résultats de [Behrens *et al.* 2003a] en imagerie de diffusion. Au sein du réseau auditif, d'autres régions thalamiques sont trouvées mais aucune précision n'est donnée quant aux noyaux précis. Ensuite, au sein du réseau visuo-spatial, il semble au vu des résultats proposés dans l'article qu'une partie du thalamus serait également impliquée, mais cela n'est pas discuté par les auteurs. Pour finir, le réseau relatif au contrôle exécutif contient également des noyaux du thalamus, corroborés par [Behrens *et al.* 2003a].

[Perlberg *et al.* 2008] utilisent la méthode NEDICA (détaillée chapitre 3, section 3.3.1), qui combine une ACIs individuelle avec une classification hiérarchique de groupe. Ils extraient sept réseaux fonctionnels (voir figure 2.3) d'une base de données de vingt sujets sains. Le réseau limbique (mésolimbique dans le texte) comprend le noyau dorsomédian du thalamus. D'après les résultats de l'article, on aperçoit quelques régions sous-corticales dans le réseau du langage (caudé et thalamus), et le réseau moteur (putamen principalement), et des régions sous-corticales (médianes du caudé et du thalamus) très similaires dans les réseaux ventral attentionnel, dorsal attentionnel et du mode par défaut.

[Smith *et al.* 2009] extraient grâce à l'ACIs dix réseaux fonctionnels de groupe (voir figure 2.4) sur un ensemble de 36 sujets sains. Seul le réseau visuel occipital présente une région sous-corticale au sein du thalamus (visuellement). Tous les réseaux

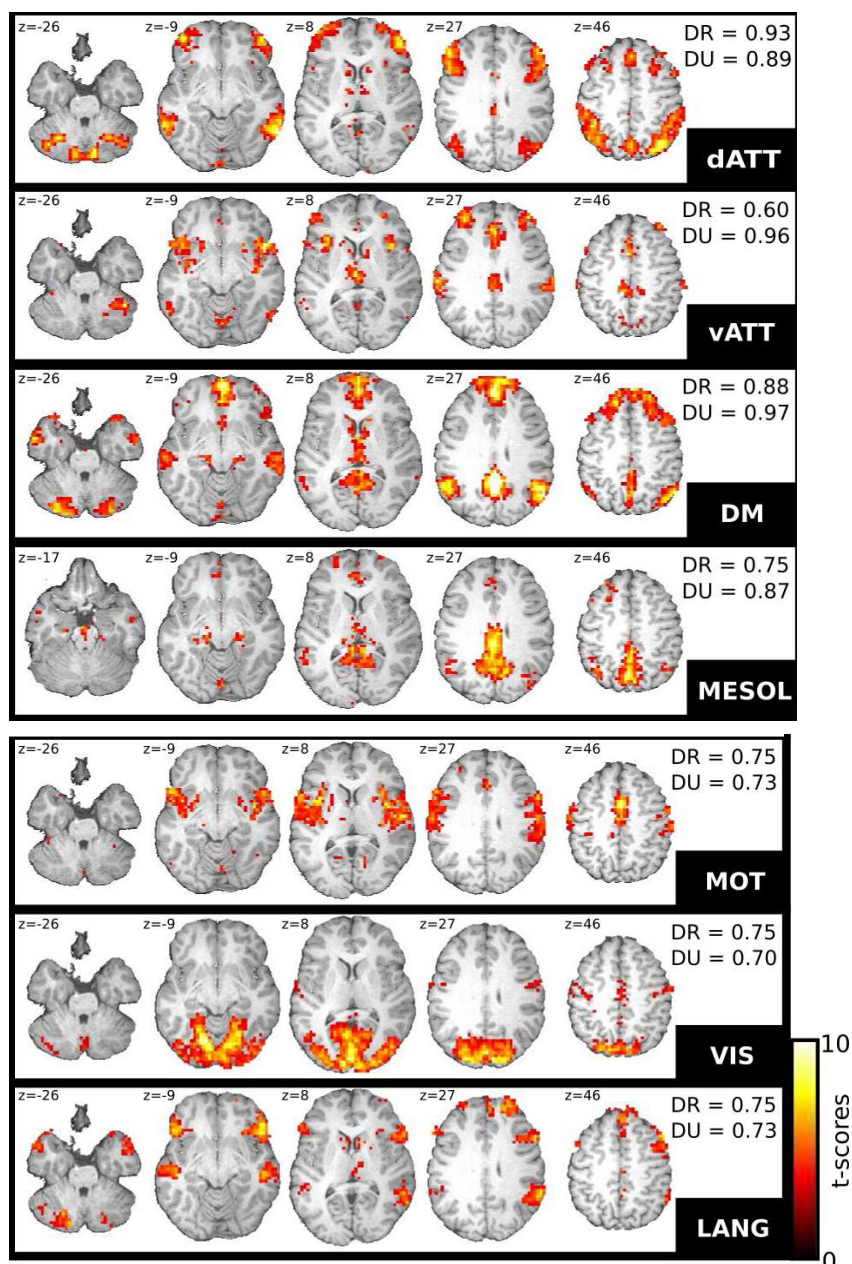


FIGURE 2.3 – Réseaux fonctionnels proposés par [Perlberg *et al.* 2008]. dATT : réseau dorsal attentionnel, vATT : réseau ventral attentionnel, DM : réseau du mode par défaut, MESOL : réseau mésolimbique, MOT : réseau moteur, VIS : réseau visuel, LANG : réseau du langage. Source : adapté de [Perlberg *et al.* 2008].

sont décrits par leurs aires corticales dans le texte et aucune région sous-corticale n'est présentée dans les résultats.

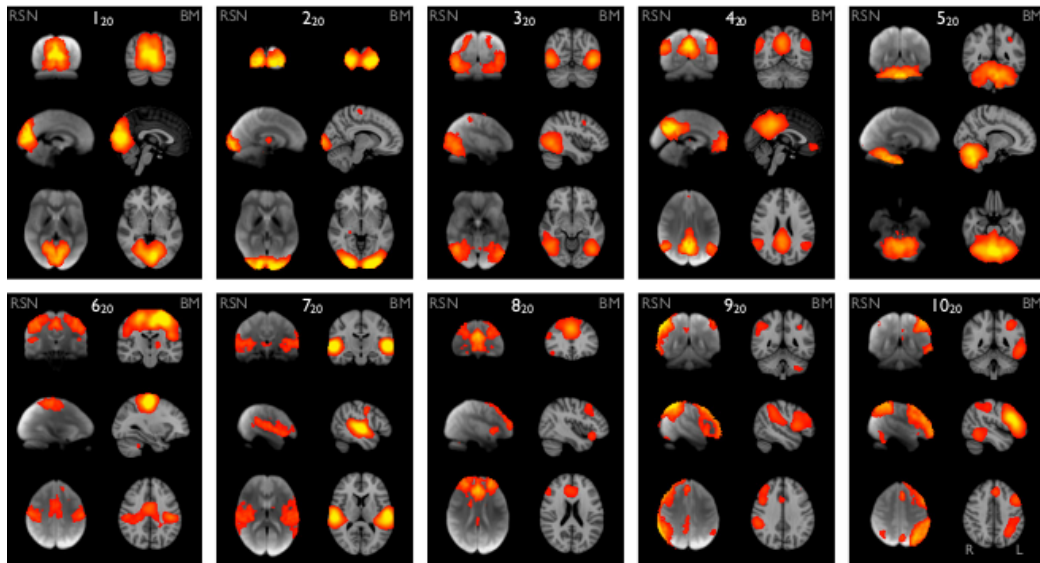


FIGURE 2.4 – Réseaux fonctionnels proposés par [Smith *et al.* 2009]. Le réseau visuel occipital est illustré en première ligne et deuxième colonne. *Source* : [Smith *et al.* 2009]

[Habas *et al.* 2009] se focalisent sur un nombre restreint de réseaux fonctionnels extraits par ACIs, déjà répertoriés dans la littérature, et s'intéressent aux régions du cervelet associées à ces réseaux. Cependant, ils sont les seuls, d'après la littérature étudiée, qui précisent les régions sous-corticales obtenues au sein des réseaux fonctionnels. Pour le réseau sensorimoteur, des régions du noyau caudé, du thalamus ventral, la partie rostrale du noyau rouge gauche et du putamen sont observées. Le réseau du mode par défaut est composé des régions sous-corticales suivantes : le noyau pédoculo-pontin, le noyau rouge gauche, le thalamus. Le réseau relatif au contrôle exécutif est séparé latéralement en parties gauche et droite. L'hémisphère gauche est composé d'une partie du noyau caudé gauche et du thalamus. Du côté de l'hémisphère droit, le noyau caudé est également présent (à droite), ainsi que le noyau rouge gauche. Pour finir, le réseau salient admet comme régions sous-corticales une partie du thalamus, du noyau caudé et du noyau rouge, avec une prédominance à gauche.

[Calhoun *et al.* 2008] extraient une petite partie du putamen au sein d'un réseau qu'ils appellent « temporal lobe », grâce à une méthode d'ACI sur des données d'IRMf au repos. Aucun autre réseau fonctionnel ne comporte de régions sous-corticales.

[Varoquaux *et al.* 2010] ont choisi de développer une méthode d'extraction des

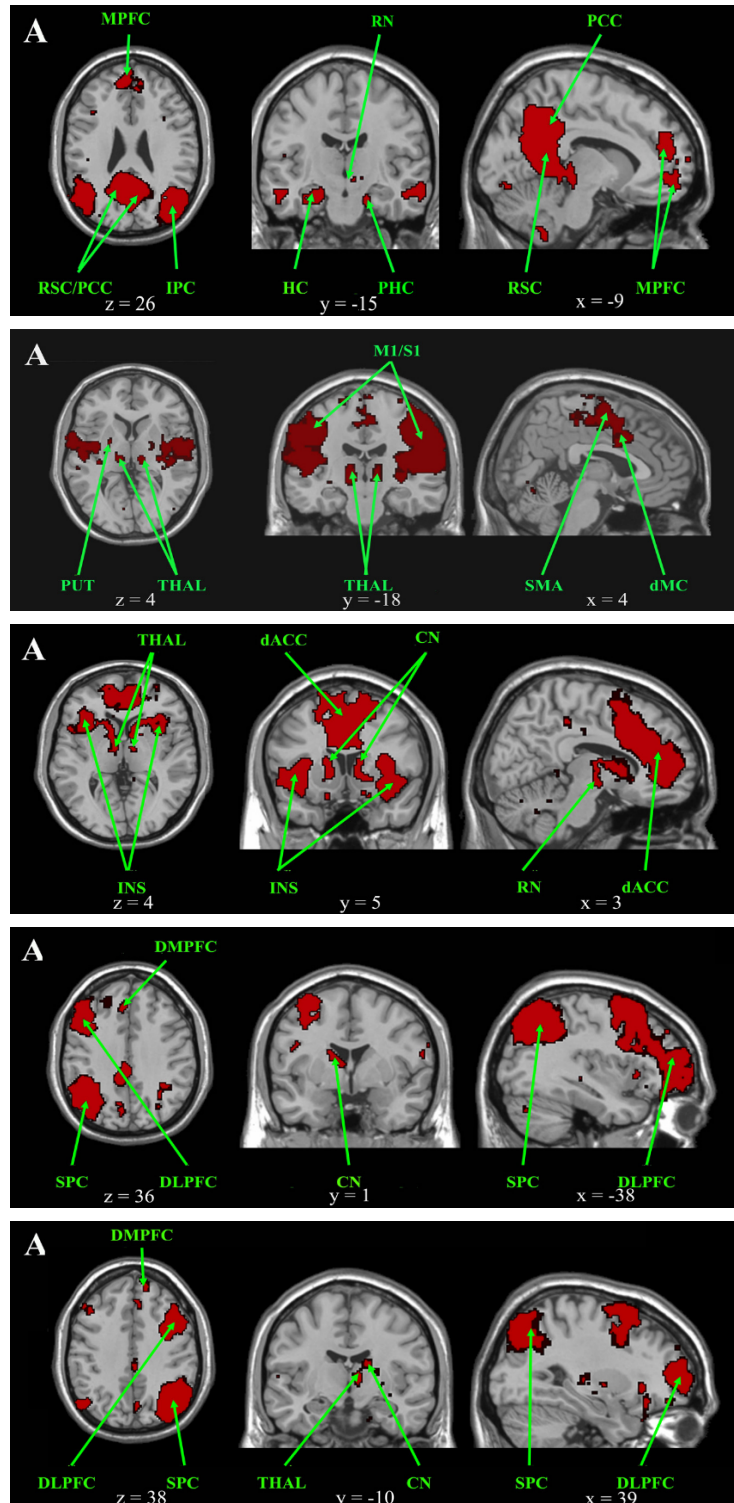


FIGURE 2.5 – Réseaux fonctionnels proposés par [Habas et al. 2009]. De haut en bas : le réseau du mode par défaut, le réseau sensorimoteur, le réseau salient et les réseaux relatifs au contrôle exécutif droite et gauche. *Source : [Habas et al. 2009]*

réseaux fonctionnels sur douze sujets sains, en se basant sur un modèle hiérarchique et une procédure d'estimation des réseaux en trois étapes. Premièrement, ils réduisent de façon probabiliste la dimension des données individuelles, puis analysent les corrélations canoniques pour identifier un sous-espace commun au sein du groupe de sujets et, enfin, extraient les réseaux par ACIs. Ils obtiennent quarante-deux cartes d'ACIs dont vingt-six semblent représenter des réseaux fonctionnels. Les réseaux ne sont pas discutés séparément mais, d'après les résultats fournis dans l'article, le putamen semble faire partie des réseaux préfronto-insulaire et auditif, mais sans certitude.

2.1.4.2 Études qui extraient les structures sous-corticales seules

[Varoquaux *et al.* 2010] ont extrait un réseau contenant le noyau caudé et un autre contenant le thalamus.

[Robinson *et al.* 2009] extraient grâce à l'ACIs une composante comprenant la majorité des structures sous-corticales (SSC). Cette composante est constituée du putamen et du pallidum dans leur ensemble, des noyaux subthalamiques, de la substance noire, ainsi que d'une partie du noyau caudé et du thalamus. De plus, l'aire motrice supplémentaire fait partie de cette composante. Ils nomment cette dernière : réseau de repos des noyaux gris centraux. On peut noter que [Damoiseaux *et al.* 2008] avaient également trouvé cette composante et que, par la suite, elle a également été identifiée par [Whitwell *et al.* 2011, Luo *et al.* 2011]. Le fait de retrouver toutes ces régions sous-corticales au sein d'une même composante de groupe serait-elle une explication du fait que très peu d'articles identifient des réseaux cortico-sous-corticaux ? Ces régions ont-elles une dynamique temporelle spécifique qui empêcherait qu'on les retrouve réparties dans d'autres composantes ?

[Ystad *et al.* 2010] vont un peu plus loin que [Robinson *et al.* 2009], car ils extraient cinq composantes indépendantes spatiales correspondant à des structures sous-corticales (voir figure 2.6). Ils étudient cent sujets âgés, et utilisent un modèle d'ACIs à haut niveau avec soixante-douze composantes. Ils extraient quarante-neuf classes d'intérêt de groupe dont cinq ne contiennent que des SSC : une comprend le thalamus, une autre le thalamus dorsomédian, une autre le putamen supérieur, une autre le putamen inférieur et la dernière le noyau caudé. Ces classes sous-corticales ne contiennent pas de régions corticales et l'article ne mentionne pas si, au sein des classes corticales, des régions sous-corticales apparaissent également.

[Abou Elseoud *et al.* 2011] étudient les conséquences du choix du nombre de composantes sur la détection ou non de structures sous-corticales. Ils mettent en évidence qu'avec la recherche de vingt composantes indépendantes spatiales (ACIs

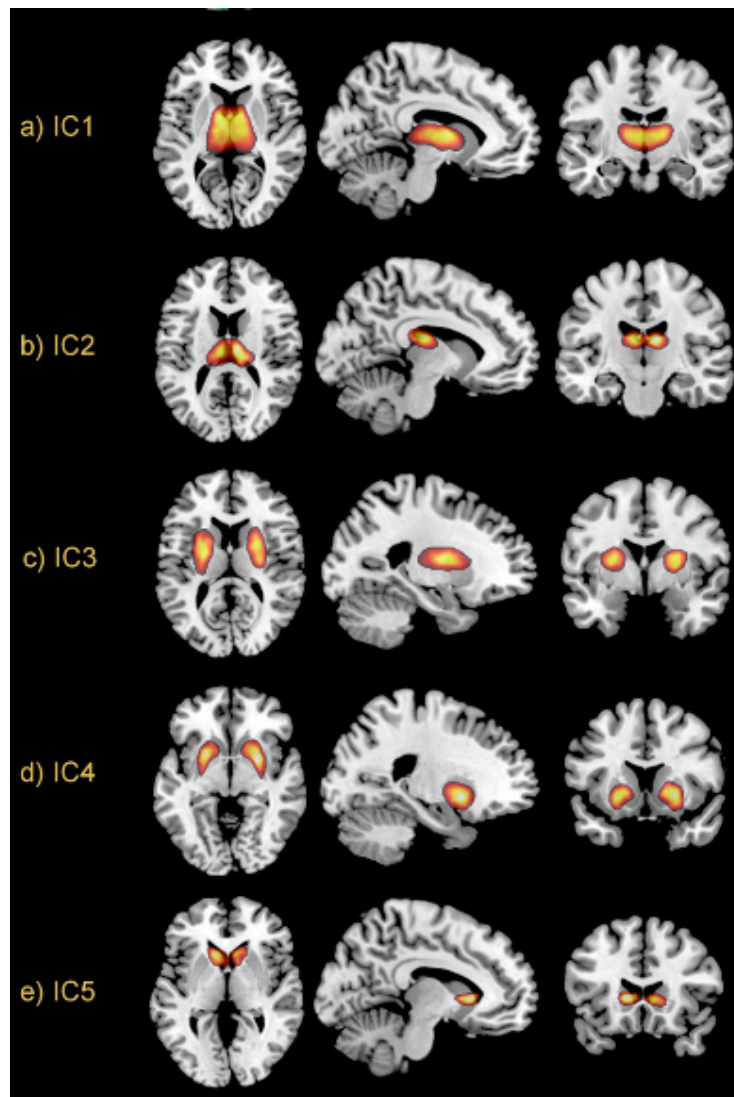


FIGURE 2.6 – SSC extraites par [Ystad *et al.* 2010]. L'IC1 correspond à la composante thalamus, l'IC2 à la composante thalamus dorsomédian, l'IC3 à la composante putamen supérieur, l'IC4 à la composante putamen inférieur et l'IC5 à la composante tête du noyau caudé. *Source : figure extraite de [Ystad *et al.* 2010].*

de bas niveau), les régions sous-corticales, une partie des cortex pariétal et temporal, ainsi qu'une grande partie du cervelet ne sont pas extraites. De plus, ils avancent qu'au-delà de soixante-dix composantes spatiales, un palier est atteint et on n'extrait pas plus de classes de groupe qu'avec soixante-dix composantes.

2.1.4.3 Tableau récapitulatif et conclusion

Le tableau 2.1 récapitule les articles mentionnant les réseaux fonctionnels mettant en jeu les SSC.

Pour conclure cette section, les structures sous-corticales ne sont que rarement extraites en IRMf au repos via des méthodes d'ACIs. Et, lorsqu'elles le sont, elles ne sont pas analysées au même titre que les régions corticales associées, quand elles ne sont pas seulement mentionnées.

Les études d'extraction des réseaux fonctionnels ayant été détaillées, il est important de passer à l'aspect anatomique de ces réseaux. En effet, les faisceaux de substance blanche sont considérés comme des autoroutes d'information dans le cerveau, permettant le transport d'une grande quantité de données fonctionnelles entre des régions spatialement distantes. Dans ce contexte, si en IRMf au repos les corrélations des décours temporels de régions distantes sont le reflet d'une communication fonctionnelle continue entre régions, il devrait exister un support structurel sous-jacent de connexions de substance blanche facilitant cette communication neuronale [Damoiseaux & Greicius 2009]. De plus, [Hagmann *et al.* 2008, Honey *et al.* 2009, Greicius *et al.* 2009] ont montré que les régions avec un niveau élevé de connectivité structurelle avaient également un niveau élevé de connectivité fonctionnelle, ce qui soutient l'idée que les réseaux fonctionnels reflètent en partie la connectivité anatomique sous-jacente. Tous ces éléments mettent en avant la nécessité d'étudier la connectivité anatomique.

TABLEAU 2.1 – Résultats de la littérature en ACIs, légende : RN : noyau rouge, THAL : thalamus, THV : thalamus ventral, d : droite, g : gauche, inf : inférieur, sup : supérieur, EC : réseau du contrôle exécutif.

auteurs	méthode	SSC seuls	SSC (réseaux)
[Damoiseaux <i>et al.</i> 2006]	ACIs		
[Smith <i>et al.</i> 2009]	ACIs		
[Beckmann <i>et al.</i> 2005]	ACIs		THAL géniculé (visuel médial) THAL (auditif) THAL (visuo-spatial) THAL (EC)
[Calhoun <i>et al.</i> 2008]	ACIs		STRPU (lobe temporal)
[Perlberg <i>et al.</i> 2008]	ACIs		THMD (limbique) STRCD, THAL (langage) STRPU (moteur) STRCD, THAL (ventral attentionnel) STRCD, THAL (dorsal attentionnel) STRCD, THAL (mode par défaut)
[Habas <i>et al.</i> 2009]	ACIs		STRCD, THV, STRPU, RN g (SM) PPN, RN g, THAL (mode par défaut) STRCD g, THAL (EC g) STRCD d, RN g (EC d) THAL, STRCD, RN (salient)
[Varoquaux <i>et al.</i> 2010]	ACIs	STRCD THAL	STRPU (préfronto-insulaire) STRPU (auditif)
[Abou Elseoud <i>et al.</i> 2011]	ACIs	SSC (si nombre de composantes >70)	
[Damoiseaux <i>et al.</i> 2008, Robinson <i>et al.</i> 2009]	ACIs	STRPU, STN, GP, STRCD, THAL	
[Whitwell <i>et al.</i> 2011, Luo <i>et al.</i> 2011]	ACIs	STRPU, STN, GP, STRCD, THAL	
[Ystad <i>et al.</i> 2010]	ACIs	THAL THMD STRPU sup STRPU inf STRCD	

2.2 Identification des réseaux anatomiques extraits à partir des données d'IRMd

L'IRM de diffusion ne propose pas beaucoup d'études visant à identifier les réseaux cortico-sous-corticaux. Les méthodes les plus courantes utilisent des régions d'intérêt anatomiques ou fonctionnelles préalablement définies. Les techniques totalement exploratoires (guidées par les données) sont souvent proscrites en IRMd en raison du temps de calcul assez important des analyses.

Nous traitons les cas où des régions anatomiques ou fonctionnelles sont définies *a priori* comme région de départ. Les *a priori* anatomiques peuvent provenir d'atlas (Brodmann, AAL...), d'études préalables chez le primate non humain, d'études sur l'épaisseur corticale, la volumétrie des régions... Une possibilité d'« extraction » des réseaux anatomiques serait de partir d'une région d'intérêt et d'effectuer la tractographie entre cette région et le reste du cerveau. Dans le cas de la tractographie probabiliste, il est alors envisageable d'obtenir pour chaque voxel du cerveau les probabilités de connexion avec la région de départ (par exemple [Behrens *et al.* 2003a, Leh *et al.* 2007]). Il s'agit alors du rapport entre le nombre de fois où deux voxels sont reliés par rapport au nombre d'échantillons lancés à partir du voxel de départ. On peut alors dire que, si les probabilités anatomiques de connexion sont fortes avec un voxel donné, c'est qu'il fait partie du même réseau que la région de départ. Or, nous n'avons alors aucune certitude sur la réelle connexion entre la région de départ et les régions « connectées ». À notre connaissance, la littérature ne mentionne pas d'études visant à identifier les réseaux cortico-sous-corticaux à l'aide de l'IRMd. Néanmoins, l'IRMd et la tractographie permettent plutôt de caractériser les liens anatomiques entre des régions prédéfinies [Behrens *et al.* 2003a, Draganski *et al.* 2008, Zhang *et al.* 2008].

[Behrens *et al.* 2003a] sont les premiers à produire des résultats reproductibles (sur 8 sujets) d'inférence stable de la connectivité anatomique entre des structures de la substance grise chez l'homme, à l'aide de l'imagerie de diffusion. Ils ont ainsi segmenté par tractographie probabiliste les différents noyaux du thalamus, avec des résultats similaires aux connaissances histologiques. Pour cela, ils se sont servi des connaissances anatomiques sur les liens entre le thalamus et le cortex pour parcelliser le cortex en régions distinctes. Ensuite, une tractographie entre le thalamus et les régions corticales a été réalisée. Les voxels du thalamus ont été ensuite associés à la région corticale vers laquelle les échantillons de tractographie se sont propagés majoritairement. [Johansen-Berg *et al.* 2005] ont montré que cette segmentation était reproductible.

[Leh *et al.* 2007] ont identifié les boucles fronto-striatales *in vivo* grâce à l'IRMd et la tractographie probabiliste. Ils ont pour cela défini des régions d'intérêt corticales (SMA, DLPFC, VLPFC, cortex moteur primaire, prémoteur) et sous-corticales (noyau caudé et putamen) chez 6 sujets et, grâce à une classification reposant sur un critère de connectivité anatomique, identifié les voxels striataux les plus connectés aux régions corticales. Ils ont montré que le noyau caudé dorsal postérieur privilégiait les connexions anatomiques avec le DLPFC, le caudé ventral antérieur avec le VLPFC, le putamen dorsal postérieur était lié majoritairement avec la SMA, le putamen médial avec le cortex prémoteur et, enfin, le putamen latéral avec le cortex moteur primaire.

[Draganski *et al.* 2008] ont été les premiers à montrer *in vivo* à l'aide de l'IRMd la coexistence de boucles cortico-sous-corticales distinctes et connectées, à partir de leurs profils de connectivité anatomique. Ils ont en effet segmenté les SSC (striatum, pallidum et thalamus) en fonction de leurs projections entre eux et sur le cortex. Pour cela, le logiciel Freesurfer [Fischl *et al.* 2004] leur a permis d'extraire les SSC, et le cortex cérébral a été ensuite labellisé en 23 régions par hémisphère. Le cortex et les SSC ont servi de cibles et les SSC de graines de départ dans une tractographie probabiliste. Ils ont montré une distinction topographique des circuits cortico-sous-corticaux et un fort recouvrement entre les projections provenant de régions frontales spécifiques. De plus, ils ont mis en évidence que la parcellisation des SSC en sous-territoires fonctionnels suivait un gradient rostro-caudal de la connectivité anatomique corticale.

D'autres études ont également réalisé des parcellisations structurales des SSC à partir de la mesure de connectivité anatomique issue de méthodes de tractographie déterministe ([Basser *et al.* 2000]). [Lehéricy *et al.* 2004, Lehéricy *et al.* 2004] ont défini des régions corticales au sein du cortex moteur (cortex moteur primaire, SMA et pré-SMA) afin de déterminer quelles régions striatales étaient les plus connectées à ces régions corticales. [Thiebaut De Schotten *et al.* 2007] ont mis en œuvre une parcellisation plus fine du striatum grâce à un nombre plus élevé de régions corticales et ont obtenu une organisation topographique des sous-territoires du striatum.

Une autre approche de parcellisation des SSC a été proposée par [Messé 2010], fondée sur une classification hiérarchique bayésienne des structures sous-corticales suivant leur connectivité avec des régions corticales pré-définies. Suivant le seuil choisi pour « couper » la hiérarchie, plusieurs parcellisations sont disponibles. Néanmoins, au vu des connaissances anatomiques sur les régions sous-corticales, les auteurs ont choisi de présenter les résultats sur 4, 6 et 8 classes, qui donnent des

résultats exploitables d'un point de vue anatomique.

La tractographie, qu'elle soit probabiliste ou déterministe, ne permet pas de dire si les fibres extraites sont afférentes ou efférentes, mais permet de dire si deux régions sont liées anatomiquement. Pour obtenir une information de causalité entre deux régions liées, les études invasives sur les primates non humains sont nécessaires.

2.3 De l'identification à la caractérisation

Les sections précédentes ont été consacrées à l'identification de réseaux cortico-sous-corticaux, qu'ils soient fonctionnels ou anatomiques. Une fois les régions définies au sein de réseaux fonctionnels ou anatomiques, il est important de caractériser les liens qui existent entre ces régions.

La caractérisation d'un réseau, qu'il soit fonctionnel ou anatomique, consiste à quantifier les interactions sous-jacentes à ce réseau au moyen de mesures. Ces mesures permettent alors par exemple de comparer des groupes de sujets : sujets jeunes versus âgés, ou sujets sains versus patients... On peut considérer le cerveau, qui est un réseau complexe, comme un ensemble de nœuds (des régions), reliés entre eux par une mesure d'interaction fonctionnelle ou anatomique, qui peut être binaire ou non (les liens). Le cerveau est alors considéré comme un graphe, et caractérisé par ses nœuds et les liens qui relient les nœuds.

La caractérisation des réseaux fonctionnels est définie comme le choix des nœuds qui représentent ces réseaux, ainsi que les mesures qui lient ces nœuds. Pour cela, un ensemble de métriques sont connues dans la littérature et sont présentées en section 2.4 dans le cas fonctionnel, 2.5 pour le cas anatomique et 2.6 dans le cas de la théorie des graphes, qui s'applique tant aux données d'IRMf que d'IRMd.

2.4 Caractérisation des réseaux fonctionnels : mesures spécifiques à l'IRMf

En section 2.1, nous avons présenté comment obtenir des réseaux fonctionnels. Ces réseaux fonctionnels sont un ensemble de régions ayant une dynamique temporelle similaire. À partir de ces réseaux, nous souhaitons définir un ensemble de nœuds représentatifs de chaque réseau. Un nœud est une région, et peut être définie comme toute région d'intérêt (ROI : « region of interest ») : anatomiquement, fonctionnellement... Une méthode d'extraction de pics fonctionnels peut être utilisée. Elle consiste à détecter les voxels ayant les valeurs de connectivité les plus fortes. Ensuite, des critères de distance (minimale) entre deux pics, de taille de ré-

gion (nombre de voxels), de la forme de la région (une boule dont le centre est le pic, ou une croissance de région en fonction des voisins ayant la plus forte valeur de connectivité) peuvent être définis. Ces nouvelles régions au sein des réseaux peuvent être considérés comme les nœuds d'un graphe. Nous allons maintenant présenter les différentes mesures d'interactions entre ces nœuds.

2.4.1 La connectivité fonctionnelle

La connectivité fonctionnelle se définit comme la corrélation temporelle entre des événements neurophysiologiques spatialement distants. Afin de mesurer cette dépendance statistique, des mesures telles que la corrélation, la covariance ou la cohérence spectrale peuvent être utilisées entre les décours temporels (resp. décours temporels moyens) des voxels (resp. des régions) [Friston 1994]. La connectivité fonctionnelle dépend du temps mais présente l'avantage de ne faire aucune hypothèse concernant l'anatomie sous-jacente des régions ou voxels considérés. Cependant, cette mesure n'informe pas sur le sens des connexions entre les régions.

La connectivité fonctionnelle en IRMf au repos mesure les corrélations des faibles fluctuations du signal BOLD entre différentes régions du cerveau au repos. La dynamique de cette activité intrinsèque peut refléter certains aspects de la capacité fonctionnelle du système neural et, par conséquent, être appropriée pour étudier la fonction du cerveau chez les témoins et dans des conditions pathologiques [Deco *et al.* 2011].

La corrélation est une mesure renseignant sur la présence ou l'absence de liens entre deux voxels ou régions. Le type d'interaction (directe ou indirecte, i.e. transitant par une autre région) n'est cependant pas renseigné via la corrélation. Pour cela, la mesure de la corrélation partielle permet d'informer sur l'implication d'une région supplémentaire lors d'interactions entre deux régions au sein d'un réseau $\mathbf{N}$. Si l'on considère le décours temporel moyen de deux régions i et j , $\mathbf{y}_i$, $\mathbf{y}_j$, avec $\mathbf{y}_i = (\mathbf{y}_{i1}, \dots, \mathbf{y}_{iT})$, et que l'on se place dans le cas où les décours temporels suivent une loi gaussienne, on définit la corrélation de i et j conditionnellement aux autres régions du réseau $\mathbf{N}$ (ou corrélation partielle) comme :

$$corr_{i,j/\mathbf{N}-\{i,j\}} = -\frac{(\text{Cov}(\mathbf{N})^{-1})_{ij}}{\sqrt{(\text{Cov}(\mathbf{N})^{-1})_{ii}(\text{Cov}(\mathbf{N})^{-1})_{jj}}}. \quad (2.7)$$

avec $\mathbf{N} - \{i, j\}$, le réseau $\mathbf{N}$ sans les régions i et j . $\mathbf{N}$ est de taille $N \times T$ avec N le nombre de régions du réseau et T le nombre d'échantillons temporels lors des acquisitions. $\text{Cov}(\mathbf{N})_{ij}$ représente la matrice de covariance (de taille $N \times N$) du réseau $\mathbf{N}$, avec $\text{Cov}(\mathbf{y}_i, \mathbf{y}_j) = \text{E}(\mathbf{y}_i \mathbf{y}_j) - \text{E}(\mathbf{y}_i) \text{E}(\mathbf{y}_j)$, où $\text{E}(\cdot)$ est l'espérance. La corrélation partielle permet de différencier les interactions directes des interactions indirectes

entre deux régions [Marrelec *et al.* 2006]. En effet, si la valeur de la corrélation entre deux régions i et j est différente de zéro mais que la corrélation partielle de i et j sachant k est nulle, cela signifie que la corrélation entre i et j est indirecte et que l'information transite par la région k .

2.4.2 La connectivité effective

Contrairement à la connectivité fonctionnelle, la connectivité effective apporte une information de cause à effet entre les régions sélectionnées. Elle décrit l'influence causale qu'exerce une région sur une autre [Friston 1994], ce qui permet d'orienter les liens entre deux voxels (régions), ce qui est impossible à faire avec la corrélation partielle. Le choix des régions entre lesquelles on souhaite connaître les liens de cause à effet doit être soutenu par de forts *a priori*. En effet, le temps de calcul en connectivité effective est très rapidement exponentiel. De plus, le choix du modèle dépend du nombre de régions étudiées et plus on en considère, plus le modèle sera difficile à définir dans un premier temps et à interpréter dans un second temps. Pour cette raison, seul un petit nombre de régions (moins de 10) pourra être considéré. Il est donc à ce jour impensable d'utiliser la connectivité effective lors des études exploratoires. Deux types d'études permettent d'étudier cette connectivité effective : la modélisation par équations structurelles (SEM : « structural equation modelling ») (par exemple [McIntosh *et al.* 1994]), et la modélisation dynamique causale (DCM : « dynamic causal modelling »). Ces modèles reposent sur des équations linéaires ou non et décrivent les relations entre les régions. Leur particularité est qu'ils utilisent des hypothèses sur les liens fonctionnels entre les régions considérées et que certains liens peuvent être supprimés grâce à des *a priori* sur l'existence anatomique ou non de liens entre ces régions considérées dans le modèle. La méthode DCM repose de plus sur un modèle biophysique de la dynamique des interactions neuronales. On peut noter que d'autres techniques peuvent être utilisées, comme par exemple celles qui concernent l'application de mesures de causalité, comme la causalité de Granger [Deshpande *et al.* 2011].

Un exemple d'utilisation des DCM sur les boucles cortico-sous-corticales est l'étude de [Booth *et al.* 2007] en IRMf avec une tâche de langage (figure 2.7). Ils ont étudié les effets modulateurs de la tâche rythmique du réseau du langage. Pour cela, les liens entre une région sous-corticale (le putamen), des régions corticales (le cortex frontal, le cortex temporal, le fusiforme) et une région du cervelet sont évalués par DCM.

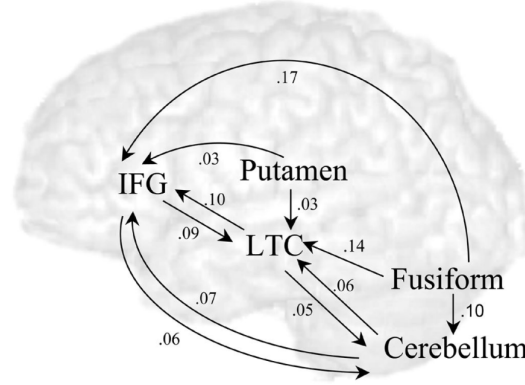


FIGURE 2.7 – DCM et boucles cortico-sous-corticales. Légende : IFG : gyrus frontal inférieur, LTC : cortex temporal latéral. Effets modulateurs de la tâche rythmique du réseau du langage. Les forces moyennes des effets sur les sujets sont représentées avec une valeur de $p < 0,05$ corrigé des comparaisons multiples. *Figure issue de [Booth et al. 2007].*

2.4.3 L'intégration fonctionnelle

La mesure d'intégration est dérivée de l'information mutuelle et, plus généralement, de la théorie de l'information [Marrelec et al. 2008]. Elle mesure la dépendance statistique entre un ensemble de régions appartenant à un réseau. Autrement dit, elle quantifie les co-variations du signal BOLD au sein de nœuds fonctionnels appartenant à un réseau fonctionnel donné. [Tononi et al. 1994] ont introduit le fait que si l'intégration globale est proche de zéro, les régions tendent à être indépendantes, alors que plus la valeur d'intégration globale est élevée, plus les interactions entre les régions seront fortes. La mesure d'intégration totale $\mathcal{I}$ au sein d'un réseau $\mathbf{N}$ peut se calculer comme suit :

$$\mathcal{I}(\mathbf{N}) = \sum_{i=1}^N \mathcal{H}(\mathbf{y}_i) - \mathcal{H}(\mathbf{N}), \quad (2.8)$$

où $\mathcal{I}(\mathbf{N})$ est l'intégration du réseau $\mathbf{N}$, composé de N régions caractérisées par leurs décours temporels moyens $\mathbf{y}_i$ et $\mathcal{H}(\mathbf{N})$ est l'entropie de $\mathbf{N}$. Dans le cas général, on a

$$\mathcal{H}(\mathbf{N}) = - \int p(y) \log(p(y)) dy.$$

Les données en IRMf au repos sont considérées comme suivant une loi gaussienne de moyenne μ et de variance Cov. Sous l'hypothèse de distributions gaussiennes, on peut alors écrire

$\mathcal{H}(\mathbf{N}) = \frac{1}{2} \ln\{(2\pi e)^N |\text{Cov}(\mathbf{N})|\}$, avec $|\cdot|$ la matrice déterminant, et Cov, la matrice de covariance.

Au final, l'intégration totale s'écrit ici :

$$\mathcal{I}(\mathbf{N}) = \frac{1}{2} \ln \left[\frac{\prod_{i=1}^N \text{Cov}_{i,i}(\mathbf{N})}{|\text{Cov}(\mathbf{N})|} \right], \quad (2.9)$$

avec $\text{Cov}_{i,i}(\mathbf{N})$ l'élément diagonal de $\text{Cov}(\mathbf{N})$.

2.4.4 Résultats de la littérature

[Zhang *et al.* 2008] ont montré que certains noyaux du thalamus étaient spécifiquement liés à certaines zones du cortex. Pour cela, ils ont segmenté le cortex en cinq larges régions, connues comme ayant des connexions anatomiques avec le thalamus en des noyaux différents, sur un ensemble de 17 sujets sains. Ensuite, des corrélations partielles en IRMf au repos entre les régions corticales et thalamiques ont été calculées, et le résultat est une parcellisation du thalamus en fonction des connectivités fonctionnelles de ses sous-régions avec les régions corticales. Mis à part cette étude, à notre connaissance, rien n'a été réalisé en IRMf au repos afin de caractériser les boucles cortico-sous-corticales à l'aide de l'intégration fonctionnelle, ou à l'aide de la connectivité fonctionnelle ou effective. Le premier problème rencontré si l'on souhaite caractériser les boucles cortico-sous-corticales en IRMf au repos est de définir les régions corticales et sous-corticales. Or, comme nous l'avons vu dans la section 2.1, très peu d'études extraient les régions sous-corticales associées aux régions corticales en IRMf au repos. C'est une des raisons pour lesquelles il est crucial d'identifier de manière fiable les régions sous-corticales en IRMf au repos (voir chapitre 3).

2.5 Caractérisation des réseaux anatomiques : mesures spécifiques à l'IRMd

2.5.1 Probabilité de connexion anatomique

Pour caractériser les réseaux en IRMd, un ensemble de régions prédéfinies en amont est considéré. Leur taille, nombre, manière de les définir (anatomiquement, fonctionnellement...) peuvent être très variables d'une étude à l'autre. Une fois les données d'IRMd prétraitées (voir annexe C), les régions considérées sont recalées individuellement sur chacun des sujets étudiés. Des algorithmes de suivi de fibres de la substance blanche (ou tractographie) peuvent alors être utilisés entre les régions. Cette tractographie peut être probabiliste (comme proposée dans le logiciel FSL par exemple) ou déterministe (comme proposée dans le logiciel BrainVISA³ par

3. http://brainvisa.info/index_f.html

exemple). Pour plus de détails concernant les méthodes de tractographie, se référer à l'Annexe B. Une fois la tractographie réalisée, des liens entre les régions sont alors établis. Il est alors important de quantifier ces liens. On calcule généralement des probabilités de connexion anatomique moyennes entre les régions deux à deux. Des matrices de connectivité anatomique peuvent alors être construites avec pour valeurs les probabilités anatomiques (moyennes) de connexions entre deux voxels (ou régions), et on les appellera matrices de connectivité anatomique individuelle.

Par la suite, les études de groupe peuvent être réalisées de plusieurs manières. On peut normaliser les faisceaux issus de la tractographie de l'espace individuel vers un espace de référence. Pour cela, on calcule la transformation entre l'espace individuel utilisé pour la diffusion (défini par l'image b_0) et un espace de référence, et on applique cette transformation à l'ensemble des faisceaux obtenus à l'échelle individuelle. Ensuite, on calcule la matrice de connectivité anatomique moyenne entre tous les sujets, ce qui donnera une matrice de connectivité anatomique de groupe.

Une autre manière de procéder est de considérer chaque matrice de connectivité anatomique individuelle. On définit alors pour chaque région, la région avec laquelle elle est la plus connectée et on « oublie » les autres valeurs de connectivité. Chaque région est alors connectée à une seule autre. On peut alors sur l'ensemble des sujets compter le nombre de fois où une région est connectée anatomiquement à une autre, et cela pour toutes les régions considérées. Cette deuxième option peut être intéressante si les sujets étudiés ne présentent pas les mêmes caractéristiques (témoins et patients). En effet, une moyenne n'est représentative d'un ensemble que lorsque cet ensemble ne présente pas un fort écart-type. Il est alors intéressant d'utiliser des valeurs moyennes entre des sujets ayant des caractéristiques proches, afin d'être interprétables.

2.5.2 Résultats de la littérature en IRMd, dans le cas de liens cortico-sous-corticaux

[Forstmann *et al.* 2010] ont été les seuls à quantifier les forces de connectivité anatomiques cortico-sous-corticales entre le striatum et certaines régions corticales et ce, grâce à un indice de probabilité de connexion fourni par la tractographie probabiliste. [Sharman *et al.* 2011] ont proposé de quantifier les interactions anatomiques entre les structures sous-corticales afin de déduire un biomarqueur de la maladie de Parkinson.

[Cohen *et al.* 2009] sont allés plus loin que [Draganski *et al.* 2008] et les autres études précédemment présentées (qui n'ont donné qu'une segmentation de différentes

régions du cerveau), en affirmant que des caractéristiques de personnalité seraient directement corrélées à des forces de connectivité anatomique au sein de circuits cortico-sous-corticaux. Ils ont étudié les connexions par tractographie probabiliste entre le striatum (graines de départ) et 10 régions corticales cibles obtenues par regroupement de régions de l'atlas AAL.

2.5.3 Résultats de la littérature couplant IRMf et IRMd

Plusieurs études ont comparé directement la connectivité structurelle à partir des données de l'imagerie de diffusion et la connectivité fonctionnelle à partir des données d'IRMf au repos. Elles ont montré que la force de la connectivité fonctionnelle au repos corrélait positivement avec la connectivité structurelle [Damoiseaux & Greicius 2009]. Cela suggère que les liens fonctionnels des réseaux fonctionnels au repos reflètent la connectivité structurelle sous-jacente [Greicius *et al.* 2009].

Pour ce qui est des études qui couplent des *a priori* fonctionnels obtenus en IRMf avec la tractographie obtenue à l'aide des données d'IRMd, [Johansen-Berg *et al.* 2005, Lehericy *et al.* 2006] ont couplé l'anatomie et la fonction (IRMf avec tâche motrice ou exécutive) dans la parcellisation du thalamus et du striatum respectivement.

[Ystad *et al.* 2011] ont combiné aux composantes d'ACIs, obtenues dans leurs travaux en IRMf au repos [Ystad *et al.* 2010], une procédure de diffusion et de tractographie. Pour cela, ils ont considéré les composantes d'ACIs sous-corticales d'une part et corticales d'autre part. Ils ont effectué une tractographie partant de chaque composante sous-corticale vers chaque composante corticale, afin de donner dans chacun des cas, un indice de connectivité anatomique entre les composantes. À titre indicatif, si l'on ne considère que les plus fortes connexions anatomiques, le thalamus est lié chez 94 sujets sur les 100 étudiés à la deuxième aire somatosensorielle (BA 2), et le noyau dorsomédian l'est également chez 75 sujets. Le putamen supérieur est connecté anatomiquement au cortex sensorimoteur gauche (pour 33 sujets) et à la deuxième aire somatosensorielle (pour 30 sujets). Le putamen inférieur est connecté anatomiquement à la partie antérieure du mode par défaut (pour 98 sujets), ainsi qu'à sa partie postérieure (pour 69 sujets), et le noyau caudé ne serait lié anatomiquement qu'à la partie antérieure du réseau du mode par défaut (pour 98 sujets), voir figure 2.8.

Dans cette partie, nous avons fait l'état de l'art des articles relatant des connexions anatomiques cortico-sous-corticales, certains parcellisant les SSC et d'autres caractérisant les chemins de fibres entre noyaux et cortex.

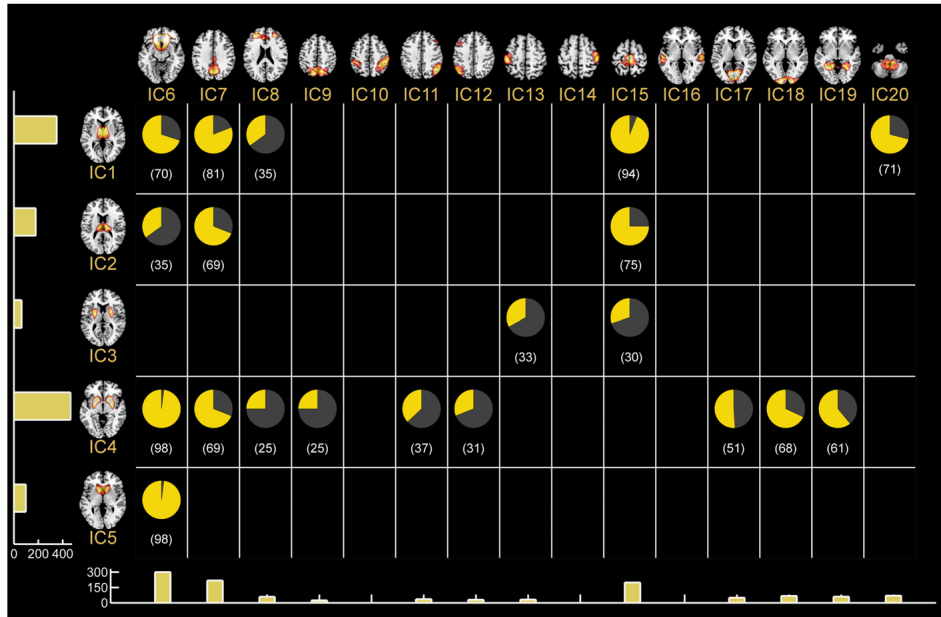


FIGURE 2.8 – Liens cortico-sous-corticaux anatomo-fonctionnels proposés par [Ystad *et al.* 2011].

Source : [Ystad *et al.* 2011]

2.5.4 Atouts et limitations

Le principal avantage de la méthode de tractographie probabiliste est que contrairement aux méthodes déterministes, les voxels de la substance grise peuvent être traités lors de la tractographie. En effet, les méthodes déterministes du modèle local de diffusion telle que la DTI n'estiment pas correctement les paramètres de diffusivité de l'eau au sein de la substance grise, qui est considérée comme isotrope. La reconstruction des fibres lors de la tractographie ne peut être correcte ensuite. À l'inverse, les méthodes d'estimations des paramètres de diffusivité probabiliste estiment mieux les voxels de la substance grise, dont l'anisotropie est prise en compte. La tractographie probabiliste est donc plus précise.

Un des gros inconvénients des traitements des probabilités de connexion est que l'on se rapporte souvent à des frontières fixes (un voxel ne pourra être relié qu'à un autre), c'est-à-dire que lorsqu'on choisit de relier deux régions en fonction des probabilités de connexion les plus fortes, cela ne représente pas forcément la réalité anatomique. En effet, plusieurs directions peuvent être prises par les axones localisés dans un voxel donné. Le problème est alors que ce type de voxel aura par exemple une probabilité forte d'être connecté avec deux régions différentes, suite à la tractographie. Si l'on se réfère aux probabilités de connexion en ne considérant que

la plus élevée, une partie de l'information sera alors perdue. D'autre part, des régions peuvent sembler non liées par la tractographie alors qu'elles le sont réellement, car des problèmes de reconstruction de fibres peuvent survenir dans des régions de forts croisements de fibres (le corps calleux par exemple, ou les régions striatales). De plus, les connexions indirectes entre deux régions (présence d'une troisième région intermédiaire) ne sont pas prises en compte par les méthodes de tractographie, seuls les liens directs de connectivité anatomique sont pris en compte.

Dans la majorité des cas, la tractographie est utilisée entre des régions de départ et d'arrivée. Cependant, la tractographie telle qu'elle existe aujourd'hui ne permet pas de définir un commencement ou une fin de connexion neuronale. Qu'il s'agisse de tractographie probabiliste ou déterministe, la polarité (sens de propagation de l'information) des fibres n'est pas accessible. De plus, la tractographie est sensible aux fortes courbures et certains croisements ne peuvent être pris en compte. Il faut savoir également que la méthode probabiliste d'estimation de la diffusivité de l'eau (modèle local de diffusion) apporte une information concernant l'estimation de la direction principale des fibres la plus probable, mais ne donne pas la distribution réelle de la structure des fibres à l'intérieur d'un voxel.

Le modèle de diffusion discuté ici est probabiliste, et est connu comme se rapprochant de la géométrie du phénomène de diffusion [Behrens *et al.* 2007]. Ce modèle probabiliste, dont l'estimation des paramètres est effectué dans un cadre bayésien, offre l'avantage de laisser une grande liberté au modèle et de privilégier le poids des données dans l'estimation.

On peut noter qu'il existe d'autres modèles, non discutés ici, permettant d'estimer la diffusion locale avec une meilleure précision que le tenseur de diffusion, comme le Q-Ball ou les ODF (« orientation diffusion function ») (revue détaillée dans [Descoteaux 2008]) par exemple.

Nous nous intéressons désormais dans la suite de ce chapitre à la théorie des graphes. Il s'agit d'un ensemble de mesures étudiant les relations entre les nœuds d'un réseau. Ces mesures ont pour but d'étudier des aspects d'intégration, de ségrégation ou encore de modularité entre les nœuds, et définissent une topologie du réseau en question. La théorie des graphes peut être adaptée tant à l'IRMf au repos qu'à l'IRMd, entre autres.

2.6 La théorie des graphes et les réseaux petit-monde

Largement utilisée depuis quelques années afin d’extraire des propriétés de réseaux complexes comme l’Internet ou les plans de vols des avions, ou encore pour étudier des modèles biologiques de développement, la théorie des graphes permet d’extraire une information sur le comportement de ces réseaux complexes, au travers d’un ensemble de mesures. La théorie des graphes est une technique utilisée depuis peu en neuroimagerie, et permet d’examiner la structure globale du cerveau, que ce soit en IRMf au repos ou en IRMd. Grâce aux travaux de [Sporns *et al.* 2004, Bullmore & Sporns 2009], il est désormais admis que le cerveau humain forme un réseau complexe intégré liant les régions de manière hiérarchique. La topologie de ce réseau peut être étudiée avec la théorie des graphes, qui fournit des informations importantes sur l’organisation locale et globale des réseaux fonctionnels et anatomiques du cerveau humain.

2.6.1 Principe

Le principe général de la théorie des graphes appliquée au cerveau est de considérer un réseau fonctionnel ou anatomique comme un graphe. Ce graphe est composé de nœuds, qui sont des régions de la substance grise du cerveau (corticale ou sous-corticale), et de liens qui reflètent les connexions fonctionnelles ou anatomiques entre ces régions. Les nœuds proviennent des méthodes d’extraction exposées en section 2.1.1. Les valeurs des liens de connexions entre deux nœuds, reflétant le niveau de connectivité fonctionnelle ou anatomique entre deux régions, se calculent comme n’importe quelle mesure permettant de caractériser les liens de connexions entre les régions (voir sections 2.4 et 2.5). Une fois le niveau de connectivité calculé entre chaque paire de nœuds, on obtient une matrice de connectivité, qui peut être étudiée telle quelle (approche pondérée) ou seuillée (approche binarisée). Cette matrice est utilisée par la suite afin d’obtenir des informations concernant la topologie du graphe.

2.6.2 Principales métriques et interprétations

Dans ce paragraphe, nous présentons les principales métriques les plus largement utilisées en théorie des graphes. Une excellente revue de ces métriques et de leur interprétation est [Rubinov & Sporns 2010] (figure 2.9)⁴.

- Le degré (« degree ») k_i d’un nœud i est le nombre de connexions qui lient ce

4. Des interprétations physiologiques sont données au chapitre 5, section 5.2.1.2.

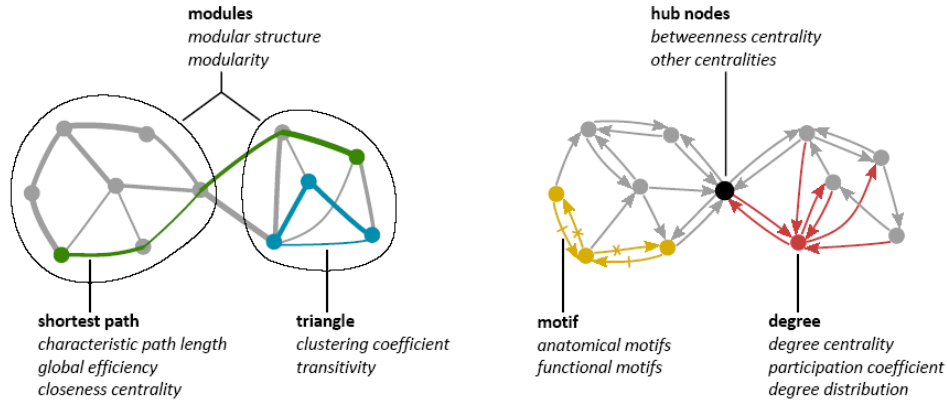


FIGURE 2.9 – Illustration des métriques. Les disques représentent les nœuds et les traits pleins les liens. Les mesures d'intégration reposent sur le plus court chemin entre deux nœuds (vert), alors que les mesures de ségrégation reposent souvent sur des calculs en triangle (bleu), mais aussi sur des modules (ovales tracés en noir). Les mesures de centralité peuvent reposer sur le degré d'un nœud (rouge) ou sur la longueur et le nombre de plus petits chemins entre les nœuds. Les pivots (disque noir) sont définis par un nombre élevé de plus petits chemins. *Source : adapté de [Rubinov & Sporns 2010]*

nœud aux autres nœuds du réseau, et peut se calculer comme suit :

$$k_i = \sum_{j=1}^N a_{ij}, \quad (2.10)$$

où N est le nombre de nœuds du réseau, $a_{ij} = 1$ si les nœuds i et j sont connectés, $a_{ij} = 0$ sinon. L'interprétation de cette métrique est qu'un nœud ayant un haut degré interagit beaucoup avec les autres nœuds du réseau.

- La force de connexion (« strength ») s_i d'un nœud i représente le poids moyen des liens reliant i à ses voisins (deux nœuds connectés sont considérés comme voisins) et peut se calculer comme suit :

$$s_i = \frac{1}{N} \sum_{j=1}^N w_{ij}, \quad (2.11)$$

où w_{ij} est le poids de la connexion entre les nœuds i et j . Ce poids est par exemple la valeur de probabilité p associée à la mesure de connectivité entre les nœuds i et j , et est donc compris entre 0 et 1, mais il peut être négatif si

l'on considère la valeur de corrélation directement.

Dans la suite, les équations sont présentées dans le cas où le graphe est binaire.

- La longueur de chemin caractéristique (« characteristic path length ») L représente le nombre minimal moyen de liens qui connectent deux nœuds. L s'interprète comme l'efficacité de transfert d'information, et se calcule comme suit :

$$L = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N L_i = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N \frac{1}{N-1} \sum_{j \neq i, j=1}^N \sum_{a_{uv} \in g} a_{uv}, \quad (2.12)$$

avec L_i la distance moyenne entre le nœud i et les autres nœuds du graphe, g est le plus petit chemin géodésique entre i et j , a_{uv} est l'ensemble des plus petits chemins géodésiques qui relient i et j [Watts & Strogatz 1998]. Plus la valeur de L est faible, plus le transfert d'information est rapide. L fournit une information sur le niveau de connectivité globale du réseau, mais également sur l'efficacité d'intégration de l'information entre les différentes régions du réseau. L est considérée comme une mesure de l'intégration du réseau, plus L est petit, plus le réseau sera considéré comme intégré.

- C est le coefficient de regroupement (« clustering coefficient ») et représente, pour un nœud, la proportion de ses voisins qui sont connectés entre eux, et se calcule comme suit :

$$C = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N C_i = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N \frac{1}{k_i(k_i-1)} \sum_{j=1}^N \sum_{h=1}^N a_{ij} a_{ih} a_{jh}, \quad (2.13)$$

où C_i est le coefficient de regroupement pour le nœud i [Watts & Strogatz 1998]. C donne une information concernant le niveau de regroupement local des voisins d'un nœud, ce qui représente le nombre de liens qu'ont les voisins d'un nœud entre eux. C'est une information sur la connectivité locale d'un graphe et, également, sur la ségrégation du réseau : plus C est élevé, plus le réseau sera considéré comme ayant la propriété de ségrégation.

- E_l représente l'efficacité des communications locales (« local efficiency ») entre les nœuds d'un graphe et se calcule comme suit :

$$E_l = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N \frac{\sum_{j \neq i, j=1}^N \sum_{h=1}^N a_{ij} a_{ih} \{d_{jh}(N_i)\}^{-1}}{k_i(k_i-1)}, \quad (2.14)$$

avec $d_{jh}(N_i) = \sum_{a_{uv} \in g_{jh}} a_{uv}$ et g_{jh} la longueur géodésique du plus petit chemin entre j et h qui contient uniquement les N_i voisins de i [Latora & Marchiori 2001]. Plus la valeur de E_l sera élevée, plus il sera efficace localement, et plus le réseau sera considéré comme ayant la propriété de ségrégation.

- Nous pouvons maintenant définir le coefficient de petit-monde (« small-worldness ») σ d'un graphe, qui suggère que des régions voisines sont davantage connectées entre elles qu'avec des régions lointaines. Ce coefficient se calcule comme suit :

$$\sigma = \frac{C/C_{rand}}{L/L_{rand}}, \quad (2.15)$$

où C_{rand} (respectivement L_{rand}) est la valeur moyenne de C (resp. L) obtenue sur 100 réseaux aléatoires simulés avec le même nombre de régions et le même degré que le réseau testé [Humphries & Gurney 2008]. Lorsque $\sigma > 1$, le réseau est considéré comme ayant la propriété de petit monde. Un réseau est dit « petit-monde » si son organisation est efficace. L'efficacité d'un réseau réside dans ses caractéristiques de connectivité locale, qui doivent être fortes (C élevé), et de connectivité globale, qui doivent être favorisées par une longueur de chemin faible (L faible).

- La modularité (« modularity ») Q d'un réseau est donnée par

$$Q = \sum_{u \in M} \{e_{uu} - (\sum_{v \in M} e_{uv})^2\}, \quad (2.16)$$

où le réseau est totalement subdivisé en un ensemble M de modules disjoints, e_{uv} est la proportion de tous les liens qui connectent les nœuds du module u avec les nœuds du module v . Un réseau est composé de plusieurs modules à l'intérieur desquels les nœuds échangent des informations de manière préférentielle, par rapport aux nœuds appartenant aux autres modules.

- Une autre propriété intéressante des graphes est l'existence des régions pivots ou « hubs ». Ce sont des nœuds qui ont en moyenne davantage de connexions avec les autres nœuds du graphe qu'un nœud considéré comme non pivot. Ils sont considérés comme facilitant l'intégration entre les différentes parties du graphe. En d'autres termes, ils facilitent les connexions entre régions d'un réseau [Rubinov & Sporns 2010]. Nous avons choisi de les identifier grâce à la métrique développée par [Guimerà & Amaral 2005], puis reprise

par [Meunier *et al.* 2009] :

$$md_i = \frac{k_i(M_i) - \bar{k}(M_i)}{\sigma^{k(M_i)}}, \quad (2.17)$$

où m_i est le module (ensemble de nœuds connectés, défini par [Newman 2004]) contenant le nœud i , $k_i(M_i)$ le degré du nœud i dans le module M_i ; $\bar{k}(M_i)$ et $\sigma^{k(M_i)}$ sont la moyenne et l'écart-type de $k_i(M)$, en d'autres termes, la moyenne et l'écart-type de la valeur des degrés de tous les nœuds du module M_i . D'après [Meunier *et al.* 2009], un nœud i est considéré comme un hub si $md_i > 1$.

Les métriques et leurs interprétations sont résumées dans le tableau 2.2.

TABLEAU 2.2 – Les différentes métriques petit-monde

notation	appellation	signification
k_i	degré	le nombre de connexions qui lient un nœud aux autres
s_i	force de connexion	poids de connexion moyen d'un nœud
L	longueur de chemin	nombre minimal moyen de liens qui connectent deux nœuds
C	coefficient de regroupement	proportion de voisins d'un nœud qui sont connectés entre eux
E_l	efficacité locale	efficacité de communication locale
Q	module	mesure relative à l'organisation locale du graphe
σ	small-worldness	si $\sigma > 1$, le graphe est petit-monde
md_i	modularité	si $md_i > 1$, le nœud est un pivot

2.6.3 Utilisation de ces métriques en IRMf au repos

Depuis un peu moins de dix ans, un ensemble d'études utilisant la théorie des graphes en IRMf au repos ont apporté de nouvelles connaissances sur l'organisation générale du cerveau [Salvador *et al.* 2005, Achard *et al.* 2006, Achard & Bullmore 2007, van den Heuvel *et al.* 2008], et mis en avant la présence d'une organisation très efficace des connectivités fonctionnelles au repos [Achard & Bullmore 2007]. Cette organisation efficace se rapproche d'une organisation dite « petit-monde », dont les caractéristiques principales sont un niveau élevé de connectivité locale (C élevé) et une longueur de chemin faible entre les nœuds (L faible). Il est intéressant de savoir également que les projections corticales à longue distance facilitent les communications entre régions à l'aide de chemins courts (L faible) [Kaiser & Hilgetag 2006]. Le premier réseau ayant été décrit comme un réseau petit-monde était le système nerveux du nématode *C. Elegans* par

[Watts & Strogatz 1998] ; une des premières études menant à la conclusion que le cerveau du chat et du singe présentait les caractéristiques d'un réseau petit-monde a été réalisée par [Sporns *et al.* 2000a] grâce à des traçages de neurones chez ces animaux. Par la suite, [Salvador *et al.* 2005] ont montré que les réseaux fonctionnels présentaient une topologie caractéristique des réseaux petit-monde chez l'Homme. [Achard *et al.* 2006] ont montré que le cerveau semblait fonctionner comme un réseau petit-monde et ont apporté une des premières études détaillées sur les réseaux fonctionnels petit-monde à partir de données d'IRMf au repos chez l'Homme. Plus récemment, l'application de ces métriques à certaines pathologies ont permis de montrer un dysfonctionnement de certaines régions, dysfonctionnement qui serait à l'origine d'une efficacité du cerveau diminuée (par exemple, dans la maladie d'Alzheimer [Buckner *et al.* 2009]).

La théorie des graphes a été appliquée pour étudier le développement du cerveau normal [Meunier *et al.* 2009, Power *et al.* 2010], mais aussi pour certaines pathologies du cerveau, comme la maladie d'Alzheimer [Supekar *et al.* 2008], ou des désordres psychiatriques [Bassett *et al.* 2008]. [Fair *et al.* 2007] ont démontré que l'âge était associé à des changements dans les propriétés « petit-monde » au sein du réseau du mode par défaut entre les enfants et les jeunes adultes. Plus précisément, ils ont mis en avant le fait que le développement normal des réseaux de contrôle entre l'enfance et l'âge adulte passait par la ségrégation (diminution des connexions à courte portée) et par l'intégration (augmentation des connexions à longue portée). Cela implique également que le ralentissement ou la dysfonction de ce processus de développement puisse induire des troubles dans les réseaux du contrôle, comme dans les pathologies de type syndrome de Gilles de la Tourette, TDAH... Deux excellentes revues de la théorie des graphes, que ce soit des méthodes ou de leur utilisation en imagerie, sont [Bullmore & Sporns 2009, Rubinov & Sporns 2010].

2.6.4 Utilisation de ces métriques en IRMd

Les métriques issues de la théorie des graphes sont également utilisées pour caractériser les réseaux structurels du cerveau chez l'Homme. Pour cela, des régions de la substance grise sont définies et l'imagerie du tenseur de diffusion (DTI) informe sur les caractéristiques structurelles de ces régions. [Iturria-Medina *et al.* 2007, Iturria-Medina *et al.* 2008] ont défini un ensemble de 71 et 90 régions, respectivement, et ont étudié les propriétés de la théorie des graphes à partir des caractéristiques de probabilité de connexion anatomique entre chacune des régions. Ils ont montré un fort niveau de coefficient de regroupement (C), ainsi qu'une faible longueur de chemin (L). Ils ont également identifié les régions telles que le pré-

cunéus, le cortex pariétal supérieur, l'insula et le cortex frontal supérieur comme étant des régions pivots. On peut noter que le putamen et le pallidum sembleraient être considérés comme pivots dans [Iturria-Medina *et al.* 2008]. Les précunéus et gyrus frontal supérieur ont également été dénommés comme pivots par [Gong *et al.* 2009] en utilisant la probabilité de connexion anatomique sur 78 régions corticales. [Hagmann *et al.* 2008] sont allés plus loin, car ils ont considéré 998 régions d'intérêt dans leur réseau et identifié des modules structuraux interconnectés par des régions pivots. De plus, ils ont montré que des régions du cortex médian postérieur, contenant le cingulaire postérieur et le précunéus, étaient très hautement et densément interconnectées et formaient un noyau structurel [Hagmann *et al.* 2008, Bullmore & Sporns 2009].

2.6.5 Discussion

La théorie des graphes, comme toute autre méthode travaillant à partir de régions d'intérêt, présente des faiblesses liées au choix de ces régions. En effet, que ce soit par leur taille, leur nombre, leur localisation spatiale déterminée anatomiquement, fonctionnellement, la définition des régions est un éternel problème. Ensuite, une fois les régions déterminées suivant des critères les plus adaptés à la question que l'on se pose, la question est : dans quel espace déterminer ces régions ? Un espace de référence commun peut être utilisé et des transformations permettent de se ramener à l'espace du sujet. À l'inverse, il est possible de déterminer les régions directement sur les images individuelles, mais les régions seront alors dépendantes de l'expert qui les a choisies. Quoi qu'il en soit, la précision des régions est un élément important en théorie des graphes.

Ensuite, les métriques présentées ici le sont pour le cas précis où il s'agit de graphes binaires (sauf pour k_i et s_i dont les calculs sont réalisés avant de binariser les graphes). Or, les graphes peuvent être étudiés dans le cas où les liens sont pondérés, ou indirects, et même, dans le cas de l'EEG par exemple, dans le cas où les graphes sont dirigés, et l'information de causalité est alors connue.

2.7 Conclusion

Tout au long de ce chapitre, nous avons présenté les méthodes d'identification et de caractérisation des réseaux fonctionnels et anatomiques. Le premier point important à souligner est que, quelle que soit la méthode d'identification, des réseaux peuvent être extraits de manière stable du point de vue de leur configuration spatiale, dans la littérature du moins (figure 2.2). Néanmoins, un autre aspect important de

l'identification des réseaux est que les structures sous-corticales ne sont généralement pas détectées, alors qu'elles existent au vu des connaissances chez le primate non humain ou chez l'Homme post-mortem. Il paraît donc essentiel d'établir une méthode d'identification robuste et fiable qui extraie les structures sous-corticales associées aux régions corticales des réseaux fonctionnels, mieux connues (chapitre 3). Dans ce travail, la connectivité anatomique nous servira de validation (chapitre 4) des réseaux fonctionnels extraits, sur l'hypothèse que les régions fortement connectées fonctionnellement (au sein d'un même réseau) le sont également anatomiquement [Greicius *et al.* 2009].

Identification des boucles cortico-sous-corticales en IRMf au repos

Sommaire

3.1	Masquage des structures sous-corticales et principales notations	86
3.2	Étude des propriétés des signaux corticaux et sous-corticaux	87
3.2.1	Méthode	87
3.2.2	Résultats	87
3.3	Méthode de construction des réseaux fonctionnels	89
3.3.1	Identification des réseaux fonctionnels corticaux	90
3.3.1.1	Étude individuelle	90
3.3.1.2	Étude de groupe	90
3.3.2	Comparaison des réseaux fonctionnels extraits à partir des données avec et sans structures sous-corticales	92
3.3.3	Identification des composantes sous-corticales	93
3.3.3.1	Étude individuelle	94
3.3.3.2	Étude de groupe	94
3.3.4	Les réseaux fonctionnels cortico-sous-corticaux	95
3.4	Applications	95
3.4.1	Données étudiées	95
3.4.2	Comparaison des données masquées ou non	96
3.4.3	Réseaux cortico-sous-corticaux obtenus avec la méthode proposée	98
3.5	Discussion, limitations et perspectives	102
3.5.1	Discussion	102
3.5.2	Limitations	104
3.5.3	Perspectives	105

Ce chapitre est consacré à la méthode d'extraction des réseaux fonctionnels cortico-sous-corticaux que nous avons développée. En effet, comme nous venons de le voir au chapitre précédent, la majorité des études de connectivité fonctionnelle à partir des données d'IRMf au repos se focalisent sur les régions corticales et ne détectent pas de manière robuste les régions sous-corticales associées. L'objectif de ce chapitre est donc d'identifier les régions sous-corticales associées aux régions corticales des réseaux fonctionnels du cerveau en IRMf au repos (section 3.3). Une section consacrée aux résultats obtenus sur un premier jeu de données suivra la méthode (section 3.4).

Comme nous en avons déjà discuté au chapitre précédent, peu d'études considèrent les structures sous-corticales (SSC) associées aux réseaux fonctionnels, voire ne les extraient pas dans la majorité des cas. Une différence d'amplitude entre les signaux extraits dans les régions corticales et ceux extraits dans les régions sous-corticales en serait la cause, hypothèse discutée dans la section 3.2. Cela nous conduit alors à proposer une étude des structures sous-corticales spécifique et différente de l'étude des régions corticales.

3.1 Masquage des structures sous-corticales et principales notations

Pour étudier séparément les SSC et les régions corticales, les SSC sont masquées et on crée alors deux jeux de données, le premier ne contenant que les voxels des SSC et l'autre, son complémentaire, comprenant le cervelet, le cortex cérébral, la substance blanche et le LCS, que nous appellerons dans la suite le jeu de données cortical, par abus de langage.

Un atlas post-mortem immunohistochimique des SSC [Yelnik *et al.* 2007] a été utilisé pour construire un masque des SSC dans l'espace du MNI (« template »), noté SSC_{MNI} [Evans *et al.* 1992], avec des voxels isotropes de 2 mm de côté. Une combinaison $\mathbf{T}$ d'une transformation affine et de transformations non linéaires a été calculée, avec le logiciel SPM, entre chaque volume anatomique individuel et le cerveau modèle du MNI, après avoir recalé toutes les images fonctionnelles dans l'espace anatomique de chaque sujet. Le masque SSC_{MNI} a été recalé dans l'espace des données fonctionnelles de chaque sujet en utilisant la transformation inverse de $\mathbf{T}$, ce qui fournit un masque des SSC par sujet, noté SSC_{ind} .

Cette procédure nous permet de construire alors pour chaque sujet deux jeux

de données d'IRMf complémentaires, à partir du jeu de données dit « complet » (noté $\mathbf{Z}$) : un jeu de données dit « cortical » (noté $\mathbf{Z}_C$) où les SSC sont masquées et retirées des données, et comprenant donc les régions corticales, du cervelet, du LCS et de la substance blanche, et un jeu de données ne comportant que les SSC (noté $\mathbf{Z}_{SSC}$).

On a donc par construction : $\mathbf{Z} = \mathbf{Z}_C \cup \mathbf{Z}_{SSC}$ avec $\mathbf{Z}_C = T \times N_1$, $\mathbf{Z}_{SSC} = T \times N_2$, $N = N_1 + N_2$ et $\mathbf{Z}_C \cap \mathbf{Z}_{SSC} = \emptyset$, avec T le nombre d'échantillons temporels, N_1 le nombre de voxels dans la partie corticale et N_2 le nombre de voxels dans la partie sous-corticale.

3.2 Étude des propriétés des signaux corticaux et sous-corticaux

3.2.1 Méthode

Le but de cette section est de montrer que l'amplitude du signal issu de données d'IRMf au repos est différente entre les régions dites corticales et les structures sous-corticales. Pour montrer cela, il suffit de mettre en avant le fait que la moyenne et l'écart-type du signal sont différents dans deux régions spatialement distinctes : les régions sous-corticales et les aires corticales (qu'elles soient accompagnées ou non de la substance blanche et du LCS). Le jeu de données étudié est le jeu décrit dans la section 3.4.1. Les régions étudiées sont donc d'une part, les ensembles $\mathbf{Z}_{SSC}$ pour chaque individu et, d'autre part, les complémentaires, les ensembles $\mathbf{Z}_C$. Nous avons complété l'étude avec les données $\mathbf{Z}$ et le ruban cortical de $\mathbf{Z}_C$ ¹. Les signaux temporels moyens de ces quatre ensembles ont été calculés séparément pour chaque sujet. Une analyse de variance (ANOVA) a d'abord été effectuée afin de détecter si des différences statistiques existaient entre les valeurs des différents ensembles. Ensuite, si le test ANOVA était positif, un test t de Student a permis d'évaluer si les signaux obtenus au sein des quatre régions étaient significativement différents deux à deux. De plus, les valeurs moyennes et les écarts-types sur l'ensemble des sujets ont également été calculés.

3.2.2 Résultats

L'analyse de variance a d'abord permis de mettre en évidence que des différences existaient entre les valeurs calculées au sein des quatre ensembles. Le tableau 3.1 et

1. Le ruban cortical est obtenu avec SPM5, où on a seuillé les cartes de substance grise à 0,7 pour ne garder que les voxels ayant la probabilité la plus forte d'appartenir à la substance grise.

la figure 3.1 représentent les valeurs moyennes et écarts-types obtenus au sein des quatre régions considérées, sur les données prétraitées par correction du mouvement, correction du décalage temporel entre coupes et lissées avec un filtre spatial de 5 mm de largeur à mi-hauteur (voir annexe C).

région	moyenne	écart-type
$\mathbf{Z}$	86,02	6,50
$\mathbf{Z}_C$	83,59	6,35
$\mathbf{Z}_{SSC}$	380,45	16,49
ruban cortical de $\mathbf{Z}_C$	409,15	20,72

TABLEAU 3.1 – Étude du signal, au sein du cerveau complet ($\mathbf{Z}$), au sein des SSC ($\mathbf{Z}_{SSC}$), au sein du complémentaire des SSC ($\mathbf{Z}_C$) et au sein du ruban cortical (ruban cortical de $\mathbf{Z}_C$). La deuxième colonne représente les valeurs moyennes obtenues sur l'ensemble des sujets et la troisième colonne est l'écart-type.

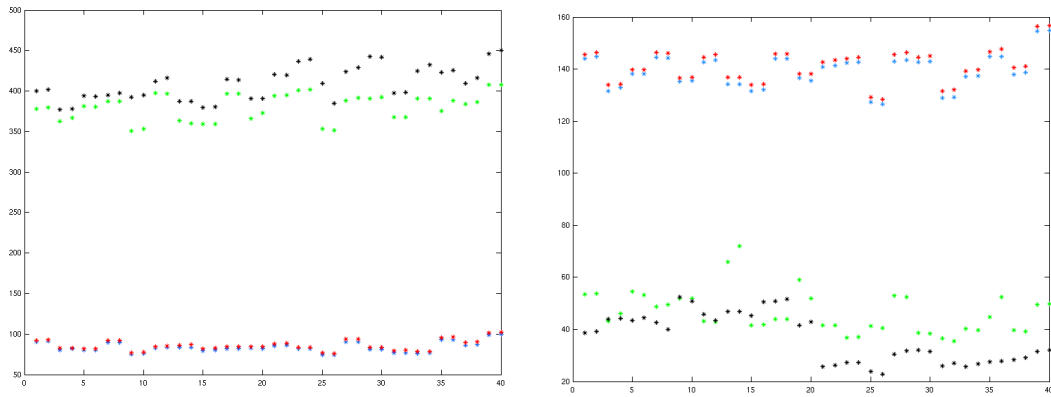


FIGURE 3.1 – Valeurs moyennes (à gauche) et écarts-types (à droite) des décours temporels pour chacun des sujets et chacun des ensembles étudiés : $\mathbf{Z}$ (en rouge), $\mathbf{Z}_{SSC}$ (en vert), $\mathbf{Z}_C$ (en bleu) et le ruban cortical de $\mathbf{Z}_C$ (en noir). En abscisses sont représentés les sujets étudiés.

Le tableau 3.2 donne l'ensemble des valeurs de p associées aux tests de Student réalisés entre les types de régions (SSC, cortex, substance grise et tout le cerveau). On voit que, mis à part lors des comparaisons entre le cerveau entier et le complémentaire des SSC, toutes les valeurs de p sont significatives et indiquent des différences ($p < 0,05$), que ce soit lors des tests sur les moyennes et sur les écarts-types. Ces résultats permettent de dire que le signal est d'amplitude différente, que l'on se trouve au sein des SSC ou ailleurs au sein du cerveau.

Le fait que les propriétés de $\mathbf{Z}$ et de $\mathbf{Z}_C$ soient proches (les tests de Student

régions	Z_C	Z_{SSC}	ruban cortical de Z_C
Z	0,095 (0,159)	<0,0001 (<0,0001)	<0,0001 (<0,0001)
Z_C		<0,0001 (<0,0001)	<0,0001 (<0,0001)
Z_{SSC}			<0,0001 (<0,0001)

TABLEAU 3.2 – Comparaisons de signaux. Les valeurs de p associées aux tests de Student réalisés sur l'ensemble des sujets, sur les valeurs moyennes et les valeurs des écarts types (entre parenthèses) sont données pour chaque comparaison de régions.

rèvelent des valeurs non significatives de p ($p > 0,05$) que ce soit pour les valeurs moyennes ou pour les écarts-types) valide le fait que la substance grise contenue au sein des SSC joue un rôle négligeable lorsque l'on considère le cerveau entier, et notamment lors des analyses d'ACIs. De plus, le signal est en moyenne significativement différent ($p \ll 0,05$) lorsque l'on considère d'une part, Z_{SSC} et, d'autre part, Z_C , ou Z .

3.3 Méthode de construction des réseaux fonctionnels

Nous proposons une méthode en plusieurs étapes. Une ACIs est réalisée sur les données corticales individuelles, qui extrait des composantes indépendantes spatiales pour chacun des sujets. L'ACIs suppose que le signal est d'amplitude similaire au sein de toute la région étudiée, or ce n'est pas le cas si on considère les SSC et le cortex ensemble. Il est donc naturel de considérer séparément les régions sous-corticales et les régions corticales dans la suite des études concernant l'identification des réseaux cortico-sous-corticaux. Puis, l'analyse de groupe sur le cortex se fait grâce à une classification hiérarchique sur les composantes spatiales individuelles, qui permet d'obtenir des réseaux fonctionnels corticaux représentatifs à l'échelle du groupe.

Ensuite, par hypothèse de similarité de la dynamique temporelle entre les régions corticales et sous-corticales au sein d'un même réseau, on associe les régions corticales aux régions sous-corticales correspondantes via un modèle linéaire général (MLG) individuel. Cela permet d'obtenir pour chaque sujet, une carte paramétrique sous-corticale par réseau cortical, qui indique dans quelle mesure le déroulement temporel de chaque voxel au sein des SSC est corrélé avec celui du réseau cortical considéré. L'analyse de groupe est ensuite réalisée grâce à une analyse à effets aléatoires non paramétrique et ce, pour chaque réseau. Les régions corticales et sous-corticales correspondantes au sein d'un même réseau sont alors réunies afin d'obtenir un réseau fonctionnel cortico-sous-cortical.

3.3.1 Identification des réseaux fonctionnels corticaux

Afin d'étudier $\mathbf{Z}_C$, représentant les données corticales de chaque sujet, nous avons utilisé la méthode NEDICA [Perlberg *et al.* 2008], que l'on peut décomposer en deux étapes, une première à l'échelle individuelle et une seconde sur l'ensemble du groupe considéré.

3.3.1.1 Étude individuelle

Premièrement, une étude individuelle par ACIs a permis d'obtenir un ensemble de composantes ainsi que les décours temporels moyens associés et ce, par sujet. Le modèle de mélange individuel utilisé est le suivant :

$$\mathbf{Z}_C = \mathbf{A}\mathbf{F}, \quad (3.1)$$

où $\mathbf{A}$ est une matrice de mélange de taille $T \times T$ et $\mathbf{F}$ est la matrice des sources spatialement indépendantes de taille $T \times N_1$. Pour réduire la dimension du problème, nous nous sommes restreints à $K = 40$ composantes spatiales par sujet [Perlberg *et al.* 2008], grâce à une analyse en composantes principales (ACP) préalable.

Afin de résoudre cette équation, les algorithmes les plus souvent utilisés en IRMf sont fastICA [Hyvärinen 1999] et InfoMax [Bell & Sejnowski 1995]. Le principe de ces algorithmes est d'estimer une matrice de séparation $\mathbf{S}$ (qui est dans l'idéal $\mathbf{A}^{-1}$ pour que les données puissent être reconstruites correctement) telle que $\mathbf{F} = \mathbf{S}\mathbf{Z}_C$, d'après un critère de minimisation de l'information mutuelle entre les composantes spatiales.

Une fois l'ACIs terminée, nous avons alors obtenu un ensemble

$$\{C_i = (\mathbf{f}_i, \mathbf{a}^i)\}_{i \in I = \{1, \dots, K\}}, \quad (3.2)$$

où les $\mathbf{f}_i$ sont les composantes spatiales indépendantes (vecteurs de longueur N_1) et les $\mathbf{a}^i$ les décours temporels associés (vecteurs de longueur T) et ce, pour chacun des sujets.

3.3.1.2 Étude de groupe

Ensuite, une normalisation spatiale des composantes dans l'espace commun du MNI, en utilisant la transformation $\mathbf{T}$, a permis de conduire une analyse de groupe. Les composantes spatiales normalisées et les décours temporels normalisés s'écrivent :

$$\{\widetilde{C}_i = (\widetilde{\mathbf{f}}_i, \widetilde{\mathbf{a}}^i)\}_{i \in I = \{1, \dots, K\}}. \quad (3.3)$$

Pour obtenir des réseaux corticaux à l'échelle du groupe, une classification hiérarchique a été réalisée sur les composantes spatiales individuelles normalisées. Cette classification permet de regrouper les composantes étant spatialement les plus proches. Le critère de similarité utilisé afin de rassembler les composantes spatiales pour former un arbre de similarité (ou dendrogramme) utilise le coefficient de corrélation de Pearson :

$$d(\widetilde{\mathbf{f}}_i, \widetilde{\mathbf{f}}_j) = \sqrt{1 - R_{ij}}, \quad (3.4)$$

avec $\widetilde{\mathbf{f}}_i$ et $\widetilde{\mathbf{f}}_j$ les composantes spatiales normalisées, et

$R_{ij} = \frac{\sum_{k=1}^T (\widetilde{\mathbf{f}}_{ik} - \widetilde{\mathbf{f}}_i)(\widetilde{\mathbf{f}}_{jk} - \widetilde{\mathbf{f}}_j)}{\sqrt{\sum_{k=1}^T (\widetilde{\mathbf{f}}_{ik} - \widetilde{\mathbf{f}}_i)^2} \sqrt{\sum_{k=1}^T (\widetilde{\mathbf{f}}_{jk} - \widetilde{\mathbf{f}}_j)^2}}$ le coefficient de corrélation spatiale entre $\widetilde{\mathbf{f}}_i$ et $\widetilde{\mathbf{f}}_j$, $\widetilde{\mathbf{f}}_j$ est la moyenne empirique de $\widetilde{\mathbf{f}}_j$.

Cet arbre a ensuite été seuillé de manière automatique pour former des classes de composantes. Les critères de seuil sont en termes d'unicité des composantes spatiales individuelles choisies à la construction des classes, et de représentativité de la classe au sein de la population des sujets. Autrement dit : on optimise l'analyse afin de se rapprocher le plus possible du cas idéal, qui est que les classes obtenues après le seuillage de l'arbre ne comportent qu'une et une seule composante spatiale par individu, et que tous les individus aient participé à la construction d'une classe donnée.

Cependant, il existe des cas où l'unicité des composantes et leur représentativité ne sont pas optimales. Dans le cas où plusieurs composantes d'un même sujet contribuent à la construction d'une classe, la composante individuelle corrélant le plus avec la moyenne des composantes (participant à la construction du même réseau) des autres sujets est sélectionnée. Dans le cas où aucune composante d'un sujet ne contribue à la construction d'une classe, le sujet est simplement exclu de l'analyse de groupe sous-corticale.

Après le seuillage du dendrogramme, on obtient alors des classes à l'intérieur desquelles les composantes individuelles normalisées sont similaires spatialement. On les sépare ensuite en deux catégories, les classes d'« intérêt » et les classes de « non intérêt ». Une classe est dite « d'intérêt » si elle représente un réseau fonctionnel, comme décrit par [Varela *et al.* 2001], ayant un sens physiologique. Les classes de non intérêt peuvent représenter des processus de bruit, tels que le bruit dû au mouvement cardiaque, à la respiration, au mouvement mal corrigé entre les sujets. Ces classes contiennent principalement les ventricules et le LCS, le tronc ou le pourtour du cerveau. Au niveau fréquentiel, il est aurait été possible de séparer les classes d'intérêt et de non intérêt, en restreignant les classes d'intérêt à celles contenues dans la

bande de fréquence 0,01-0,1Hz, mais ce n'est pas fait dans la méthode utilisée. De plus, au niveau temporel, les classes ayant une dynamique présentant de brusques variations sont plus vraisemblablement de non intérêt (se référer à [Perlberg 2007]). Seulement $R \ll K$ cartes de groupe correspondent à un réseau fonctionnel ayant un sens physiologique décrit dans la littérature et seront considérées dans la suite de l'étude. Ces R cartes sont sélectionnées comme représentatives d'un réseau fonctionnel grâce à une comparaison entre les cartes obtenues et des modèles créés avec d'une part, les connaissances bibliographiques et, d'autre part, via une validation par un expert. Les autres cartes seront considérées comme de « non intérêt » et ne seront donc pas étudiées par la suite. Finalement, pour chaque classe d'intérêt, un calcul d'effet fixe de groupe résolu par un test de Student sur les composantes spatiales normalisées donne une carte de score t de Student :

$$\mathcal{T}_r = \frac{\overline{\tilde{\mathbf{f}}_{i^s,r}}}{std(\tilde{\mathbf{f}}_{i^s,r})/\sqrt{S'_r}}, \quad (3.5)$$

avec $\mathcal{T}_r$, la carte t du réseau r , S'_r le nombre de sujets ayant participé à la construction de ce réseau r , $\tilde{\mathbf{f}}_{i^s,r}$ la composante i ($i \in [1, K]$) du sujet s ($s \in [1, S'_r]$) ayant servi à la construction du réseau r , $1 \leq r \leq R \ll K$. Si $x = (x_1, \dots, x_N)$, alors

$\bar{x} = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N x_i$ représente la moyenne de x , et
 $std(x) = \sqrt{\frac{1}{N} \sum_{i=1}^N (x_i - \bar{x})^2}$ est l'écart-type de x .

L'avantage de cette méthode est que nous obtenons les composantes corticales des réseaux à l'échelle individuelle et à l'échelle du groupe. À partir d'une composante corticale de groupe, nous connaissons d'une part, la liste des composantes spatiales individuelles ayant servi pour la construction de cette carte de groupe et, d'autre part, les décours temporels associés.

3.3.2 Comparaison des réseaux fonctionnels extraits à partir des données avec et sans structures sous-corticales

Le fait de masquer les SSC dans l'analyse NEDICA pose naturellement la question suivante : y a-t-il des différences entre les composantes spatiales corticales, lorsqu'elles sont extraites de données d'IRMf comprenant ou non les SSC ?

Nous avons donc testé l'influence de la présence des structures sous-corticales sur l'extraction des composantes corticales avec l'ACIs à l'échelle individuelle, et sur les réseaux fonctionnels obtenus à l'échelle du groupe. Pour ce faire, nous avons comparé les réseaux obtenus avec l'analyse NEDICA sur des données complètes ($\mathbf{Z}$) et sur des données dont les SSC ont été retirées ($\mathbf{Z}_C$). L'étiquetage des réseaux obtenus pour les deux jeux de données, ainsi que l'appariement entre les réseaux

extraits des données $\mathbf{Z}$ et ceux extraits des données $\mathbf{Z}_C$, ont été effectués par un expert ; les réseaux de même type ont été étiquetés de la même manière.

D'une part, un test de recouvrement spatial des réseaux de groupes obtenus à partir des données $\mathbf{Z}$ et $\mathbf{Z}_C$ a été réalisé. Cette mesure a pour but de montrer que les régions sous-corticales du cerveau ont une part négligeable lors de l'extraction des réseaux fonctionnels, et que leur absence ne gêne nullement l'extraction des réseaux.

D'autre part, les spectres de puissance (transformées de Fourier) des signaux moyens des composantes issues de l'ACIs de $\mathbf{Z}$ et de $\mathbf{Z}_C$ ont été comparés comme suit. Nous avons d'abord calculé le spectre de puissance de chaque décours temporel individuel obtenu après ACIs. Le spectre de puissance d'un réseau particulier a ensuite été défini comme étant la moyenne de tous les spectres de puissance individuels contribuant à ce réseau. Ensuite, nous avons calculé la corrélation, dite « match »-corrélation, entre le spectre de puissance de chaque réseau obtenu à partir des données $\mathbf{Z}_C$ et celui du réseau correspondant obtenu à partir des données $\mathbf{Z}$.

Pour finir, afin d'être plus précis, nous avons calculé les corrélations (avec la valeur de p associée) entre les décours temporels moyens individuels associés à une composante spatiale appartenant à un réseau pour les données $\mathbf{Z}_C$ et $\mathbf{Z}$ et ce, pour chaque sujet et chaque réseau, lorsque ces décours existent : $corr(\tilde{\mathbf{a}}_{s,r}^i, \tilde{\mathbf{a}}'_{s,r}^i)$ avec $\tilde{\mathbf{a}}'_{s,r}^i$ (resp. $\tilde{\mathbf{a}}_{s,r}^i$) le décours temporel moyen i du sujet s ayant servi à la construction du réseau r pour le jeu de données $\mathbf{Z}$ (resp. $\mathbf{Z}_C$), et $corr(x, y)$ représente la corrélation entre x et y . Ensuite, une moyenne des corrélations a été effectuée sur les sujets pour un même réseau, et le nombre de fois où les corrélations n'étaient pas significatives ($p > 0,05$) a été calculé pour chacun des réseaux.

3.3.3 Identification des composantes sous-corticales

Cette seconde étape consiste à associer les régions sous-corticales appropriées aux régions corticales obtenues dans la première étape et ce, pour chacun des réseaux fonctionnels. Dans la suite du manuscrit, lorsque nous évoquerons les régions sous-corticales obtenues avec la méthode d'extraction des réseaux fonctionnels cortico-sous-corticaux, nous parlerons de composantes sous-corticales (CSC). Pour ce faire, nous supposons que la dynamique temporelle au sein de ces CSC est corrélée à la dynamique temporelle des composantes corticales associées, au sein d'un même réseau fonctionnel. En d'autres termes, nous supposons que les dynamiques des CSC et des zones corticales associées sont similaires. Comme nous l'avons introduit au chapitre 2, section 2.1.1, une manière de regrouper les voxels en fonction de leur activité synchrone au cours du temps est de sélectionner ceux qui auraient une

forte corrélation de leurs décours temporels. Nous utilisons alors ce même type de procédé afin de sélectionner les voxels au sein des SSC qui seraient les plus corrélés aux décours temporels des régions corticales des réseaux fonctionnels.

3.3.3.1 Étude individuelle

La première étape de cette partie est à l'échelle individuelle dans l'espace du sujet étudié. Comme nous faisons l'hypothèse que la dynamique au sein des CSC (dans l'ensemble $\mathbf{Z}_{\text{SSC}}$) est corrélée à celle des régions corticales (dans l'ensemble $\mathbf{Z}_C$), nous utilisons un modèle linéaire général (MLG) [Worsley *et al.* 2002], dans l'ensemble $\mathbf{Z}_{\text{SSC}}$, pour chaque sujet s :

$$\mathbf{Z}_{\text{SSC}} = \mathbf{A}_s^R \mathbf{B}_s + \boldsymbol{\varepsilon}_s, \quad (3.6)$$

où $\boldsymbol{\varepsilon}_s$ est un bruit gaussien indépendant et identiquement distribué, $\mathbf{A}_s^R$ est la matrice $T \times R$ des décours temporels estimés avec l'ACIs dans la section 3.3.1, avec R le nombre de réseaux d'intérêt, et $\mathbf{B}_s$ est la matrice $R \times N_2$ des CSC à estimer. Plus précisément, pour le sujet s , $\mathbf{A}_s^R$ est composé en colonnes par les $\{\mathbf{a}^{s,r}, s \in [1, S'_r]\}$ (décours temporels moyens associés à la composante $\mathbf{f}_{s,r}$ ayant contribué à la construction du réseau r pour le sujet s , pour tout $r \leq R$). Dans le cas où plusieurs composantes d'un même sujet ont contribué à la construction d'une classe lors de l'étude corticale, on utilise le décours temporel moyen de la composante retenue lors de cette étude. Dans le cas où aucune composante d'un sujet ne contribue à la construction d'une classe, le sujet est simplement exclu de l'analyse.

Cette analyse fournit pour chaque sujet s une carte $\hat{\mathbf{B}}_{sr}$ de composantes sous-corticales pour chaque réseau r ou, en d'autres termes, un ensemble $\hat{\mathbf{B}}_r$ de S'_r cartes pour chaque réseau r , S'_r étant le nombre de sujets ayant participé à la construction du réseau r .

3.3.3.2 Étude de groupe

L'étude de groupe se fait après normalisation spatiale des cartes paramétriques des CSC, grâce à la transformation $\mathbf{T}$.

À partir des S'_r cartes obtenues pour chaque réseau fonctionnel, un test paramétrique à effets aléatoires est réalisé sur toutes les cartes, et nous testons grâce au test de Student l'hypothèse nulle que la moyenne de l'échantillon est égale à zéro, ce qui nous fournit une valeur de t , notée t_0 , et ce pour chaque voxel. Cependant, ce type de statistique nécessite que la loi suivie par les cartes S'_r soit gaussienne, ou que le nombre de carte soit suffisamment grand. Dans le cas où ces hypothèses ne sont pas vérifiées, nous proposons de décrire le modèle via une statistique non

paramétrique robuste grâce à une analyse bootstrap des résultats individuels, ce qui a pour but d'estimer la « vraie » distribution statistique des valeurs de t . Ainsi, un ensemble de 1 000 échantillons bootstrap sont calculés par réseau fonctionnel, en effectuant 1 000 tirages avec remise de S'_r cartes parmi les S'_r composantes des sujets. Nous traitons alors les 1 000 échantillons séparément avec un test paramétrique à effets aléatoires, ce qui donne une nouvelle valeur de t , pour chaque voxel, notée t^* . L'inférence statistique est alors calculée grâce au niveau de signification acquise $\mathcal{Q}$, défini comme suit [Efron & Tibshirani 1993] :

$$\mathcal{Q} = \frac{\text{card}\{t^* \geq t_0\}}{1\,000}. \quad (3.7)$$

On obtient alors une carte des valeurs de $\mathcal{Q}$ pour chacun des réseaux. Les cartes paramétriques t_0 sont alors seuillées grâce aux cartes $\mathcal{Q}$ significatives à $p < 0,1$, et seuls les voxels dépassant ce seuil sont alors sélectionnés. De par la méthode choisie, les cartes de CSC de groupe sont reproductibles au sein de la population de sujets et associées aux réseaux fonctionnels corticaux.

3.3.4 Les réseaux fonctionnels cortico-sous-corticaux

Pour finir, les réseaux fonctionnels cortico-sous-corticaux sont obtenus par union des composantes corticales de groupe obtenues via l'analyse NEDICA et des composantes sous-corticales associées, obtenues avec le modèle linéaire général et l'inférence bootstrap (voir la figure 3.2).

3.4 Applications

3.4.1 Données étudiées

Vingt volontaires sains (droitiers, âgés de 24 à 30 ans, 12 hommes) ayant signé un consentement éclairé ont participé à une étude comportant pour chacun l'acquisition de deux sessions d'IRMf au repos. Le protocole a été approuvé par le comité d'éthique local. Les sujets étaient allongés dans l'aimant, nous leur demandions de rester immobiles, de garder les yeux fermés et de réfréner toute activité cérébrale précise. Les paramètres d'acquisition étaient les suivants : séquence écho-planaire en écho de gradient, champ de vue : 224×224 mm, 160 volumes de 41 coupes axiales contiguës, des voxels isotropes de 3,5 mm de côté, (TE, TR)=(30, 2 500) ms (voir annexe B), angle de bascule : 90°. Toutes les données ont été acquises avec une machine 3T Siemens TRIO au Centre de Recherche de l'Institut Universitaire de Gériatrie de Montréal (Montréal, Canada).

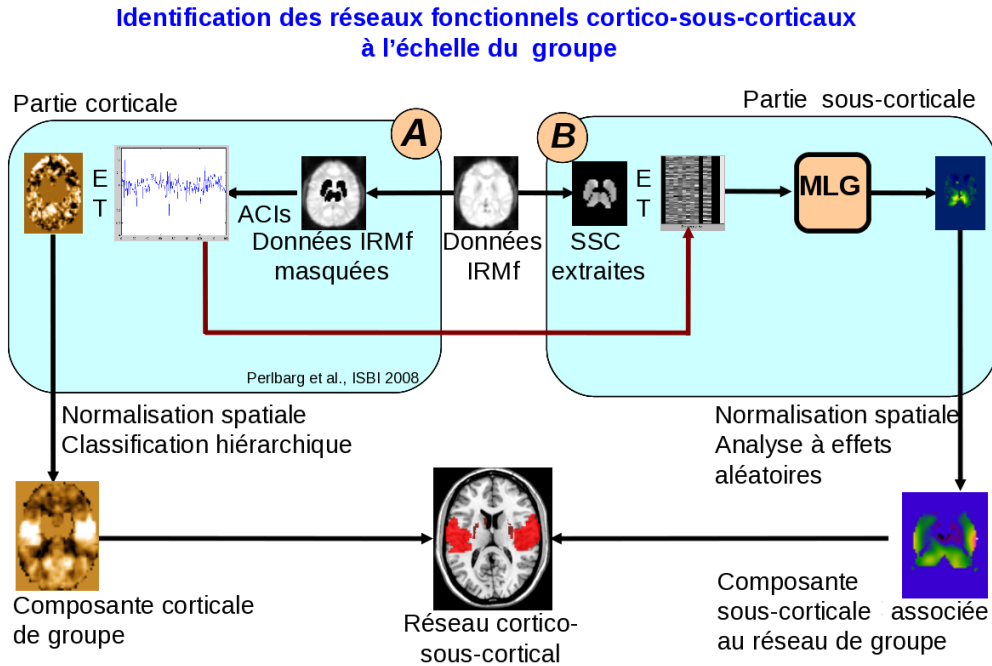


FIGURE 3.2 – Schéma récapitulatif de la méthode proposée.

3.4.2 Comparaison des données masquées ou non

L'application de la méthode NEDICA a permis d'extraire 10 réseaux fonctionnels à l'échelle du groupe sur les données Z_C et 11 sur les données Z . Dix des 11 réseaux obtenus sur les données Z étaient très similaires à ceux obtenus sur les données Z_C , nous les avons alors étiquetés de manière identique suivant la nomenclature proposée par [Smith *et al.* 2009]. Nous avons obtenu :

- 3 réseaux relatifs à des processus attentionnels, dorsal attentionnel (dATT), ventral attentionnel gauche (LvATT) et droit (RvATT),
- 1 réseau du mode par défaut (DM),
- 1 réseau limbique (LIMB),
- 1 réseau visuel (VIS),
- 2 réseaux moteurs (MOT et MOT2),
- 1 réseau relatif au contrôle exécutif (EXCTR),
- et 1 réseau dit « salient » (SAL), qui est connu [Seeley *et al.* 2007, Habas *et al.* 2009] pour son implication dans la détection, l'intégration et le filtrage des informations émotionnelles, notamment.

Le réseau obtenu à partir des données $\mathbf{Z}$ n'ayant de correspondance avec aucun des réseaux obtenus à partir des données $\mathbf{Z}_C$ était un réseau comprenant la majorité des structures sous-corticales : le noyau caudé, le putamen et une grande partie du thalamus, les structures étaient toutes bilatérales (voir figure 3.3).

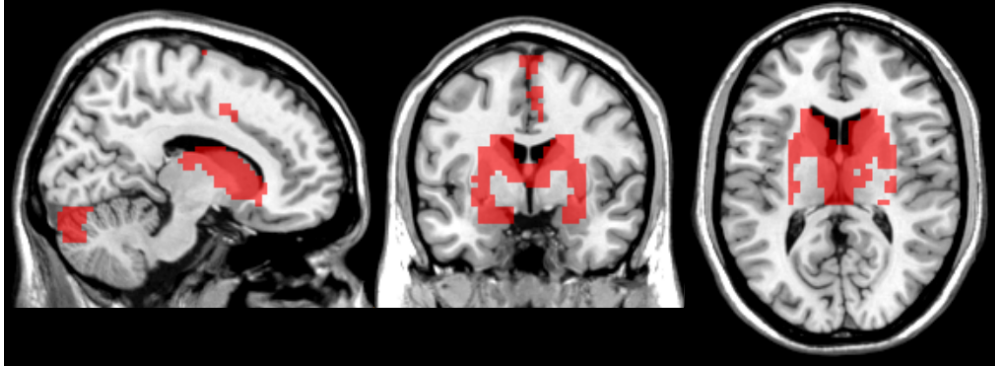


FIGURE 3.3 – Le réseau des structures sous-corticales.

Le tableau 3.3 présente les taux de recouvrements spatiaux au sein des régions corticales entre les réseaux obtenus avec NEDICA sur les données $\mathbf{Z}$ et sur les données $\mathbf{Z}_C$. Ces taux de recouvrements étaient tous supérieurs à 96%, ce qui montre que les réseaux extraits avec et sans les structures sous-corticales étaient très similaires spatialement. D'un point de vue temporel, sont données les valeurs de corrélations moyennes entre les décours temporels moyens individuels obtenus sur les données $\mathbf{Z}_C$ et $\mathbf{Z}$. Le nombre d'occurrences où les corrélations étaient associées à $p > 0,05$ est donné à titre indicatif dans la quatrième colonne. Les fortes valeurs de corrélations, et le faible nombre de fois où les corrélations n'étaient pas significatives, mettent en lumière la similarité temporelle des composantes obtenues avec et sans les SSC pour un réseau donné. L'analyse des spectres de puissance montre par ailleurs que la « match »-corrélations (cinquième colonne) était systématiquement supérieure à 0,95, ce qui confirme la grande similarité des résultats d'ACIs obtenus à partir des données $\mathbf{Z}_C$ et $\mathbf{Z}$.

La figure 3.4 montre un réseau moteur (MOT) obtenu à partir des données $\mathbf{Z}$ et $\mathbf{Z}_C$ avec la méthode NEDICA. Les réseaux sont similaires spatialement, mais on peut noter la présence du gyrus parahippocampique, uniquement dans le réseau extrait à partir des données $\mathbf{Z}$. Il s'agit du réseau extrait pour lequel les scores de corrélation étaient les plus faibles et on peut noter que, visuellement, les réseaux obtenus avec et sans les SSC sont néanmoins très semblables.

réseau	recouvrement (%)	corrélation	$p > 0,05$	« match »-corrélation
LvATT	96,89	0,8346	1	0,9911
RvATT	97,08	0,8446	0	0,9926
dATT	97,70	0,7558	2	0,9853
LIMB	98,17	0,9240	0	0,9939
EXCTR	97,49	0,5430	4	0,9843
SAL	96,81	0,5952	0	0,9790
MOT	97,73	0,3315	5	0,9804
MOT2	96,30	0,8897	0	0,9875
DM	96,90	0,8730	1	0,9955
VIS	97,76	0,6929	1	0,9824

TABLEAU 3.3 – Score de recouvrement spatial des régions corticales obtenues à partir du jeu de données complet ($\mathbf{Z}$) et de celui sans les SSC ($\mathbf{Z}_C$), pour chaque réseau fonctionnel de groupe. Les réseaux sont présentés en première colonne et les scores de recouvrement en deuxième. La troisième colonne représente la valeur moyenne des corrélations entre les décours temporels obtenus avec $\mathbf{Z}$ et ceux obtenus avec $\mathbf{Z}_C$. La quatrième colonne est le nombre d’occurrences de valeurs de $p > 0,05$, pour les valeurs de p associées aux corrélations, sur l’ensemble des sujets.

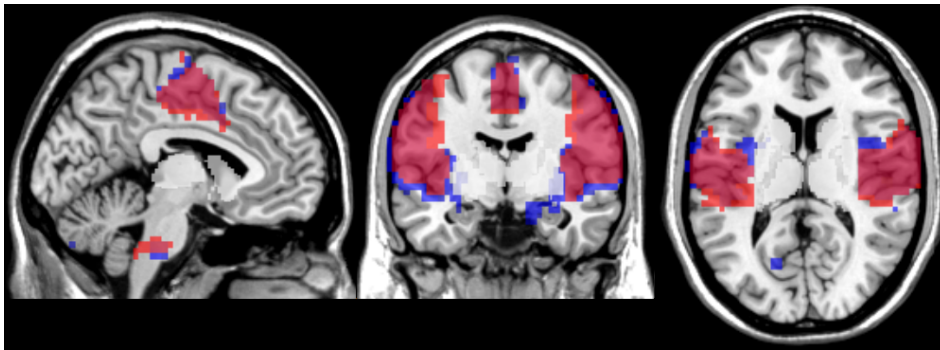


FIGURE 3.4 – Réseau moteur (MOT) superposé à une référence anatomique du MNI, obtenu avec la méthode NEDICA à partir des données $\mathbf{Z}$ (en bleu) et des données $\mathbf{Z}_C$ (en rouge), le violet représente les zones de recouvrement, pour un seuil $p < 0,05$.

3.4.3 Réseaux cortico-sous-corticaux obtenus avec la méthode proposée

La figure 3.5 montre le réseau moteur obtenu avec la méthode proposée. On peut noter que le réseau moteur obtenu à partir des données complètes $\mathbf{Z}$ ne montre que peu de régions sous-corticales (quelques voxels situés dans le putamen sur la coupe coronale, figure 3.4), alors qu’avec la méthode proposée, figure 3.5, la majorité des

voxels du putamen ont été extraits.

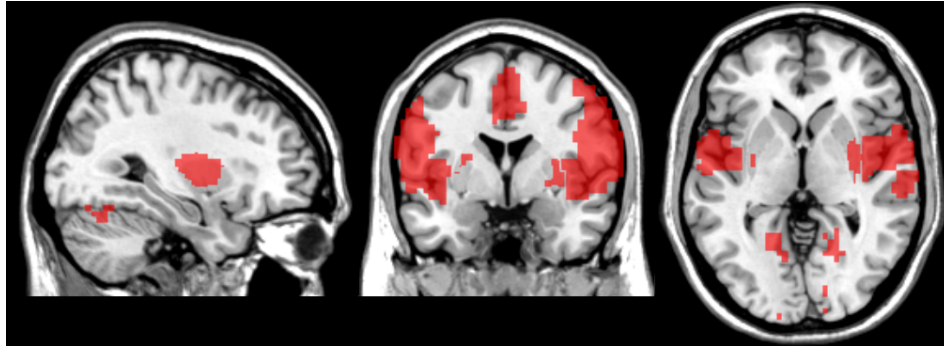


FIGURE 3.5 – Réseau moteur (MOT) superposé à un template anatomique du MNI, obtenu avec la méthode proposée, pour un seuil $p < 0,1$ pour les structures sous-corticales et $p < 0,05$ pour les régions corticales.

Les figures 3.6 et 3.7 présentent tous les réseaux cortico-sous-corticaux obtenus avec la méthode proposée. D'un point de vue uniquement visuel, on note que les CSC extraites ne sont pas les mêmes d'un réseau fonctionnel à l'autre. À titre d'exemple, les deux réseaux MOT et MOT2 comportaient des régions du putamen, entre autres, alors que le réseau DM semblait ne présenter que des régions du noyau caudé. Une analyse plus approfondie des territoires fonctionnels spécifiques à chacun des réseaux fonctionnels extraits est donnée dans le chapitre suivant, grâce à l'utilisation de l'atlas [Yelnik *et al.* 2007].

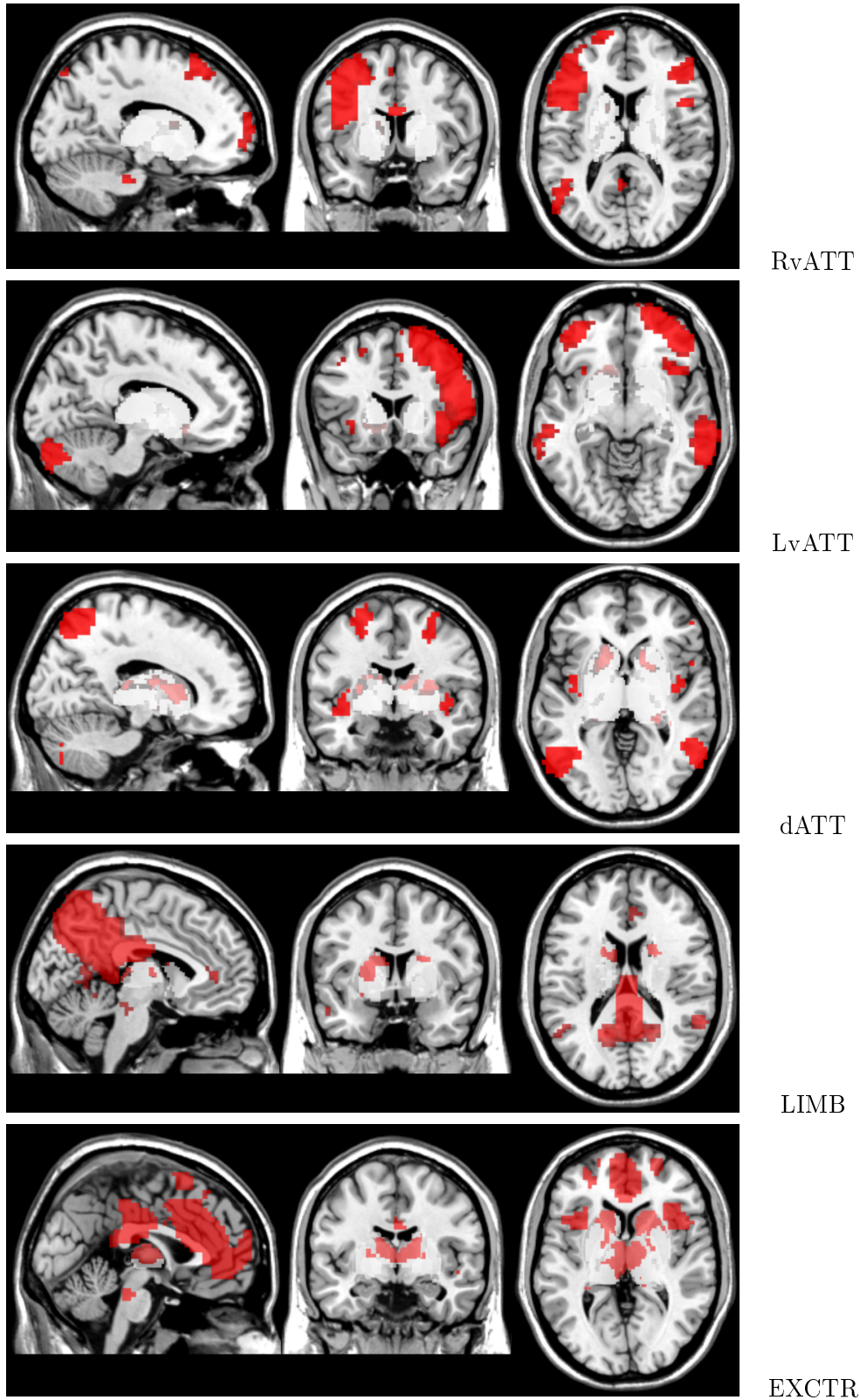


FIGURE 3.6 – Réseaux cortico-sous-corticaux obtenus avec la méthode proposée (composantes sous-corticales et corticales en rouge) superposés sur un template anatomique du MNI. Du haut en bas : RvATT, LvATT, dATT, LIMB, EXCTR, pour un seuil $p < 0,1$ pour les structures sous-corticales et $p < 0,05$ pour les régions corticales.

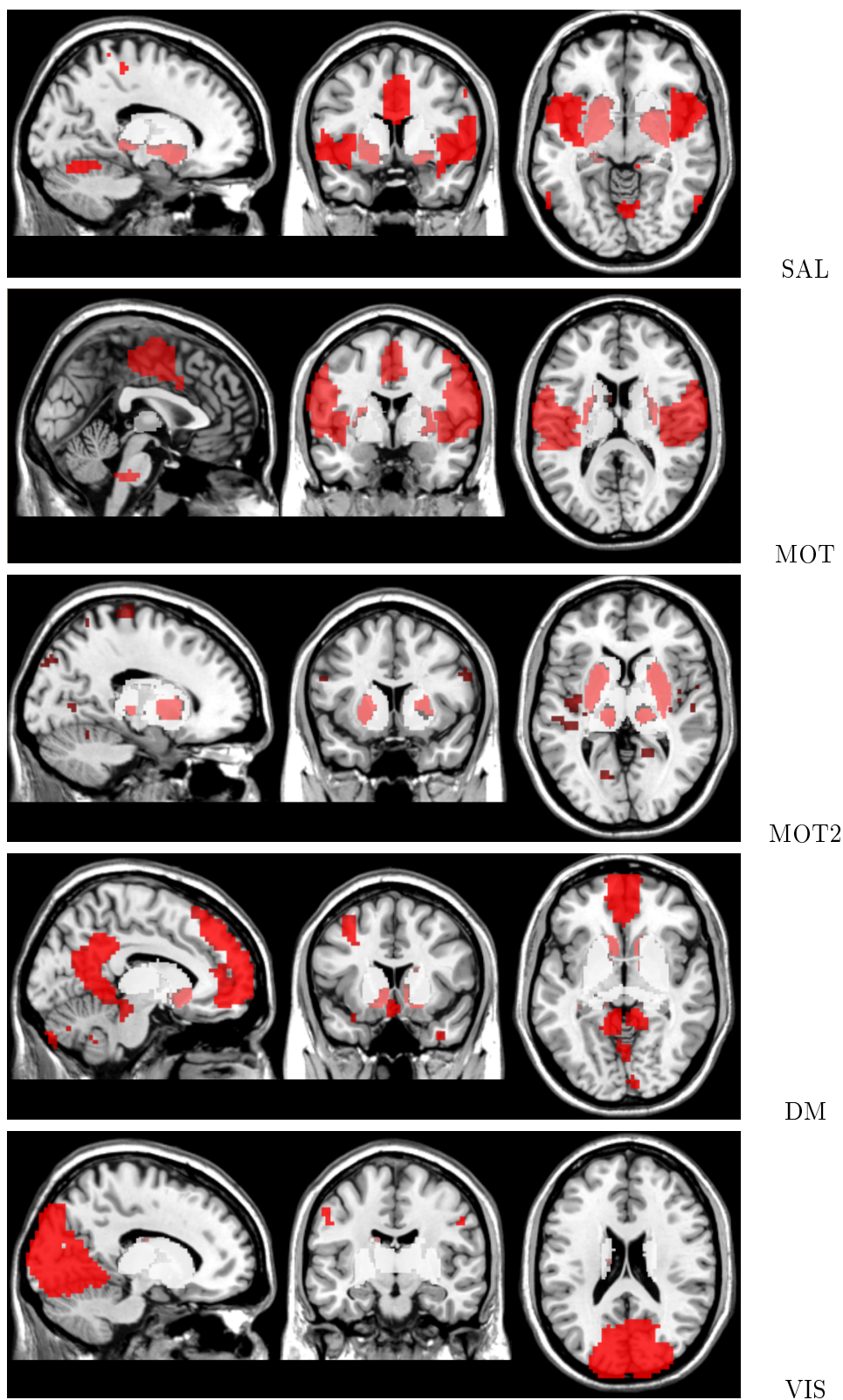


FIGURE 3.7 – Réseaux cortico-sous-corticaux obtenus avec la méthode proposée (composantes sous-corticales et corticales en rouge) superposés sur un template anatomique du MNI. Du haut en bas : SAL, MOT, MOT2, DM, VIS, pour un seuil $p < 0,1$ pour les structures sous-corticales et $p < 0,05$ pour les régions corticales.

3.5 Discussion, limitations et perspectives

3.5.1 Discussion

Nous proposons une nouvelle méthode pour extraire les réseaux cortico-sous-corticaux des données d'IRMf au repos. D'abord, les composantes corticales sont extraites avec l'ACIs suivie d'une classification hiérarchique à l'échelle du groupe, à partir de données où les structures sous-corticales (noyaux gris centraux et thalamus) ont été masquées. Ensuite, les composantes sous-corticales associées sont extraites des données comprenant les SSC uniquement, grâce à un modèle linéaire général individuel et une inférence statistique à l'échelle du groupe, utilisant une technique de bootstrap. Cette dernière assure la robustesse des régions obtenues au niveau du groupe.

Dans cette optique, la méthode proposée apparaît comme une meilleure façon de caractériser les boucles fonctionnelles cortico-sous-corticales que la méthode NEDICA seule. NEDICA apparaît être particulièrement sensible aux différences du signal BOLD qui existent entre les régions sous-corticales et les régions corticales des données d'IRMf. La raison principale de ce problème est que l'ACIs suppose que le signal a une amplitude constante spatialement sur l'ensemble du cerveau, ce qui n'est pas le cas comme le montrent les mesures du signal que nous avons effectuées dans le cortex et dans les SSC. Cette sensibilité serait à l'origine du fait qu'il n'est pas possible par l'ACIs seule de séparer les SSC en sous-régions associées aux réseaux corticaux connus. [Robinson *et al.* 2009, Damoiseaux *et al.* 2008] ont d'ailleurs montré que lorsqu'ils extraient les réseaux fonctionnels grâce à la technique de l'ACIs, ils obtiennent une composante unique regroupant une grosse part des SSC (de manière bilatérale : le pallidum, le putamen, la substance noire, le noyau sous-thalamique et le thalamus), que nous retrouvons également (voir figure 3.3). Une autre raison qui expliquerait que NEDICA échoue dans l'extraction de ces sous-parties au sein des SSC serait que le signal au sein des SSC pourrait être constitué de deux composantes : une assez homogène au sein de la totalité des SSC et une plus spécifique à la fonction que cette sous-partie exerce fonctionnellement. Le fait d'extraire des données $\mathbf{Z}$ une composante d'ACIs unique comprenant la majorité des structures sous-corticales dont le noyau caudé, le putamen et une grande partie du thalamus montre qu'une part du signal au sein de ces structures est homogène, spécifique, synchronisé entre ces régions et différent du signal détecté dans les autres régions corticales. D'autre part, le fait de partitionner avec la méthode que nous proposons les SSC en plusieurs sous-parties, dont le signal est fortement corrélé avec le signal moyen correspondant aux différentes composantes corticales, montre qu'au sein des

SSC il existe une spécificité du signal correspondant à la fonction exercée par ces sous-parties.

Une idée intuitive aurait été d'appliquer la méthode NEDICA sur les SSC directement extraits du reste du cerveau pour identifier les composantes sous-corticales des réseaux fonctionnels. Malheureusement, ce n'est pas réalisable car l'analyse en composantes indépendantes spatiales nécessite la présence de bruit dans les données, qu'il soit d'ordre physiologique (cardiaque ou respiratoire) ou non, pour identifier des composantes spatiales reproductibles. Il faut que les types de bruit présents au sein des SSC soient similaires à ceux présents dans les zones corticales. Les régions le plus souvent considérées comme comprenant du bruit sont le liquide cé-rébrospinal, la substance blanche, le contour du cerveau... Il est donc nécessaire de conserver ces régions pour le bon fonctionnement des extractions de composantes. [Cordes & Nandy 2007] ont montré que l'ajout de bruit dans le modèle de l'ACIs augmentait de 5% la précision de la matrice de mélange et, donc, des sources spatiales obtenues.

A l'opposé, le modèle linéaire général individuel est capable de séparer les SSC en différentes sous-régions qui peuvent être associées aux différents réseaux corticaux. En effet, le MLG cherche à déterminer les régions dont les décours temporels sont les plus corrélés avec le décours temporel moyen d'un réseau cortical. L'information corticale, comprenant le signal d'intérêt et son bruit associé (qui forment le signal extrait), est prise en compte dans le modèle linéaire général grâce au choix des régresseurs, qui sont les signaux moyens des régions corticales d'intérêt pour chacun des réseaux fonctionnels.

Il est important de se rendre compte, au vu des résultats du tableau 3.3, que les SSC jouent un rôle mineur lors de l'extraction de réseaux fonctionnels utilisant l'ACIs. Et cela peut être à l'origine de la non détection des CSC dans la littérature. Ensuite, les résultats présentés sur ce premier jeu de données sont intéressants car les CSC ne sont pas toutes similaires d'un réseau fonctionnel à l'autre. La méthode présentée dans ce chapitre permet de segmenter les voxels des SSC en fonction de leurs liens fonctionnels avec les voxels du cortex, regroupés en régions appartenant à différents réseaux fonctionnels.

Une autre constatation au vu des résultats est que le striatum est très sollicité dans chacun des réseaux fonctionnels obtenus. Ce résultat est concordant avec d'autres études, qui indiquent que le striatum reçoit des projections du cortex entier [Alexander *et al.* 1986, Gopinath *et al.* 2010]. Cela implique qu'il présente de nombreuses connexions avec tant le cortex sensorimoteur que le cortex associatif ou limbique. Nous verrons cet aspect en détail dans le chapitre suivant.

3.5.2 Limitations

La critique la plus importante pouvant être faite sur la méthode proposée est un problème soulevé par [Daubechies *et al.* 2009]. En effet, ils ont montré que les composantes spatiales extraites via l'ACIs ne seraient pas indépendantes, alors qu'il s'agit de la contrainte du modèle. Ils ont mis en lumière que les algorithmes de type InfoMax (utilisé dans la méthode [Bell & Sejnowski 1995]) et FastICA [Hyvärinen 1999] capturent de façon très précise la variabilité spatiale au sein des réseaux extraits, néanmoins, ces algorithmes ne permettent pas de séparer les composantes en composantes indépendantes. [Daubechies *et al.* 2009] montrent pour terminer que les composantes spatiales extraites sont plus éparées que réellement indépendantes. Cela signifie que les composantes ont de faibles densités de connexions, c'est-à-dire qu'elles sont séparées mais pas forcément indépendantes les unes des autres. Cet élément est important car si les composantes spatiales corticales ne sont pas réellement indépendantes, il est peu probable que les composantes sous-corticales le soient. Ce manque d'indépendance des composantes spatiales peut être un frein à la détection précise des CSC, qui peuvent être mélangées suivant que l'on considère un jeu de données ou un autre. En effet, si les composantes spatiales extraites au niveau du cortex ne sont pas indépendantes, plusieurs composantes peuvent présenter un même ensemble de régions corticales. Lors de l'analyse sous-corticale, les régions sous-corticales seront alors également non indépendantes et des recouvrements seront possibles entre les CSC associés aux composantes spatiales non indépendantes.

De plus, le fait que les composantes spatiales ne soient pas indépendantes peut provoquer des biais lors de la hiérarchie de groupe. En effet, les composantes spatiales individuelles ne sont pas forcément séparées de la même manière d'un sujet à l'autre lors des ACIs individuelles. Lors des regroupements de composantes spatiales afin de former les classes de groupe, des « portions » des composantes spatiales peuvent être écartées les unes des autres alors qu'elles représentent les mêmes aires fonctionnelles sur les deux hémisphères (pour un sujet) ou du côté droit uniquement (pour un autre sujet), ou du côté gauche uniquement (pour un autre sujet). Cette variabilité spatiale de séparation des composantes lors de l'ACIs peut gêner la détection précise des CSC.

Une autre limitation de la méthode concerne la normalisation spatiale, qui peut être moins précise au sein des structures profondes, ce qui peut amener un biais lors de la détection des CSC. En effet, les SSC sont proches les unes des autres et peu séparées par de la substance blanche. [Patenaude *et al.* 2011] expliquent que segmenter de manière automatique les structures sous-corticales à partir de données d'IRM est une tâche difficile en raison des contrastes faibles et de l'intensité

variable de ces structures. En d'autres termes, l'effet de volume partiel peut être important au sein de ces structures, proches de la substance blanche. Les bords de ces structures, voire les structures elles-mêmes, sont alors difficilement détectables, d'autant plus que les méthodes aujourd'hui utilisées (dans SPM, FSL) pour la normalisation reposent sur les différences de contrastes. [Crinion *et al.* 2007] présentent une évaluation de la méthode de normalisation de SPM5, pour des sujets sains et des patients présentant des déformations importantes du cerveau. Ils ne précisent pas dans les calculs réalisés si les régions sous-corticales sont moins bien normalisées que les régions corticales. Cependant, la première étape pour normaliser un cerveau étant de réaligner le crâne vers le cerveau de référence, les structures internes, dont les SSC, « suivent » donc les orientations du cortex, et n'ont pas de recalage spécifique. Cela laisse supposer que la normalisation des régions sous-corticales n'est pas spécifique à ces régions et qu'elle est alors certainement moins précise que pour les régions corticales. Ce problème de normalisation sous-corticale peut être un biais pour la localisation précise des CSC.

3.5.3 Perspectives

Plusieurs points peuvent être améliorés dans la méthode proposée. Il serait intéressant de coupler des données d'IRMf au repos avec des données d'IRMd dans le but de mettre en valeur des liens entre l'anatomie et la fonction au sein des réseaux cortico-sous-corticaux. [Greicius *et al.* 2009] ont en effet montré que, s'ils considèrent les régions corticales du réseau du mode par défaut obtenu en IRMf au repos, ces régions sont reliées de manière préférentielle par des faisceaux de substance blanche identifiés par tractographie à partir des données d'IRMd. Ce type de méthode peut être élargi à l'étude des réseaux cortico-sous-corticaux.

Ensuite, il reste à étudier comment inclure et récupérer des composantes spatiales individuelles corticales lorsqu'elles n'existent pas. Une méthode pourrait être d'extraire les réseaux fonctionnels par concaténation temporelle des sujets [Beckmann *et al.* 2005], puis de récupérer les cartes spatiales de groupe dans une étude de régression duale telle que celle proposée par [Filippini *et al.* 2009, Beckmann *et al.* 2009]. Cela permettrait d'obtenir une seule et unique composante spatiale corticale par sujet pour un réseau donné.

Une fois la méthode d'extraction des réseaux fonctionnels cortico-sous-corticaux présentée, il est important de la valider.

Validation de la méthode d'identification des boucles cortico-sous-corticales

Sommaire

4.1	Reproductibilité des résultats sur plusieurs jeux de données d'IRMf au repos	108
4.1.1	Données	109
4.1.1.1	Caractéristiques du jeu de données 2	109
4.1.1.2	Résultats obtenus	109
4.1.2	Comparaison entre deux jeux de données : méthode	109
4.1.3	Résultats	110
4.1.4	Discussion	110
4.2	Validation des composantes sous-corticales via un atlas des territoires sous-corticaux	114
4.2.1	L'atlas des territoires sous-corticaux	114
4.2.2	Mesures effectuées	115
4.2.3	Résultats	116
4.2.3.1	Calcul de <i>Vatlas</i> pour les différents jeux de données	116
4.2.3.2	Comparaison des distributions de <i>Vatlas</i> entre jeux de données	117
4.3	Validation des résultats par une analyse anatomo-fonctionnelle	120
4.3.1	Comparaison des boucles cortico-sous-corticales anatomiques et fonctionnelles	121
4.3.1.1	Données étudiées	121
4.3.1.2	Identification des réseaux cortico-sous-corticaux anatomiques à partir des données d'IRMd	121
4.3.1.3	Comparaison entre les résultats anatomiques et fonctionnels :	122

4.3.1.4	Probabilité de connexion anatomique entre réseaux définis fonctionnellement	122
4.3.2	Résultats	123
4.3.2.1	Résultats sur le ruban cortical et le jeu de données 1	123
4.3.2.2	Probabilité de connexion entre les régions corticales et sous-corticales des réseaux	125
4.3.3	Discussion	132

Ce chapitre est consacré à la validation de la méthode d'identification des réseaux fonctionnels cortico-sous-corticaux en IRMf au repos, proposée au chapitre 3. La reproductibilité des régions corticales des réseaux fonctionnels étant connue et régulièrement rapportée dans la littérature, nous nous concentrons dans ce chapitre sur les régions sous-corticales. Dans un premier temps, nous voulons tester la reproductibilité des réseaux obtenus. Pour cela, nous comparons les résultats obtenus avec la méthode sur deux jeux de données similaires (type d'acquisition, âge et nombre de sujets...) (section 4.1). Ensuite, nous souhaitons valider la ségrégation fonctionnelle des composantes sous-corticales (CSC) identifiées par la méthode d'extraction des réseaux cortico-sous-corticaux. Pour cela, nous comparons les CSC des différents réseaux aux territoires fonctionnels sous-corticaux (TSC) d'un atlas immunohistochimique (section 4.2). Les TSC sont les SSC segmentées en fonction des appartenances fonctionnelles des différentes régions de chaque SSC. Nous rappelons que les trois fonctions considérées dans la suite de la thèse sont : la fonction associative, la fonction limbique et la fonction sensorimotrice. Enfin, une étude anatomo-fonctionnelle des réseaux cortico-sous-corticaux est présentée (section 4.3), afin de savoir si les réseaux fonctionnels ont un support anatomique. Pour cela, les réseaux fonctionnels cortico-sous-corticaux seront confrontés aux connexions anatomiques calculées à partir de données d'IRMd.

4.1 Reproductibilité des résultats sur plusieurs jeux de données d'IRMf au repos

Une manière de tester qu'une méthode mathématique donne des résultats reproductibles est de la tester sur plusieurs jeux de données. C'est pourquoi nous appliquons la méthode proposée au chapitre 3 à un jeu de données comportant 37 sujets (appelé dans la suite jeu de données 2) et présentant des caractéristiques similaires à celles du jeu de données présenté en section 3.4.1 du chapitre 3, qu'on appellera jeu de données 1 (section 4.1.3).

4.1.1 Données

4.1.1.1 Caractéristiques du jeu de données 2

Les données proviennent de la base de données de B. Biswal [Biswal *et al.* 2010] : 1000 Functional Connectomes Project (http://www.nitrc.org/projects/fcon_1000/), accessible à tous. Les acquisitions ont été réalisées à Leipzig sur 37 sujets sains (âgés de 20 à 42 ans, 16 hommes), les paramètres d'acquisition des données sur un aimant 3T d'IRMf étaient les suivants : 195 volumes de 34 coupes axiales contiguës, des voxels anisotropes de taille $3 \times 3 \times 4$ mm, $TR = 2\,300$ ms. Ce jeu de données a été choisi car il présente des caractéristiques proches de celles du jeu de données 1 (voir chapitre 3, paragraphe 3.4.1) : TR, nombre de volumes, taille des voxels des données, âge des sujets, nombre de sujets.

4.1.1.2 Résultats obtenus

Les données fonctionnelles du jeu de données 2 ont été prétraitées de la même manière que dans l'annexe C. Ensuite, nous avons appliqué la méthode d'identification des réseaux fonctionnels cortico-sous-corticaux telle que présentée au chapitre 3. Nous avons identifié dix réseaux fonctionnels cortico-sous-corticaux. Ces réseaux, étiquetés de la même manière que pour le jeu de données 1, étaient les suivants : trois réseaux attentionnels (LvATT, RvATT, dATT), un réseau du mode par défaut (DM), un réseau limbique (LIMB), un réseau visuel (VIS), deux réseaux moteurs (MOT et MOT2), un réseau salient (SAL), un réseau relatif au contrôle exécutif (EXCTR).

4.1.2 Comparaison entre deux jeux de données : méthode

Dans cette partie, le but est de mesurer la reproductibilité de la méthode. Seules les cartes de groupe des CSC sont étudiées ici, la reproductibilité des régions corticales étant largement connue dans la littérature (par exemple [Damoiseaux *et al.* 2006]). Nous étudions ici les recouvrements obtenus entre les cartes des CSC, préalablement seuillées, pour les deux jeux de données et pour chacun des réseaux obtenus sur le cortex. Pour un réseau donné, pour chaque voxel au sein du masque SSC_{MNI} (voir section 3.1), on attribue une étiquette : 0 (resp. 1) si le voxel ne fait pas partie du réseau (resp. s'il en fait partie). On calcule alors le nombre de voxels ayant la même étiquette pour les deux jeux de données à comparer (N_{id}), et le nombre de voxels n'ayant pas la même étiquette (N_{diff}). On évalue enfin le ratio : $N_{id}/(N_{id} + N_{diff})$.

4.1.3 Résultats

Les figures 4.1 et 4.2 présentent les parties sous-corticales des réseaux fonctionnels obtenus à partir des jeux de données 1 et 2. Le tableau 4.1 résume les scores de recouvrement entre les jeux de données 1 et 2. On note que les régions obtenues pour un réseau cortical donné atteignent au moins 71% de recouvrement entre les deux jeux de données étudiés. De plus, on atteint même plus de 90% de recouvrement pour les réseaux MOT et LvATT. Cela met en lumière une bonne reproductibilité de la méthode entre ces 2 jeux de données.

réseau	recouvrement (%)	réseau	recouvrement (%)
LvATT	95,24	RvATT	87,39
dATT	73,01	LIMB	85,73
EXCTR	83,51	SAL	71,31
MOT	90,53	MOT2	80,57
DM	86,25	VIS	99,48

TABEAU 4.1 – Score de recouvrement des composantes sous-corticales obtenues sur les jeux de données 1 et 2, pour chaque réseau fonctionnel, les CSC étant seuillées à $p < 0,1$.

4.1.4 Discussion

Cette première validation met en avant la reproductibilité de la méthode sur deux jeux de données. Le fait que les résultats obtenus sur deux jeux de données soient similaires pour la majorité des réseaux fonctionnels (au moins 71% de recouvrement au niveau sous-cortical entre les jeux de données) montre la reproductibilité de la méthode proposée dans ce travail. Plusieurs aspects peuvent être discutés.

Premièrement le choix du seuil pour les structures sous-corticales, $p < 0,1$, qui n'est pas le seuil statistique classique. Il faut rappeler que les structures sous-corticales ne sont en général jamais identifiées lors des études en IRMf au repos. Le fait de les extraire de manière reproductible et précise (aux alentours de 80% de recouvrement entre les composantes sous-corticales obtenues sur les deux jeux de données) est une grande avancée. Le fait que les structures sous-corticales soient de petite taille et impliquées dans plusieurs fonctions induit également que l'on puisse difficilement seuiller fortement les composantes sous-corticales si l'on souhaite avoir des recouvrements avec plusieurs jeux de données. En effet, suivant les jeux de données, les régions sous-corticales des réseaux fonctionnels sont composées de très peu de voxels à un seuil strict. Un seuil moins sévère permet d'obtenir assez de voxels

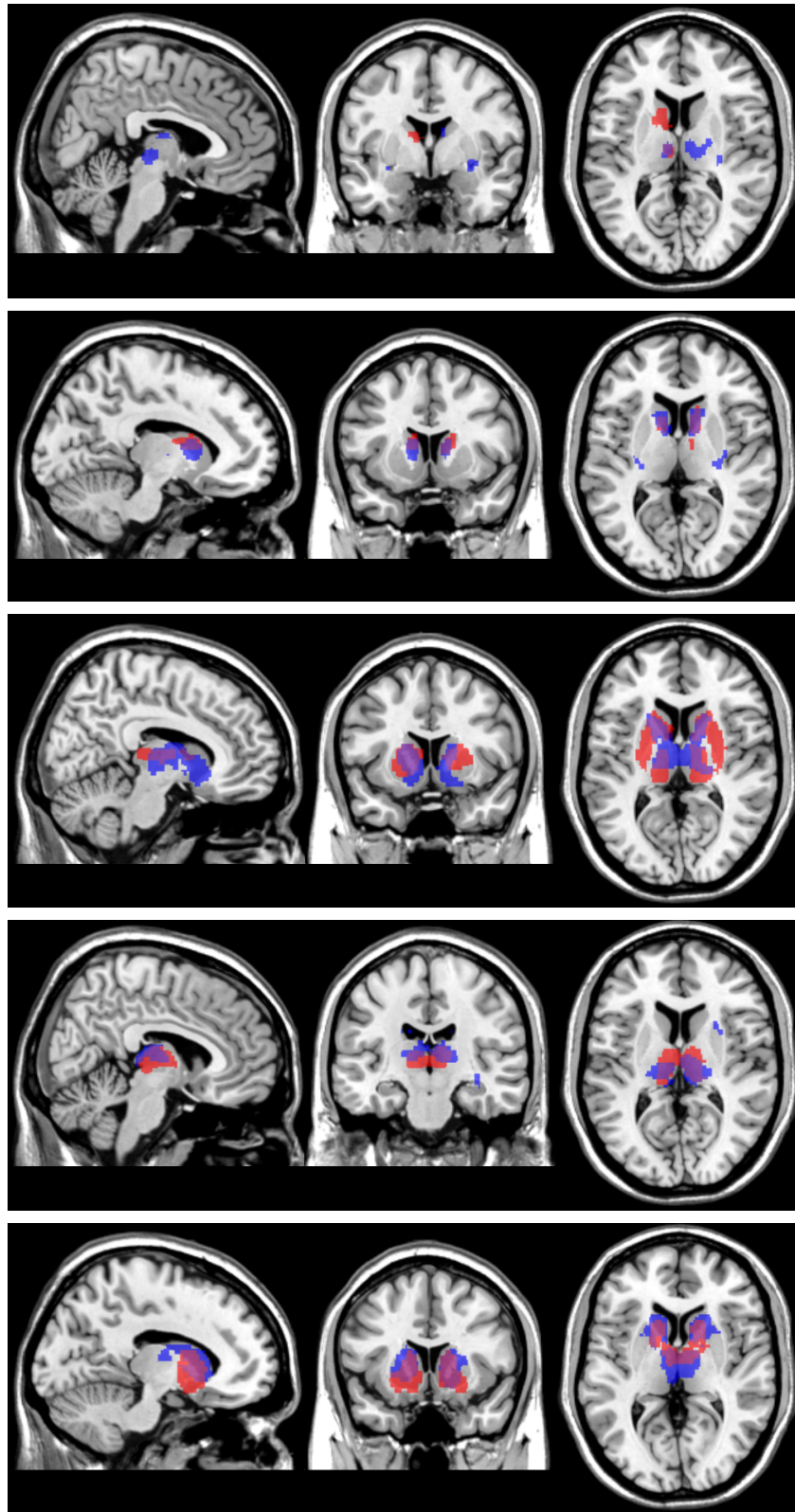


FIGURE 4.1 – Parties sous-corticales des réseaux sur deux jeux de données, de haut en bas : réseau ventral attentionnel droite (RvATT), réseau ventral attentionnel gauche (LvATT), réseau dorsal attentionnel (dATT), réseau limbique (LIMB) et réseau du contrôle exécutif (EXCTR). En rouge, le jeu de données 1 et en bleu le jeu de données 2, pour un seuil $p < 0,1$.

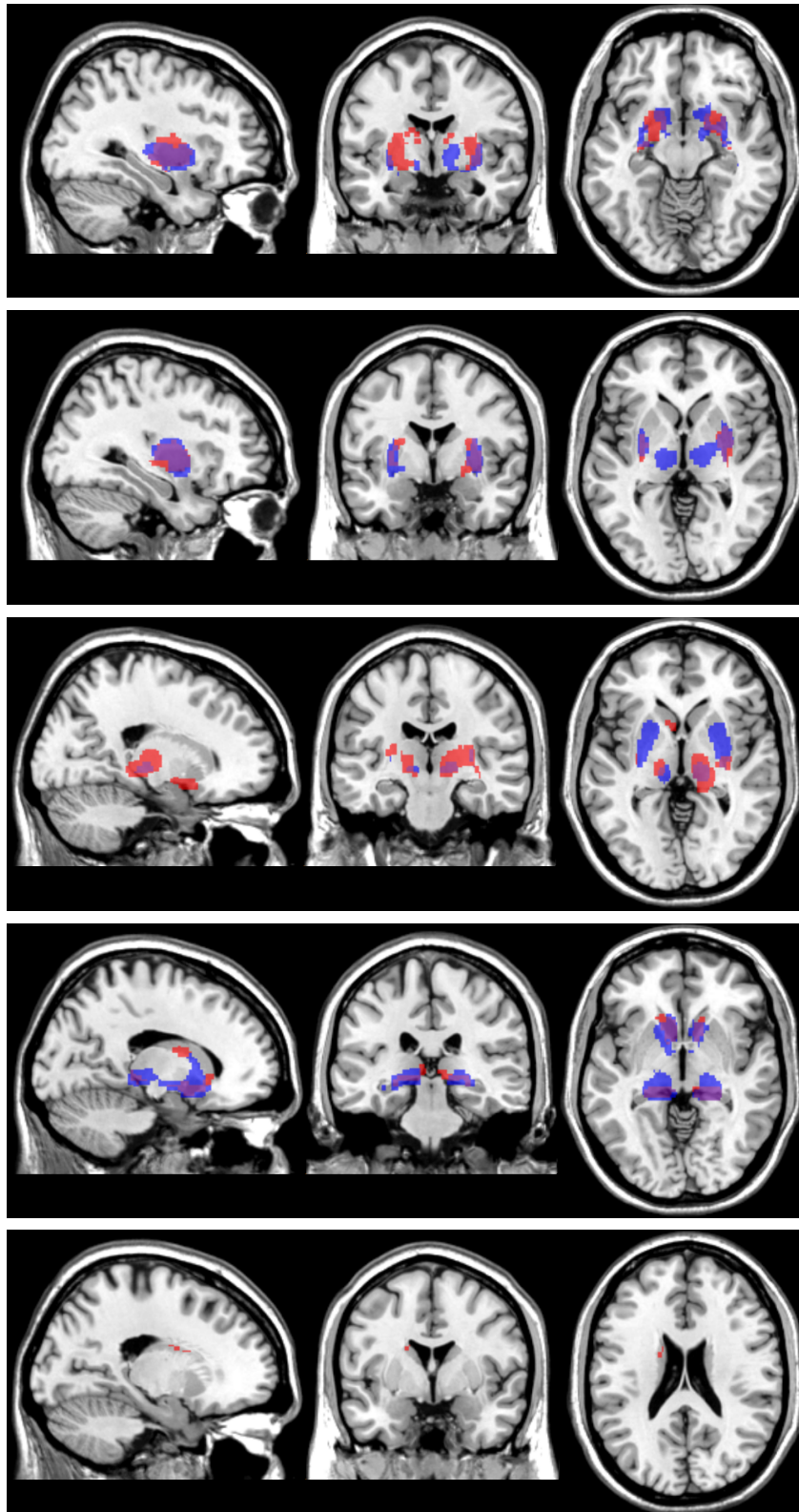


FIGURE 4.2 – Parties sous-corticales des réseaux sur deux jeux de données, de haut en bas : réseau ventral salient (SAL), réseau moteur (MOT), réseau moteur 2 (MOT2), réseau du mode par défaut (DM) et réseau visuel (VIS). En rouge, le jeu de données 1 et en bleu le jeu de données 2, pour un seuil $p < 0,1$.

pour étudier les recouvrements entre plusieurs jeux de données.

Ensuite, le choix des jeux de données. Le deuxième jeu de données a des caractéristiques d'acquisition proches (en termes de nombre de sujets, nombre de volumes acquis, âge des sujets) du premier jeu de données. Il aurait été intéressant de tester la méthode sur un jeu de données ayant des caractéristiques plus éloignées, notamment en termes de nombre de volumes acquis et de nombre de sujets. L'âge des sujets est un aspect plus discutable car, suivant si l'on étudie des enfants, des adolescents, de jeunes adultes ou des personnes âgées, le transfert d'information peut être modifié (par exemple [Fair *et al.* 2009]). La notion de « functional connectome » [Biswal *et al.* 2010]¹ est de plus en plus en vogue dans la communauté des neurosciences. Il s'agit d'une base où des données provenant de nombreux centres du monde entier sont collectées, puis analysées. Plusieurs centaines, voire milliers de données individuelles sont aujourd'hui mises gratuitement à disposition des chercheurs. Il serait intéressant de tester la méthode d'identification des réseaux fonctionnels cortico-sous-corticaux sur une telle base de données. Cela permettrait également d'étudier l'influence du choix du nombre de composantes lors de l'analyse en composantes indépendante spatiale individuelle.

[Smith *et al.* 2009] ont en effet montré que si l'on augmente le nombre de composantes spatiales indépendantes lors de l'ACIs, une décomposition plus fine des réseaux fonctionnels est obtenue (au niveau cortical du moins). Ils ont en effet extrait 8 réseaux visuels avec 70 composantes. Nous avons réalisé les ACIs sur les deux jeux de données avec 40 composantes. Il serait intéressant de tester la méthode avec 70 composantes, qui est par ailleurs le nombre de composantes optimal d'après [Abou Elseoud *et al.* 2011]. Il faut cependant se rendre compte qu'alors le tri des réseaux fonctionnels obtenus et leur interprétation demanderaient une expertise spécifique, approfondie, et sans doute très longue, par un anatomiste par exemple.

Une fois que l'on a montré que la méthode est reproductible d'un jeu de données à l'autre, il est intéressant de connaître les fonctions auxquelles participent les structures sous-corticales impliquées dans les réseaux fonctionnels. Pour ce faire, nous utilisons un atlas fonctionnel immunohistochimique [Yelnik *et al.* 2007].

1. http://www.nitrc.org/projects/fcon_1000/

4.2 Validation des composantes sous-corticales obtenues sur les différents jeux de données via un atlas fonctionnel immunohistochimique des territoires sous-corticaux

4.2.1 L'atlas des territoires sous-corticaux

Afin de se repérer au sein des CSC obtenues grâce à la méthode présentée au chapitre 3, peu d'atlas des SSC sont disponibles. Certes, le logiciel Freesurfer [Fischl *et al.* 2004] offre une segmentation des SSC précise sur les images anatomiques. Freesurfer étiquette chaque voxel grâce à une estimation automatique et probabiliste des niveaux de gris à partir d'un ensemble d'apprentissage de la segmentation des structures sous-corticales. Mais le seul atlas qui offre la possibilité de séparer les régions fonctionnelles des SSC est à notre connaissance celui de [Yelnik *et al.* 2007], qui définit des territoires fonctionnels sous-corticaux (TSC). Il s'agit d'un atlas immunohistochimique réalisé post-mortem sur un cerveau qui a été extrait de la boîte crânienne puis découpé par cryosections de 70 μm d'épaisseur, afin d'en faire une étude des structures présentes². Des marquages au crésyl violet ont permis de détecter précisément les structures sous-corticales et des marquages à la calbindine ont permis de segmenter ces structures en territoires fonctionnels (validation des territoires associatif, sensorimoteur et limbique chez l'Homme via l'utilisation de l'immunoréactivité à la calbindine par [Karachi *et al.* 2002]). Cet atlas fournit une segmentation des SSC en trois domaines fonctionnels : sensorimoteur, limbique et associatif.

Chaque structure TSC_j ($j \in \mathcal{A}$ avec $\mathcal{A}$ l'ensemble des territoires sous-corticaux de l'atlas) de l'atlas est répertoriée en fonction de son appartenance fonctionnelle. Par exemple, le putamen est divisé en trois territoires fonctionnels différents et disjoints : le putamen associatif, le putamen sensorimoteur et le putamen limbique. Il en est de même pour les autres structures sous-corticales étudiées. Les hémisphères droit et gauche sont différenciés pour chaque structure.

Lorsque l'on souhaite appliquer cette segmentation à un sujet autre que le sujet de l'atlas, une série de recalages entre le sujet et l'atlas est nécessaire. Dans notre cas, nous souhaitons recalculer les composantes sous-corticales (qui sont dans l'espace du MNI) vers l'atlas. Un recalage du cerveau de l'image anatomique pondérée en T_1

2. Ce travail est le fruit d'une collaboration entre l'équipe Asclépios de l'Institut national de recherche en informatique et en automatique (Inria) à Sophia-Antipolis, l'U679 Inserm et l'UPR640 CNRS LENA, ces dernières aujourd'hui équipes du CRICM (UMR-S 975 Inserm / UPMC Univ Paris 6).

du MNI vers celui de l'atlas est effectué en quatre étapes successives. Un premier recalage est réalisé sur la globalité de l'hémisphère gauche, suivi d'un recalage plus fin au niveau des structures sous-corticales. Les mêmes étapes sont réalisées ensuite au sein de l'hémisphère droit. Une fois les recalages effectués, les TSC de l'atlas sélectionnés au préalable sont reportés sur l'image anatomique T_1 du MNI. Ces TSC sont enfin comparés aux CSC (dans l'espace du MNI également).

4.2.2 Mesures effectuées

Pour chaque composante sous-corticale, une projection des territoires de l'atlas permet de visualiser quels territoires recouvrent la composante. Une fois les territoires sous-corticaux associés aux composantes sous-corticales, il est possible de quantifier leur importance au sein de chaque composante. Afin de quantifier les recouvrements entre les territoire de l'atlas et la ségrégation fonctionnelle des structures sous-corticales, qui constitue les composantes sous-corticales, obtenue avec la méthode, plusieurs calculs sont réalisés.

D'abord, nous calculons le volume $V(TSC_j)$ (en nombre de voxels) de chaque territoire sous-cortical de l'atlas. De la même manière, le volume total de chaque carte de groupe des CSC, préalablement seuillée, est estimé. $V(CSC_r^p)$ représente le volume total de la carte de groupe des CSC, CSC_r^p , obtenue pour le réseau r lorsque l'on seuille la carte au seuil de significativité p .

Cette première étape permet de calculer les recouvrements (intersections) entre les territoires de l'atlas et les régions contenues dans les cartes de groupe des CSC. Le volume de l'intersection entre un territoire de l'atlas TSC_j et la carte CSC obtenue pour un réseau fonctionnel r et un seuil p est donné par :

$$V_{intersection} = V(TSC_j \cap CSC_r^p). \quad (4.1)$$

À partir de cette intersection, nous pouvons calculer l'importance d'un territoire de l'atlas par rapport au volume total de la CSC complète d'un réseau donné r :

$$V_{atlas} = V_{intersection} / V(CSC_r^p). \quad (4.2)$$

Ces calculs donnent une indication sur la présence ou non d'un territoire fonctionnel au sein d'une CSC d'un réseau donné, et quel est le volume de l'intersection des voxels de ce territoire de l'atlas avec une composante, comparé au nombre de voxels de la composante. Cela a pour but de valider le fait que la ségrégation fonctionnelle des structures sous-corticales obtenue par la méthode proposée est cohérente avec la segmentation de l'atlas.

Dans un premier temps, nous comparons les résultats sous-corticaux des deux jeux de données à l'atlas, grâce aux calculs de *Vatlas* pour les différents réseaux fonctionnels obtenus.

Ensuite, nous nous intéressons aux distributions statistiques de *Vatlas*, et cherchons à savoir si les distributions statistiques sont similaires d'un jeu de données à l'autre. Pour cela, nous considérons les valeurs de *Vatlas* pour chaque réseau fonctionnel et chaque jeu de données. Nous comparons alors les distributions statistiques de *Vatlas* entre le jeu de données 1 et le jeu de données 2 via un test de Kolmogorov-Smirnov (KS)³.

4.2.3 Résultats

4.2.3.1 Calcul de *Vatlas* pour les différents jeux de données

La figure 4.3 illustre sur le jeu de données 1 la comparaison entre les composantes sous-corticales obtenues avec la méthode proposée et les régions fonctionnelles des TSC de l'atlas immunohistochemique. Plus précisément, ici, nous présentons le réseau moteur et des régions qualifiées de sensorimotrices, comme le putamen sensorimoteur et le pulvinar dans le thalamus.

Les figures 4.4 et 4.5 représentent pour les hémisphères droit et gauche respectivement, le calcul de *Vatlas* pour chaque structure de l'atlas, pour chaque carte de réseau $CSC_r^{0,1}$. En blanc, sont représentés les résultats obtenus pour le jeu de données 1 et en noir, ceux obtenus pour le jeu de données 2.

Les structures considérées sont le noyau caudé (Cas : noyau caudé associatif, Cli : noyau caudé limbique, Csm : noyau caudé sensorimoteur), le putamen (Pas : putamen associatif, Pli : putamen limbique, Psm : putamen sensorimoteur) et le thalamus (Tant : thalamus antérieur, Type : thalamus externe postérieur ventral, Typi : thalamus interne postérieur ventral, Tcm : thalamus centromédian, Tva : thalamus ventral antérieur, Tvl : thalamus ventro latéral, Trpt : noyau périthalamique réticulaire, Tvim : thalamus ventral intermédiaire, Tmd : thalamus médiodorsal, Tpf : thalamus parafasciculaire, Tpu : thalamus pulvinar).

Si l'on se concentre sur le jeu de données 1 (en blanc), on remarque que pour les réseaux moteurs (MOT et MOT2), les TSC les plus impliqués sont le putamen sensorimoteur à droite comme à gauche, ainsi que le putamen associatif pour le réseau MOT2. De plus, pour le réseau du mode par défaut (DM), les principaux TSC sont le noyau caudé limbique et associatif, le putamen limbique, puis quelques noyaux du thalamus (ventro-latéral et médio-dorsal).

3. Le test de KS permet d'établir si les valeurs de *Vatlas*, pour chacune des structures sous-corticales identifiées, ont des distributions statistiques similaires entre 2 jeux de données.

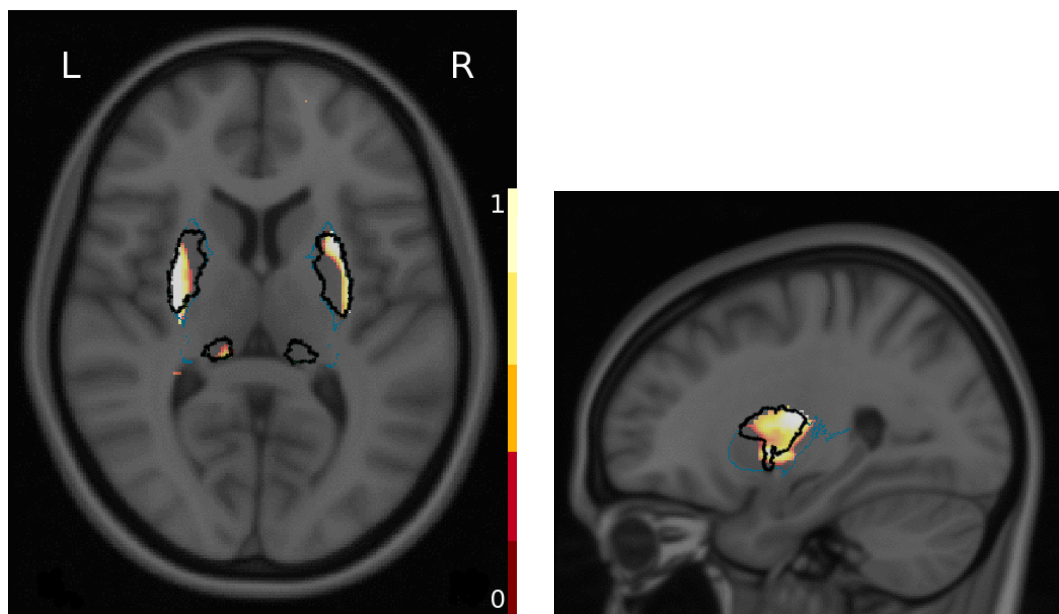


FIGURE 4.3 – Vues axiale (à gauche) et sagittale (à droite) des composantes sous-corticales pour le premier réseau moteur (MOT) du jeu de données 1 (en dégradé de jaune, orange, pour un seuil $p < 0,1$), superposées sur l'atlas fonctionnel. La segmentation de l'atlas pour les TSC moteurs du putamen et du pulvinar est contourée en noir ; en bleu, sont représentés les contours du putamen entier.

4.2.3.2 Comparaison des distributions de *Vatlas* entre jeux de données

Toujours dans les figures 4.4 et 4.5, si l'on s'attache à comparer les jeux de données 1 (blanc) et 2 (noir), grâce au test de KS, on obtient une grande similarité des résultats, au sein des deux hémisphères. En effet, les réseaux EXCTR, SAL, MOT, MOT2, LIMB, LvATT, dATT et DM semblent très similaires avec la méthode d'extraction des réseaux fonctionnels entre les jeux de données (valeur de $p > 0,05$ pour le test de KS, que ce soit pour l'hémisphère droit et pour l'hémisphère gauche) ; les réseaux RvATT et VIS obtiennent des résultats plus mitigés de similarité entre les jeux de données car au moins pour un des hémisphères, la valeur de p obtenue est $p < 0,05$ pour le test de KS.

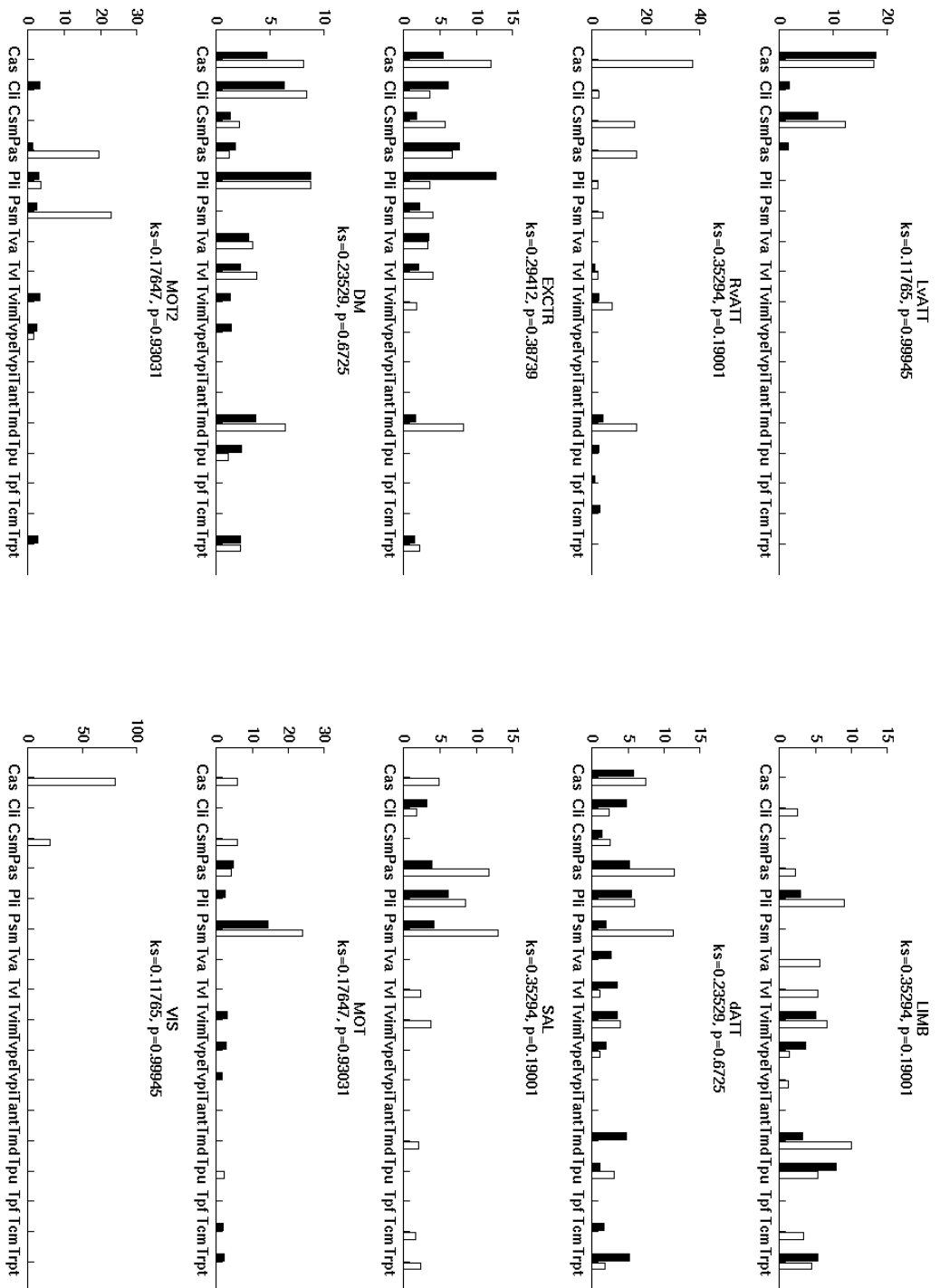


FIGURE 4.4 – Pourcentage du nombre de voxels *Valdes* dans chaque structure de l'atlas par rapport au volume total de la CSC obtenue par notre méthode d'extraction des régions sous-corticales (pour $p < 0,1$) pour chaque réseau fonctionnel, pour l'hémisphère droit. En blanc sont représentés les résultats obtenus au sein du jeu de données 1 et en noir au sein du jeu de données 2. Les valeurs de p jointes aux noms des réseaux sont associées au test de KS pour le réseau entre les deux jeux de données. Les noyaux gris centraux considérés sont les mêmes qu'en page 116.

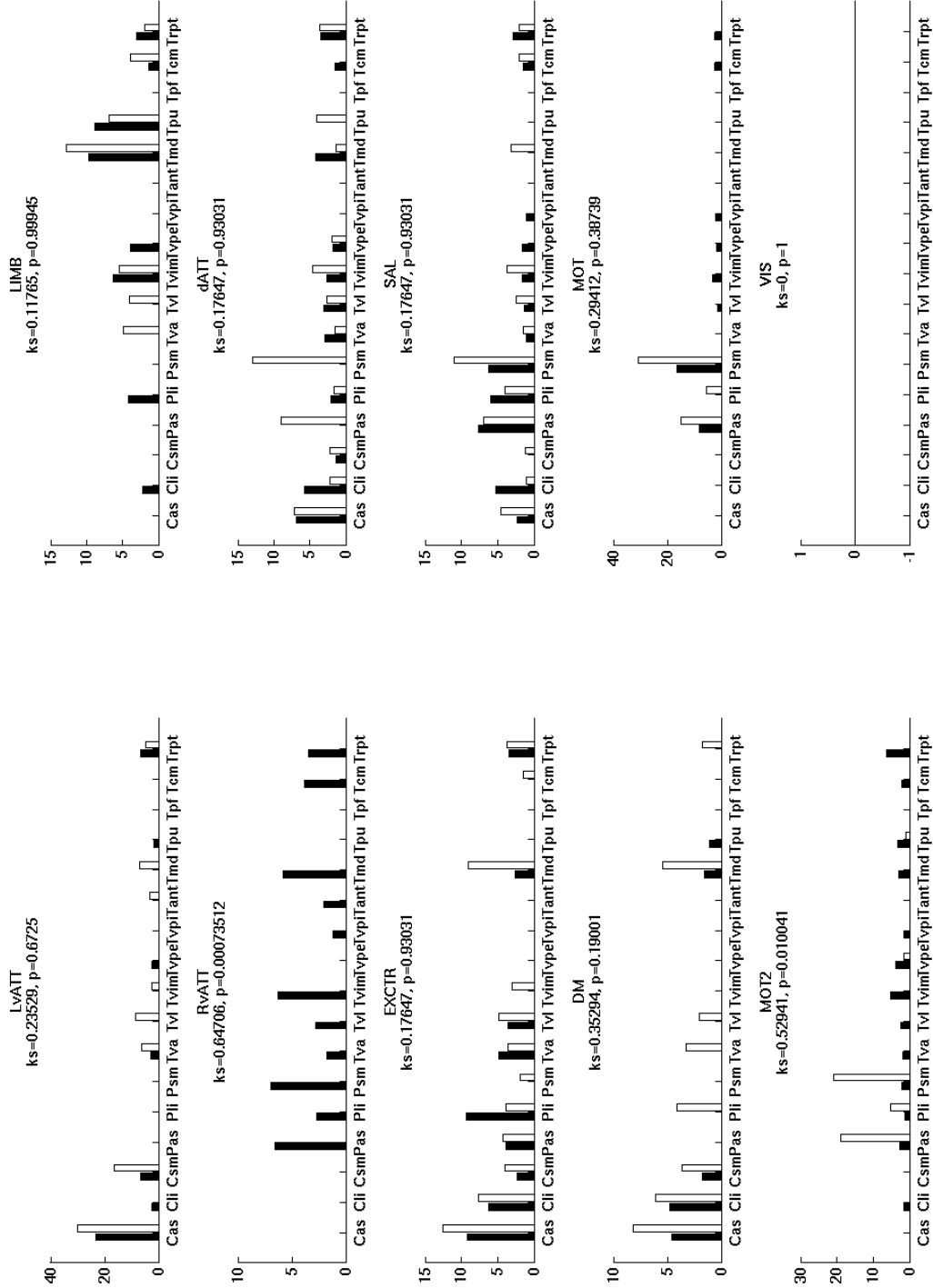


FIGURE 4.5 – Pourcentage du nombre de voxels *Vatlas* dans chaque structure de l'atlas par rapport au volume total de la CSC obtenue par notre méthode d'extraction des régions sous-corticales (pour $p < 0,1$) pour chaque réseau fonctionnel, pour l'hémisphère gauche. Mêmes notations que pour la figure 4.4.

4.3 Validation des résultats par une analyse anatomo-fonctionnelle

Une fois les territoires sous-corticaux identifiés pour chacun des réseaux fonctionnels cortico-sous-corticaux, nous souhaitons élargir les connaissances sur ces réseaux. En effet, nous les avons validés quant à leur reproductibilité en IRMf au repos, puis caractérisés et comparés à des données immunohistochimiques. Mais ces réseaux sont-ils retrouvés lorsque l'on change de modalité d'imagerie ? L'objectif de cette section est de montrer que la fonction a un support anatomique. Plus précisément, que si l'on considère des réseaux fonctionnels structurés, l'anatomie sous-jacente favorise ces connexions fonctionnelles. Comme nous l'avons vu dans le chapitre 1, les structures sous-corticales sont connectées anatomiquement et fonctionnellement au cortex cérébral [Alexander *et al.* 1986]. De plus, la ségrégation fonctionnelle des circuits cortico-sous-corticaux a été très largement étudiée à l'aide de méthodes invasives anatomiques et immunohistochimiques [Smith *et al.* 2004, Yelnik *et al.* 2007]. Ces études suggèrent que ces circuits interagissent entre eux, mais la manière dont ils interagissent est beaucoup moins bien connue. Peu d'études ont établi ces circuits de manière non invasive chez l'homme. Chez l'humain, les circuits cortico-sous-corticaux ont été mis en évidence de manière non invasive grâce à l'IRMd et au suivi des fibres de matière blanche (tractographie) [Behrens *et al.* 2003b, Lehericy *et al.* 2004, Draganski *et al.* 2008]. Nous avons, au chapitre 3, proposé une méthode de séparation des circuits fonctionnels cortico-sous-corticaux [Malherbe *et al.* 2010a] en utilisant l'IRMf au repos. Cependant, les liens entre l'anatomie et la fonction au sein des SSC et entre les SSC et le cortex sont peu clairs. La combinaison des approches d'IRMf et d'IRMd devrait permettre d'étudier les réseaux cortico-sous-corticaux anatomiques et fonctionnels et d'apporter des réponses quant aux liens entre l'anatomie et la fonction.

Au cours de cette section, nous nous intéressons au jeu de données 1 et comparons les réseaux fonctionnels cortico-sous-corticaux aux résultats obtenus en considérant l'IRMd. Dans un premier temps, nous avons choisi de comparer la ségrégation anatomique et fonctionnelle des structures sous-corticales en combinant l'IRMf au repos et l'IRMd (section 4.3.1.2). Dans un deuxième temps (section 4.3.1.4), l'IRMd permettra d'évaluer les connectivités anatomiques de ces circuits à l'aide d'une mesure de probabilité de connexion entre les parties corticales et sous-corticales. Les résultats obtenus sont présentés en section 4.3.2.

4.3. Validation des résultats par une analyse anatomo-fonctionnelle 121

4.3.1 Comparaison des boucles cortico-sous-corticales anatomiques et fonctionnelles

4.3.1.1 Données étudiées

Paramètres des données de diffusion du jeu de données 1 Les acquisitions d'IRMd ont été acquises sur 13 volontaires, sur les 20 ayant eu une session d'IRMf au repos, à l'aide de l'IRM 3T Siemens Trio (Institut Universitaire de Gériatrie de Montréal, Montréal, Canada). Les paramètres d'acquisition étaient : champ du vue = 256 mm² ; 52 coupes ; la taille des voxels : $2 \times 2 \times 2$ mm ; (TE,TR) = (97, 8200) ms ; 12 directions indépendantes ; valeur de b : 1 000 s.mm⁻².

4.3.1.2 Identification des réseaux cortico-sous-corticaux anatomiques à partir des données d'IRMd

L'idée est d'identifier les liens anatomiques entre le cortex et les SSC. Pour cela nous avons choisi de segmenter les SSC anatomiquement, et d'effectuer une tractographie entre les SSC (graines de départ) et les régions corticales des différents réseaux fonctionnels identifiés au chapitre 3, section 3.4.3. On attribue alors à chaque voxel des SSC une étiquette en fonction du réseau cortical vers lequel le plus de fibres se projettent.

On obtient alors une segmentation des SSC sur la base de leurs projections vers le cortex, et des réseaux cortico-sous-corticaux anatomiques.

Segmentation structurelle : Les SSC et le ruban cortical ont été segmentés à partir des images anatomiques pondérées en T₁ grâce au logiciel Freesurfer [Fischl *et al.* 2004]. Les voxels présents au sein des SSC, identifiés par la nomenclature de Freesurfer, incluant le striatum, le pallidum et le thalamus seront dans la suite les graines de départ pour la tractographie.

Identification des cibles corticales : Les réseaux fonctionnels corticaux de groupe, à partir des 20 sujets, ont été identifiés grâce à la méthode proposée au chapitre 3 (seulement la partie corticale). Les réseaux fonctionnels relatifs à un bruit physiologique ou physique ont été écartés, et ceux qui ont été considérés dans l'étude sont : le réseau MOT (combinaison de MOT et de MOT2), le réseau DM, le réseau VIS, le réseau EXCTR, le réseau vATT (combinaison de LvATT et de RvATT), le réseau dATT, le réseau SAL, et le réseau LIMB. Les réseaux de groupe ici sont dans l'espace commun du MNI. Les réseaux fonctionnels de groupe ont été transformés de l'espace du MNI vers l'espace anatomique de chacun des sujets.

Ensuite, l'intersection entre le ruban cortical obtenu via Freesurfer et les réseaux fonctionnels dans l'espace de chaque sujet a défini les cibles pour la tractographie.

Identification des réseaux cortico-sous-corticaux anatomiques : Les données d'IRMd individuelles ont ensuite été traitées à l'aide d'une méthode de tractographie probabiliste [Behrens *et al.* 2007] (voir en Annexe B, section B.4) afin de révéler les connexions anatomiques entre les graines de départ (les SSC) et les cibles d'arrivée. Cinq mille échantillons ont été lancés par voxel de chaque graine.

Chacun des voxels a alors été associé à un réseau fonctionnel cortical si la majorité des fibres de l'échantillon qui partaient de cette graine étaient reliées à une cible corticale appartenant à ce réseau. Nous avons ainsi obtenu des cartes individuelles, au sein desquelles chaque voxel a donc une étiquette correspondant au réseau vers lequel les fibres se sont propagées préférentiellement.

Ces cartes individuelles ont alors été normalisées dans l'espace du MNI afin de pouvoir les comparer entre les sujets, et d'étudier si les connexions anatomiques étaient reproductibles sur l'ensemble des sujets. Une carte de groupe a été construite pour chaque réseau, chaque voxel contenant le nombre d'occurrences d'appartenance de ce voxel à ce réseau, sur l'ensemble des sujets. On obtient ainsi des réseaux anatomiques cortico-sous-corticaux.

4.3.1.3 Comparaison entre les résultats anatomiques et fonctionnels :

Afin de comparer les réseaux cortico-sous-corticaux anatomiques et fonctionnels, des recouvrements sous-corticaux ont été calculés. On définira pour chaque voxel et chaque réseau une étiquette, pouvant être « fait partie » ou « ne fait pas partie » du réseau considéré. Plus précisément, on calcule le nombre de voxels ayant la même étiquette pour les CSC anatomiques et fonctionnels (N_{id}), et le nombre de voxels n'ayant pas la même étiquette (N_{diff}). On évalue enfin le ratio : $N_{\text{id}}/(N_{\text{id}} + N_{\text{diff}})$.

4.3.1.4 Probabilité de connexion anatomique entre réseaux définis fonctionnellement

Une seconde approche visant à montrer que l'anatomie sous-tend la fonction au sein des réseaux cortico-sous-corticaux extraits en IRMf au repos est d'étudier les probabilités de connexions entre les CSC et les régions corticales des réseaux. Nous faisons l'hypothèse que la probabilité de connexion anatomique la plus forte, pour chacun des réseaux fonctionnels, sera obtenue entre les CSC et les régions corticales associées dans ce réseau.

4.3. Validation des résultats par une analyse anatomo-fonctionnelle 123

Construction de réseaux fonctionnels : grâce à la méthode proposée dans le chapitre 3, un ensemble de 9 réseaux cortico-sous-corticaux de groupe ($\mathcal{N}_i$) ont été extraits : 2 réseaux moteurs (MOT et MOT2), 1 réseau du mode par défaut (DM), un réseau salient (SAL), 3 réseaux attentionnels (LvATT, dATT et RvATT), 1 réseau limbique (LIMB) et un relatif au contrôle exécutif (EXCTR). Le réseau visuel n'est pas considéré ici car il ne comportait pas assez de voxels sous-corticaux. Au sein de ces réseaux, une partie corticale (C_i) et une partie sous-corticale associée (seuillée à $p < 0,01$) (CSC_i) peuvent être différenciées. Nous considérons également l'ensemble $\mathcal{M}_{i,j} = CSC_i \cup C_j, i \neq j$, qui représente les possibilités de groupement entre un réseau cortical et un réseau sous-cortical quelconque, autre que la CSC associée au réseau cortical. Les réseaux fonctionnels de groupe, $\mathcal{N}_i$ et $\mathcal{M}_{i,j}$, sont transformés de l'espace du MNI vers l'espace anatomique de chacun des sujets. Les régions corticales sont étudiées telles quelles, nous n'avons pas cherché à n'étudier que le ruban cortical.

Analyse structurelle : Pour chaque sujet, une méthode de tractographie probabiliste [Behrens *et al.* 2003b] des fibres de la substance blanche a été utilisée. Pour cela, 5 000 échantillons ont été lancés par voxel des CSC_i . Cette tractographie est réalisée afin de révéler les connexions anatomiques des fibres reliant les CSC_i aux régions corticales cibles, qui sont l'ensemble des voxels possibles des C_i . L'indice de connectivité anatomique calculé est la proportion d'échantillons qui connectent une CSC_i donnée à une région cible corticale donnée. Pour chacun des réseaux, cet indice de connectivité a ensuite été moyenné sur tous les sujets afin d'obtenir une mesure de groupe.

Comparaison des probabilités de connexion : la connectivité anatomique moyenne entre les aires corticales C_i et les aires sous-corticales associées CSC_i d'un même réseau ($\mathcal{N}_i$) a été considérée comme valeur de référence. Cette dernière a alors été comparée aux autres valeurs moyennes obtenues entre les régions sous-corticales de départ CSC_i et les autres régions corticales cibles possibles $C_j, i \neq j$.

4.3.2 Résultats

4.3.2.1 Résultats sur le ruban cortical et le jeu de données 1

La figure 4.6 présente les régions corticales des réseaux moteur (en violet) et du mode par défaut (en vert) sur le jeu de données 1. Les figures 4.7 et 4.8 montrent les régions sous-corticales associées au réseau moteur et du mode par défaut, respectivement. En rouge, sont figurées les régions sous-corticales extraites fonctionnellement

et en bleu, ce sont les voxels étiquetés après la tractographie entre les SSC et les réseaux fonctionnels.

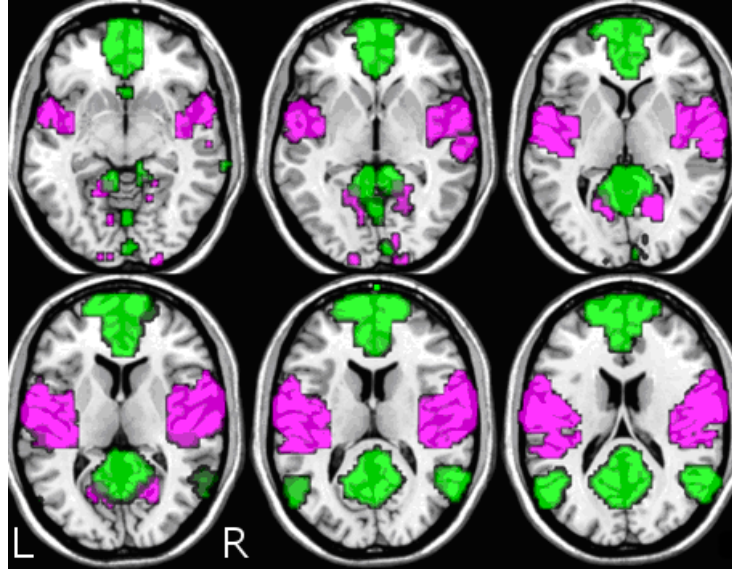


FIGURE 4.6 – Régions fonctionnelles corticales des réseaux moteur (en violet) et du mode par défaut (en vert).

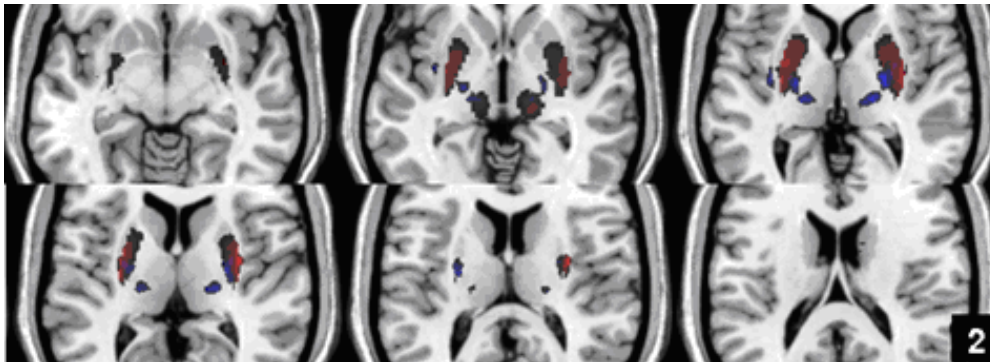


FIGURE 4.7 – Régions sous-corticales fonctionnelles (en rouge) et anatomiques (en bleu) du réseau moteur.

Le tableau 4.2 présente les scores de recouvrement entre les CSC fonctionnelles seuillées à $p < 0,01$ et la segmentation des SSC obtenue avec l'IRMd et une tractographie probabiliste entre les rubans corticaux des réseaux fonctionnels et les SSC. Les pourcentages sont élevés ($>69\%$), ce qui montre une certaine relation entre les réseaux cortico-sous-corticaux anatomiques et ceux obtenus fonctionnellement.

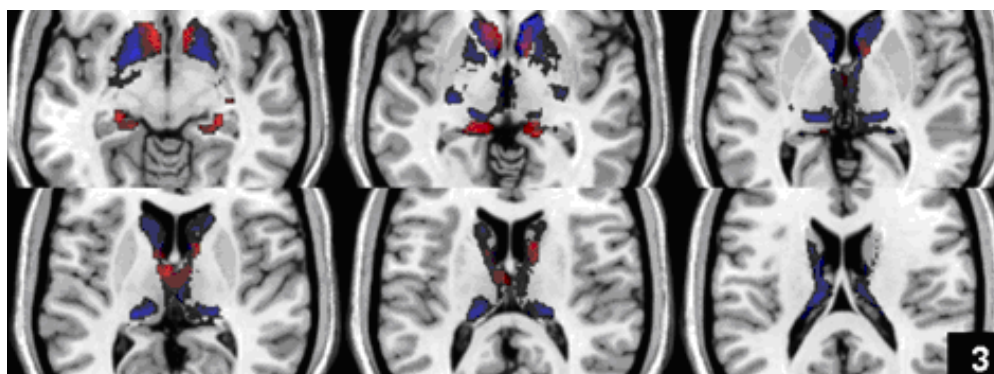


FIGURE 4.8 – Régions sous-corticales fonctionnelles (en rouge) et anatomiques (en bleu) du réseau du mode par défaut.

réseau	recouvrement (%)	réseau	recouvrement (%)
vATT	74,37	VIS	90,49
dATT	69,85	LIMB	99,10
EXCTR	89,42	SAL	78,66
MOT	89,69	DM	69,55

TABEAU 4.2 – Score de recouvrement des composantes sous-corticales obtenues pour le jeu de données 1 (seuillées à $p < 0,01$) et la segmentation anatomique obtenue par IRMd et tractographie probabiliste entre les régions corticales des réseaux fonctionnels et les SSC, pour chaque réseau fonctionnel cortical.

Les régions sous-corticales extraites fonctionnellement (bleues) et extraites grâce au couplage anatomie/fonction se recouvrent largement. L'anatomie apparaît comme un support de la fonction car la plupart des CSC obtenues par connectivité fonctionnelle recouvrent des régions obtenues anatomiquement. Cependant, les recouvrements ne sont pas parfaits et quelques voxels des SSC qui sont anatomiquement connectés aux aires corticales (en bleu) ne recouvrent pas les régions obtenues fonctionnellement au sein du réseau (en rouge).

4.3.2.2 Probabilité de connexion entre les régions corticales et sous-corticales des réseaux

Nous avons identifié 9 réseaux fonctionnels cortico-sous-corticaux. Les réseaux SAL, MOT et DM sont présentés en figure 4.9.

La figure 4.10, en haut, illustre les connectivités anatomiques entre les structures

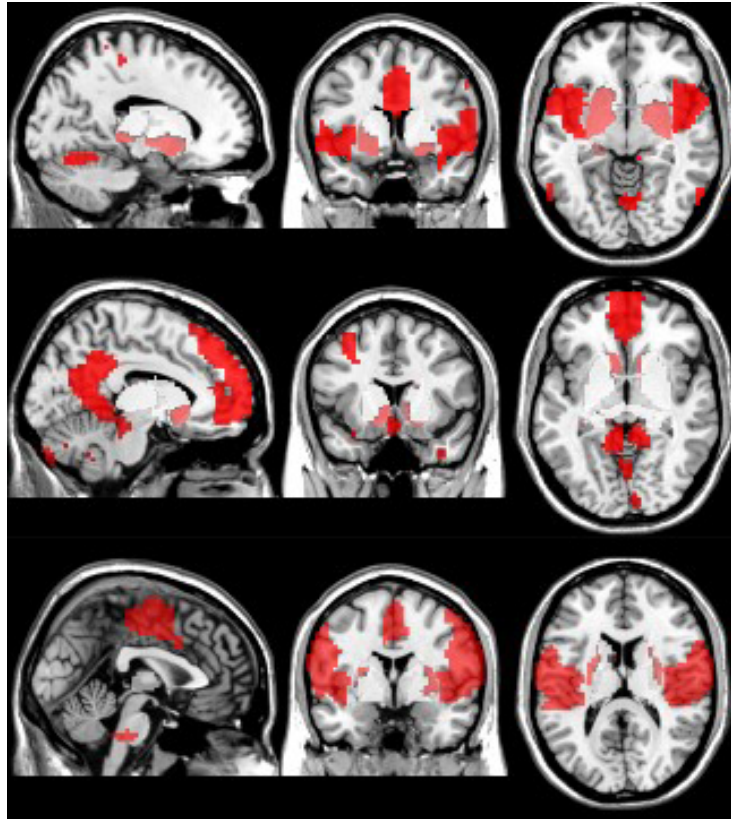


FIGURE 4.9 – Les régions fonctionnelles cortico-sous-corticales sont illustrées en rouge. De haut en bas : le réseau salient (SAL), le réseau du mode par défaut (DM) et le réseau moteur (MOT).

sous-corticales du réseau SAL et chacune des cibles corticales. Les figures 4.10, en bas, et 4.11 montrent les mêmes résultats pour les régions sous-corticales associées aux réseaux DM et MOT, respectivement. On remarque que les valeurs de référence (représentant l'indice de connectivité anatomique entre les structures sous-corticales et les régions corticales associées au sein d'un même réseau) sont plus fortes que (ou similaires à) celles calculées entre des régions sous-corticales et des régions corticales n'appartenant pas au même réseau (ensembles $\mathcal{M}_{i,j}$).

La figure 4.12 représente une segmentation des voxels des SSC en fonction de la probabilité de connectivité anatomique. Chaque voxel a été étiqueté en fonction de la probabilité la plus forte qu'il soit connecté à un réseau cortical. Les figures 4.13, 4.14 et 4.15 représentent les régions sous-corticales associées anatomiquement aux neuf réseaux fonctionnels corticaux considérés, les agrandissements présentés dans ces trois figures sont adaptés aux différents réseaux.

4.3. Validation des résultats par une analyse anatomo-fonctionnelle 127

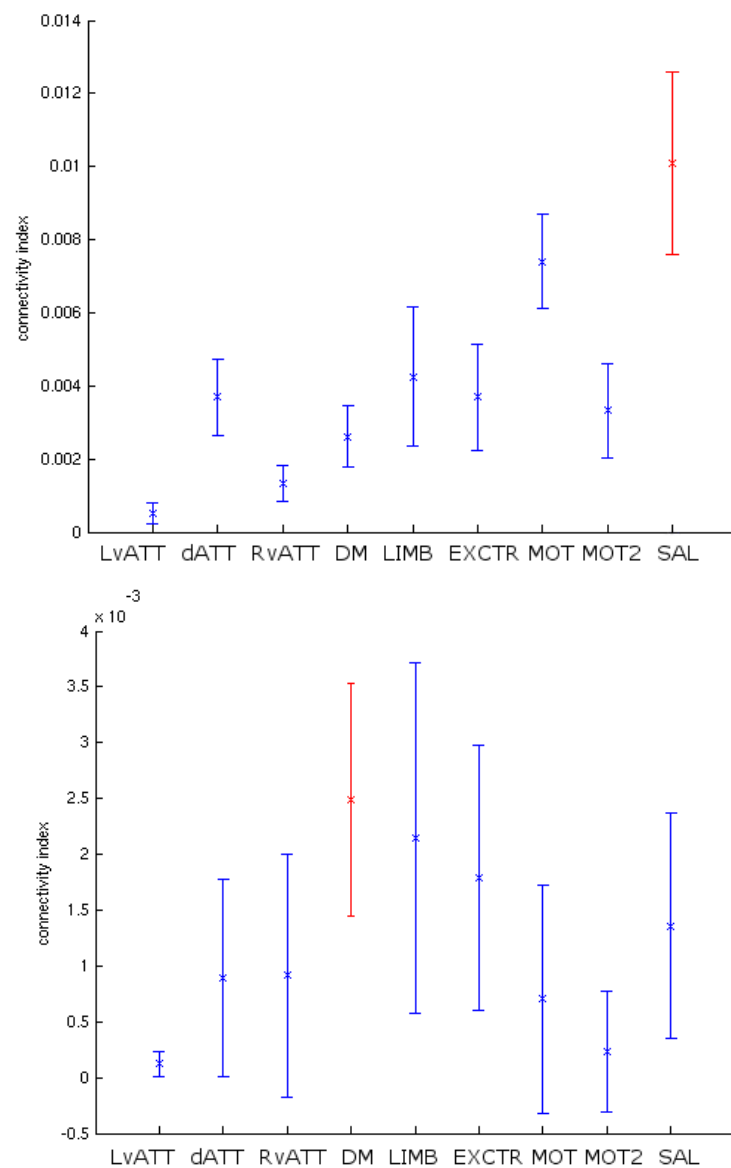


FIGURE 4.10 – Moyenne (et écart-type) des indices de connectivité entre les CSC du réseau salient en haut (resp. du mode par défaut en bas) et les régions corticales des réseaux étudiés en abscisse. En rouge est représentée la valeur de référence : connectivité entre les régions corticales et sous-corticales du réseau salient en haut (resp. du mode par défaut en bas).

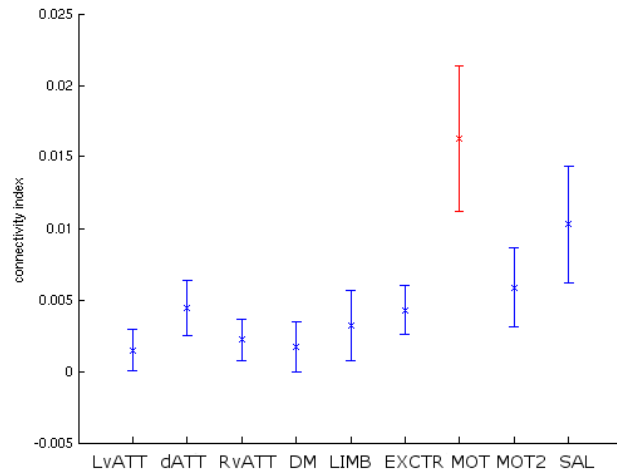


FIGURE 4.11 – Moyenne (et écart-type) des indices de connectivité entre les CSC du réseau moteur et les régions corticales des réseaux étudiés en abscisse. En rouge est représentée la valeur de référence : connectivité entre les régions corticales et sous-corticales du réseau moteur.

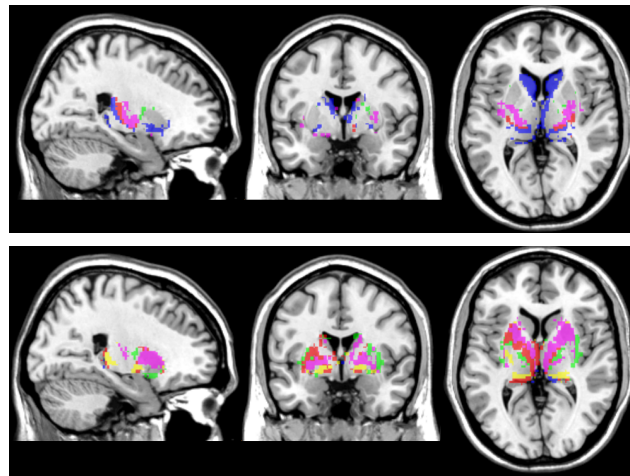


FIGURE 4.12 – Segmentation anatomique des SSC en fonction des réseaux corticaux. Les couleurs représentent les réseaux fonctionnels cibles : pour la première ligne, le réseau dorsal attentionnel (dATT) : rouge, le réseau du mode par défaut (DM) : bleu, le réseau du contrôle exécutif (EXCTR) : vert, le réseau moteur (MOT) : violet. Pour la seconde ligne, le réseau ventral attentionnel (vATT) : violet, le réseau défaut attentionnel (DMATT) : rouge, le réseau visuel (VIS) : jaune, le réseau limbique (LIMB) : bleu et le réseau salient (SAL) : vert.

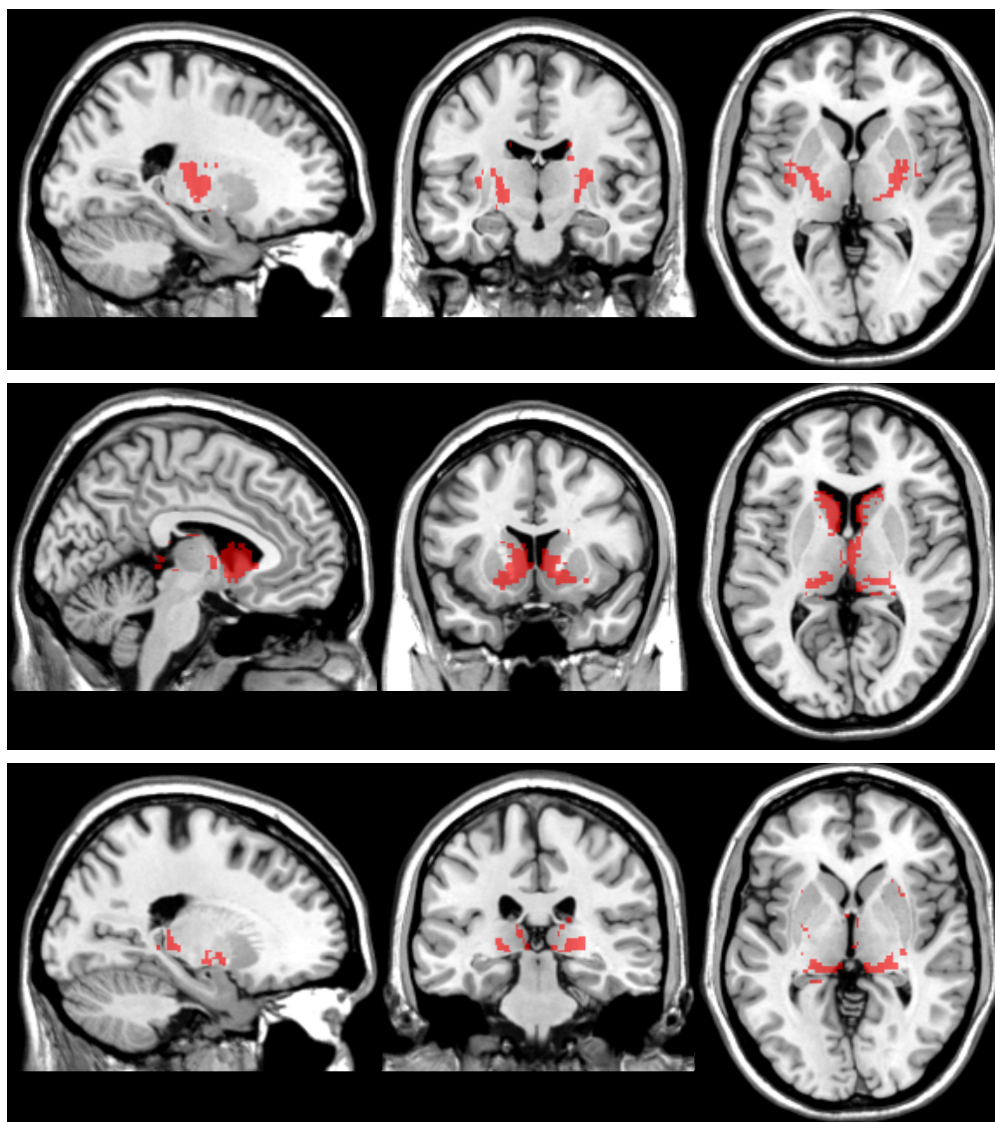


FIGURE 4.13 – Les régions sous-corticales anatomiques (en rouge). De haut en bas : le réseau MOT, le réseau DM et le réseau VIS.

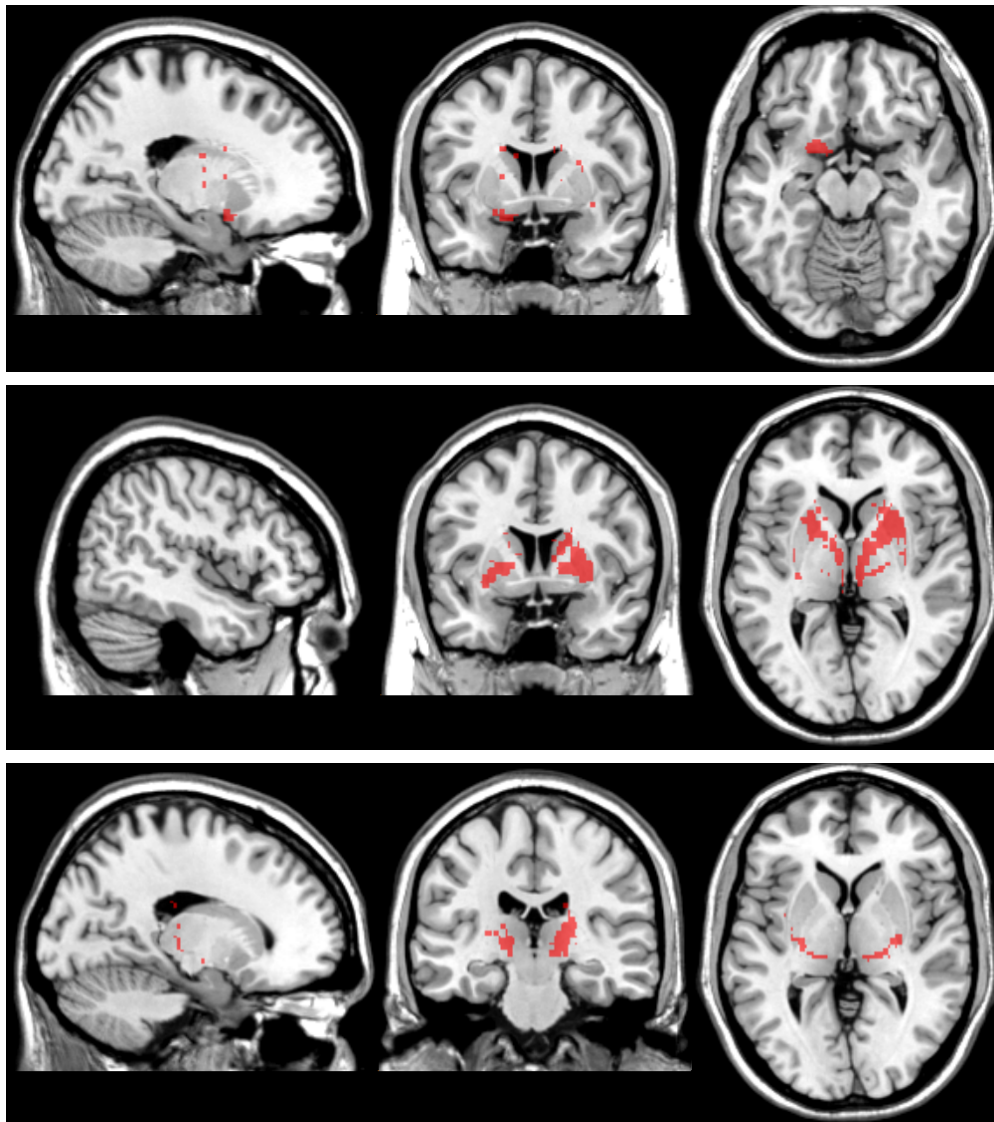


FIGURE 4.14 – Les régions sous-corticales anatomiques (en rouge). De haut en bas : le réseau EXCTR, le réseau vATT et le réseau dATT.

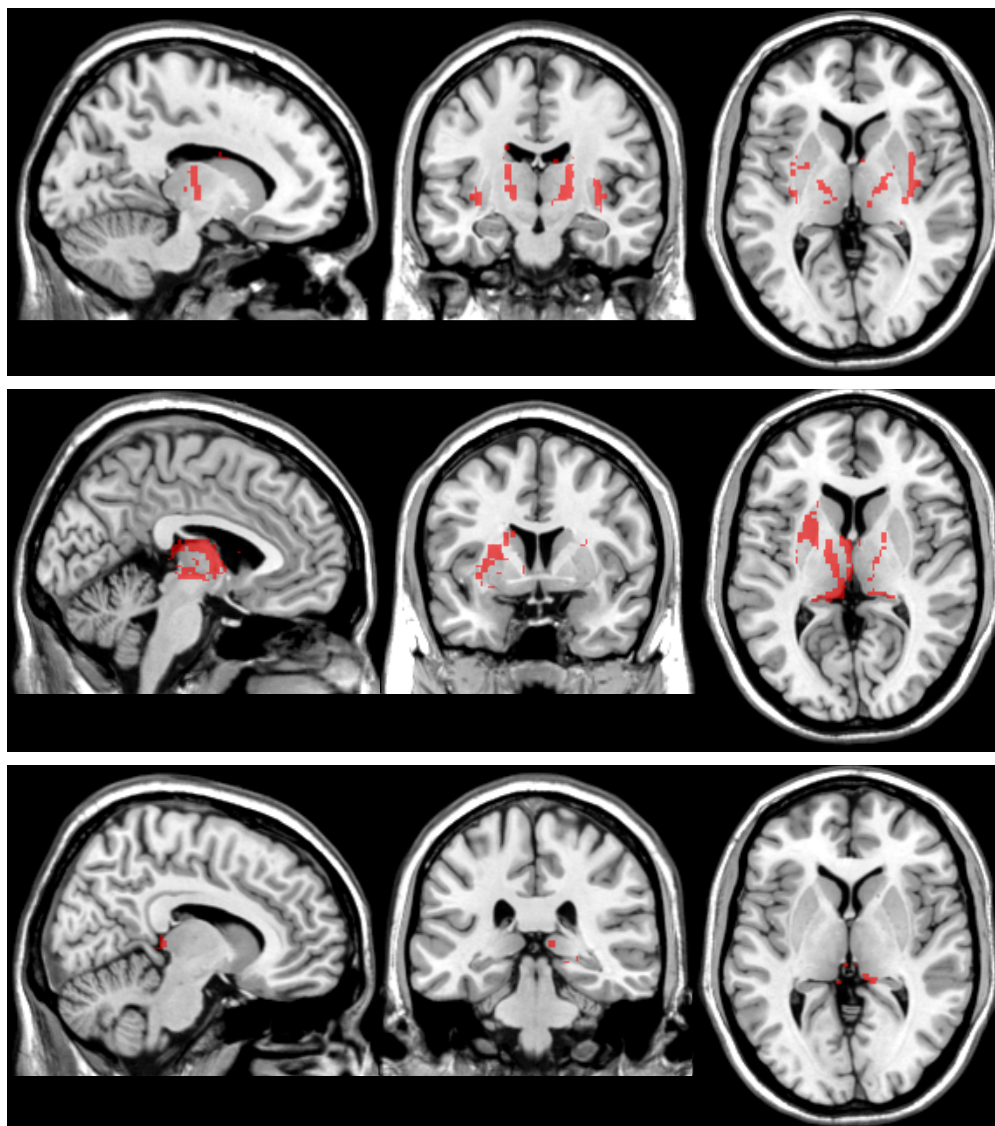


FIGURE 4.15 – Les régions sous-corticales anatomiques (en rouge). De haut en bas : le réseau SAL, le réseau DMATT et le réseau LIMB.

4.3.3 Discussion

La méthode d'extraction des réseaux fonctionnels cortico-sous-corticaux a été validée visuellement et quantitativement sur deux jeux de données grâce notamment à l'utilisation d'un atlas fonctionnel immunohistochimique [Yelnik *et al.* 2007]. Nos résultats montrent une bonne cohérence entre les composantes sous-corticales détectées dans les SSC et les territoires fonctionnels de l'atlas. L'atlas a également joué un rôle primordial dans l'étiquetage des régions sous-corticales obtenues pour chacun des réseaux fonctionnels et, donc, pour connaître le rôle fonctionnel de ces régions. On y retrouve bien que les régions dites sensorimotrices sont particulièrement présentes dans les réseaux fonctionnels moteurs, les parties associatives de l'atlas se retrouvent particulièrement dans les réseaux dorsal attentionnel, ventral attentionnel gauche et droit ; les parties limbiques de l'atlas se retrouvent principalement dans le réseau du mode par défaut et le réseau relatif au contrôle exécutif. Plus précisément, pour le réseau du mode par défaut, on retrouve comme régions sous-corticales, le noyau caudé limbique et associatif, le putamen limbique, puis quelques noyaux du thalamus (ventro-latéral et médio-dorsal). Ces régions à dominance limbique sont en conformité avec la littérature ([Raichle *et al.* 2001, Habas *et al.* 2009] qui expliquent que les régions du mode par défaut sont impliquées dans le flux de conscience du traitement des informations, la mémoire épisodique, l'auto-réflexion entre autres). Il est également intéressant de voir que les composantes sous-corticales de l'atlas ne sont pas impliquées dans le réseau visuel.

On peut noter par ailleurs que les réseaux fonctionnels extraits n'appartiennent pas exclusivement à une classe fonctionnelle, sensorimotrice, associative ou limbique, mais ils appartiennent à deux classes le plus souvent, avec une composante dominante. Par exemple, le deuxième réseau moteur recouvre de manière très forte le putamen sensorimoteur (plus de 87% à gauche et 67% à droite pour un seuil $p < 0,1$) mais également le putamen associatif (plus de 89% à gauche et 77% à droite). De plus, le réseau du mode par défaut recouvre majoritairement des régions limbiques (noyau caudé (plus de 8% à droite et 7% à gauche) et putamen (plus de 8% à droite et plus de 4% à gauche) limbiques), mais aussi associatives du thalamus (médio-dorsal : plus de 7% à droite et à gauche) et du noyau caudé (plus de 8% à droite et plus de 6% à gauche). Cela met en évidence que les réseaux fonctionnels identifiés ne peuvent être considérés comme purement associatif, limbique ou sensorimoteur, mais sont impliqués dans plusieurs types de fonctions cérébrales qui interagissent entre elles, par le biais de régions communes.

Passons maintenant au cas de l'étude des probabilités de connexion anatomique. Le fait qu'il puisse exister des recouvrements spatiaux entre les différents réseaux

4.3. Validation des résultats par une analyse anatomo-fonctionnelle 133

cortico-sous-corticaux fonctionnels considérés est à mon sens le plus gros problème de cette méthode. En effet, comme nous l'avons déjà soulevé dans les chapitres précédents, certaines régions peuvent être sollicitées plusieurs fois pour des réseaux fonctionnels distincts, que ce soit au niveau cortical ou au niveau sous-cortical. Cela peut donc entraîner une certaine sous-estimation des probabilités de connexion anatomiques calculées.

Ensuite, pour chaque carte de groupe C_i et CSC_i , les régions sont considérées comme distinctes lorsqu'au moins un voxel sépare deux régions. Seulement, les régions séparées ainsi ne représentent alors que de grands amas de voxels joints et non des régions ayant une fonctionnalité distincte connue. Il aurait certainement été plus judicieux, mais nécessitant l'aide d'un expert, d'effectuer une numérotation plus fine des régions en les séparant suivant leurs propriétés anatomiques ou fonctionnelles, que ce soit au niveau cortical ou sous-cortical. Cela aurait permis une caractérisation plus fine des liens anatomiques entre les régions.

De plus, les temps de calcul du suivi des fibres de matière blanche étant très importants, il aurait également été plus judicieux de se contenter du ruban cortical et non des gros patterns corticaux.

Les probabilités de connectivité anatomique les plus fortes sont retrouvées entre les régions corticales et les régions sous-corticales associées au sein d'un même réseau fonctionnel. Cependant, une structure sous-corticale contribue à la formation de plusieurs réseaux fonctionnels, avec des contributions variables. Ces résultats supportent l'hypothèse de l'existence d'un substrat anatomique dans les interactions fonctionnelles cortico-sous-corticales. De plus, cela valide la méthode d'identification des réseaux fonctionnels proposée au chapitre 3.

Cette étude a permis d'analyser les connexions anatomiques et fonctionnelles qu'ont les SSC avec les régions corticales, et de savoir si ces connexions permettent de segmenter les SSC en territoires fonctionnels distincts. Pour cela, nous avons proposé une méthode utilisant deux types d'information : l'IRMf permettant d'extraire les relations fonctionnelles entre les différentes parties du cerveau, et l'IRMd capable de tracer les chemins anatomiques entre les SSC et les régions corticales. Ces deux aspects sont complémentaires pour mieux comprendre la segmentation des régions sous-corticales reliées aux différents réseaux fonctionnels corticaux. Les résultats ont montré que l'anatomie et la fonction définissent des régions qui se superposent fortement, ce qui suggère que les SSC et les régions corticales qui sont fonctionnellement reliées entre elles partagent également les connexions de la substance blanche. Toutefois, les résultats ne sont pas nets pour tous les réseaux. Cependant, [Zhang *et al.* 2010] ont également mis en évidence un fort recouvrement

entre anatomie et fonction, mais des spécificités au sein de chacune des modalités également. En effet, autour des recouvrements de régions entre les résultats de diffusion et d'IRMf, certains voxels sont spécifiques à l'une ou l'autre des modalités. Cette différence entre réseau anatomique et fonctionnel pourrait être due soit à la faible résolution spatiale des données d'IRMf, soit à des imprécisions du modèle probabiliste utilisé pour la tractographie. Le fait de coupler anatomie et fonction pourrait aider à mieux comprendre les pathologies neurologiques qui sont supposées être liées à un dysfonctionnement des boucles cortico-sous-corticales.

La méthode d'extraction des boucles fonctionnelles cortico-sous-corticales que nous avons proposée et validée dans ce chapitre apporte également une information sur l'aspect fonctionnel de ces réseaux. En effet, l'utilisation de l'atlas immunohisto-chimique des territoires sous-corticaux a permis de classer les réseaux fonctionnels en fonction de leur appartenance limbique, associative ou sensorimotrice. Nous avons par ailleurs montré que les réseaux ne sont pas « purs » mais sont impliqués dans plusieurs processus fonctionnels. Il est alors désormais possible d'étudier les boucles cortico-sous-corticales non pas à l'échelle des réseaux fonctionnels définis par ACIs et l'analyse à effets aléatoires, mais par appartenance fonctionnelle comme définie par l'atlas.

Le syndrome de Gilles de la Tourette est connu pour présenter des dysfonctions au sein des boucles cortico-sous-corticales. De plus, les boucles motrices, associatives et limbiques semblent atteintes de manière différente suivant les symptômes des patients. Dans le chapitre suivant, nous présentons une étude des boucles anatomo-fonctionnelles cortico-sous-corticales dans le cas du SGT. Nous considérerons alors non plus les réseaux fonctionnels cortico-sous-corticaux, mais les régions composant ces réseaux, que nous étiquetterons en fonction de leur appartenance fonctionnelle associative, limbique ou sensorimotrice.

Caractérisation anatomo-fonctionnelle des réseaux cortico-sous-corticaux dans le cas du syndrome de Gilles de la Tourette

Sommaire

5.1	Contexte de l'étude	136
5.1.1	Objectifs	136
5.1.2	Données étudiées	138
5.1.2.1	Sujets	138
5.1.2.2	Acquisitions	139
5.2	Caractérisation fonctionnelle des systèmes cortico-sous-corticaux en IRMf au repos	140
5.2.1	Méthodes	140
5.2.1.1	Extraction des réseaux fonctionnels, régions fonctionnelles étudiées	140
5.2.1.2	Caractérisation des connectivités fonctionnelles entre régions	146
5.2.2	Résultats	148
5.2.2.1	Intégration globale au sein des circuits fonctionnels cortico-sous-corticaux	148
5.2.2.2	Propriétés « petit-monde » au sein des circuits fonctionnels cortico-sous-corticaux chez les témoins et chez les patients atteints du SGT	149
5.2.2.3	Métriques issues de la théorie des graphes	149
5.2.2.4	Relations entre les paramètres fonctionnels des circuits et les scores cliniques	151

5.2.2.5	Contribution de nœuds à la sévérité des symptômes cliniques	151
5.2.3	Discussion	156
5.3	Caractérisation anatomique des boucles cortico-sous-corticales	158
5.3.1	Méthodes	158
5.3.1.1	Sur l'ensemble des 91 régions prédéfinies en IRMf au repos	158
5.3.1.2	Étude anatomique des réseaux cortico-sous-corticaux obtenus sur le jeu de données 1	159
5.3.2	Résultats	160
5.3.2.1	Sur l'ensemble des 91 régions prédéfinies en IRMf au repos	160
5.3.2.2	Étude anatomique des réseaux cortico-sous-corticaux obtenus sur le jeu de données 1	160
5.3.3	Discussion	163

5.1 Contexte de l'étude

5.1.1 Objectifs

Jusqu'alors, nous nous intéressions aux réseaux fonctionnels cortico-sous-corticaux chez des sujets sains, réseaux que nous avons extraits, puis validés et caractérisés fonctionnellement suivant leur implication dans les systèmes associatif, limbique et sensorimoteur. Chaque réseau est impliqué de façon préférentielle dans un de ces trois systèmes, mais aussi, à un degré moindre, dans d'autres systèmes. Dans ce dernier chapitre, nous souhaitons élargir nos connaissances de ces réseaux avec l'étude du syndrome de Gilles de la Tourette.

Comme nous l'avions introduit au chapitre 1, le syndrome de Gilles de la Tourette (SGT) est une pathologie neurodéveloppementale caractérisée par la persistance de tics vocaux et moteurs. Ces tics sont souvent associés à des co-morbidités psychiatriques conduisant à des expressions hétérogènes du SGT [Robertson 2000].

L'hétérogénéité clinique des symptômes du SGT pourrait résulter de dysfonctions des différents circuits cortico-sous-corticaux [Mink 2003], dysfonctions qui seraient probablement dues à un mécanisme aberrant lors du développement neuronal [Kalanithi *et al.* 2005, Kataoka *et al.* 2010]. De plus, il a été suggéré que les circuits cortico-sous-corticaux sensorimoteur, associatif et limbique, fonctionnellement distincts, pourraient contribuer spécifiquement à différentes expressions cliniques

du SGT, comme les tics simples et complexes, ou les co-morbidités psychiatriques [Worbe *et al.* 2010]. Au vu des hypothèses sur ce syndrome, présentées au chapitre 1, il est donc important de redéfinir les circuits que l'on souhaite étudier pour obtenir des ensembles de régions purement associatives, limbiques et sensorimotrices.

Plusieurs études structurelles en neuroimagerie confortent l'hypothèse que les tics sont liés à des changements de volume au sein des boucles cortico-sous-corticales pré-motrices et sensorimotrices, incluant des régions du cortex cingulaire antérieur, de l'insula, et des cortex temporal et pariétal [Peterson *et al.* 2001, Sowell *et al.* 2008], mais aussi du striatum et du globus pallidus [Peterson *et al.* 2003]. D'autre part, la présence de co-morbidités psychiatriques et, principalement, de TOC et de troubles du déficit de l'attention et hyperactivité (TDAH), est corrélée avec des changements volumiques au sein de structures limbiques comme le noyau caudé [Peterson *et al.* 2003], l'amygdale [Peterson *et al.* 2007] ou l'hippocampe [Ludolph *et al.* 2008].

En imagerie de diffusion, [Makki *et al.* 2008] ont montré chez des enfants atteints du SGT que la connectivité anatomique entre le cortex préfrontal dorsolatéral et la partie antérieure du noyau caudé était diminuée par rapport à des enfants non atteints du SGT. Par ailleurs, toujours chez des enfants atteints du SGT, [Govindan *et al.* 2010] ont mis en évidence une augmentation du coefficient de diffusion apparent entre les régions frontales et striatales par rapport à des enfants non atteints du SGT. De plus, une étude de [Neuner *et al.* 2010] pointe des anomalies au sein de la substance blanche et, notamment, une diminution de la fraction d'anisotropie, chez des adultes atteints du SGT par rapport à des témoins.

Cependant, ce qui n'est pas clair, c'est la façon dont ces anomalies structurelles identifiées pourraient influencer sur le modèle des connexions fonctionnelles entre les régions anatomiques, et conduire à l'expression des symptômes.

Dans le SGT, une seule étude s'intéresse aux réseaux fonctionnels corticaux à l'aide d'IRMf au repos chez une population d'enfants [Church *et al.* 2009]. Les auteurs montrent, entre autres, une maturité moins forte des cortex fronto-pariétal et cingulo-operculaire, qui serait due à des connexions anormales entre les régions fonctionnelles. Chez les adultes atteints du SGT, une seule étude montre des connexions fonctionnelles anormales au sein du complexe amygdalien [Werner *et al.* 2010], mais cette étude est réalisée en IRMf classique d'activation, en utilisant une tâche motrice simple. Aucune étude à ce jour n'explore spécifiquement les réseaux fonctionnels cortico-sous-corticaux chez le patient adulte atteint de SGT en utilisant l'IRMf au repos, malgré un nombre croissant de preuves montrant les dysfonctions de ces réseaux chez les patients.

L'objectif de ce chapitre est de mettre en évidence les changements fonctionnels identifiables en IRMf au repos entre une population de sujets sains et une population de patients adultes atteints du syndrome de Gilles de la Tourette. Nous nous sommes particulièrement intéressés à des patients adultes atteints du SGT, afin de mieux comprendre les dysfonctions pouvant expliquer la persistance des symptômes à l'âge adulte.

Pour comparer des sujets sains et des patients, il nous faut donc des mesures afin de quantifier les échanges d'informations, que ce soit entre des régions au sein d'un même réseau ou, de manière plus globale, entre deux régions soigneusement choisies en fonction d'hypothèses. Les hypothèses sont en l'occurrence que les différents circuits cortico-sous-corticaux contribuent à l'hétérogénéité clinique du SGT. Nous avons choisi de nous intéresser à l'intégration globale [Marrelec *et al.* 2008] (présentée au chapitre 2, section 2.4.3) pour la caractérisation de réseaux de manière globale, et à la théorie des graphes [Bullmore & Sporns 2009] (présentée au chapitre 2, section 2.6). Nous avons testé le fait que les nœuds au sein des circuits cortico-sous-corticaux contribuent différemment à l'expression des tics simples, complexes et des TOC. Ce travail est actuellement sous presse dans la revue Brain [Worbe* *et al.* 2012].

D'autre part, dans le chapitre 4, nous avons montré que les réseaux cortico-sous-corticaux identifiés fonctionnellement étaient composés de régions reliées préférentiellement par les fibres de substance blanche. Nous nous intéresserons donc aux probabilités de connexions anatomiques entre régions, entre des témoins et des patients atteints du SGT. La mesure de probabilité anatomique de connexion est présentée au chapitre 2, section 2.5.1. L'objectif est de déterminer si l'anatomie est un support pour la fonction dans le cas de patients atteints du SGT.

5.1.2 Données étudiées

5.1.2.1 Sujets

Cinquante-neuf patients atteints du SGT et 27 témoins ont été inclus dans cette étude. L'étude a été approuvée par le comité d'éthique de l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière et tous les participants ont signé un consentement éclairé. Les patients ont été recrutés au sein du centre de référence du SGT de Paris et ont été examinés par au moins deux neurologues experts dans le SGT (les Drs Yulia Worbe et Andreas Hartmann).

La sévérité des tics a été évaluée en utilisant l'échelle du YGTSS/50 [Leckman *et al.* 1989]. Plus le patient présente un score élevé, plus il présentera une sévérité des tics élevée. Une valeur de complexité des tics est également calculée

et représente une sous-partie du score de YGTSS/50. Une valeur non nulle de complexité des tics implique que le patient atteint du SGT soit de catégorie « complet » ou « plus », d'après la distinction de [Robertson & Baron-Cohen 1998]. La présence et la sévérité des TOC associés ont été évaluées durant une consultation psychiatrique, en utilisant l'échelle du Y-BOCS/40 [Goodman *et al.* 1989]. Plus la valeur du Y-BOCS est élevée, plus le patient sera sévèrement touché par les TOC. Pour plus d'informations, voir le tableau 5.1. Le critère d'inclusion était d'avoir au moins 18 ans et de répondre aux critères du DSM-IV-TR (2000) (voir chapitre 1) pour le SGT. Les patients présentant une dépression, des prises de substances (le tabac n'est pas considéré), ayant des antécédents de psychose, ou présentant au moins une contre-indication à l'examen d'IRM ont été exclus de l'étude.

Pour les témoins, les critères d'inclusion étaient : avoir au moins 18 ans et aucun antécédent neurologique ou psychiatrique, aucune prise de médicament. Les critères d'exclusion étaient les mêmes que pour les patients, en ajoutant des antécédents de tics dans l'enfance.

Les 59 patients et 27 témoins étaient appariés en âge (années, moyenne $\pm$ écart-type patients : $29,92 \pm 10,90$ et $29,70 \pm 11,35$ pour les témoins), d'après un test de Student, avec $p = 0,94$. De plus, les sujets étaient appariés pour le sexe (ratio hommes/femmes : 42/17 pour les patients et 15/12 pour les témoins), d'après le test du χ^2 : $p = 0,23$.

5.1.2.2 Acquisitions

Les images d'IRM ont été acquises grâce à l'aimant 3T Siemens Trio TIM avec une antenne à 12 canaux du CENIR (Paris, France).

Les images anatomiques ont été acquises au moyen d'une séquence pondérée en T_1 de type MPRAGE (Magnetization Prepared Rapid Acquisition Gradient Echo) et avaient les caractéristiques suivantes : champ de vue 256 mm^2 , (TR ; TE) = (2 300 ; 4,18) ms, taille de voxel : $1 \times 1 \times 1 \text{ mm}^3$.

Les images d'IRMf au repos du cerveau complet ont été acquises avec une séquence écho-planaire, champ de vue : 192 mm^2 , (TR ; TE) = (2 400 ; 30) ms, angle de bascule : 90° . Deux cents volumes ont été acquis pour chaque sujet, un volume étant composé de 45 coupes axiales contiguës, avec une taille de voxel de $3 \times 3 \times 3 \text{ mm}^3$. Durant les 10 minutes d'acquisition des séquences d'IRMf au repos, les sujets avaient pour instruction de rester éveillés, de se relaxer avec les yeux clos, de rester immobiles le plus possible et de réfréner toute activité cognitive consciente. La tête de chaque participant a été fixée au moyen de tampons en mousse pour réduire les mouvements.

TABLEAU 5.1 – Caractéristiques cliniques des patients atteints du SGT. Les valeurs sont la moyenne $\pm$ l'écart type.

	tous patients			avec tics complexes			avec TOC		
nombre de patients	59			23			22		
hommes / femmes	42/17			14/9			19/3		
âge (années)	29,92	$\pm$	10,90	30,23	$\pm$	13,29	31,29	$\pm$	8,71
âge du début des symptômes (années)	6,69	$\pm$	1,68	7,32	$\pm$	2,17	6,71	$\pm$	1,40
durée des symptômes (années)	23,14	$\pm$	10,48	23,23	$\pm$	12,82	23,82	$\pm$	8,71
YGTSS/50	17,08	$\pm$	6,82	20,91	$\pm$	6,60	15,88	$\pm$	1,15
score moteur	10,83	$\pm$	3,44	13,09	$\pm$	3,73	10,29	$\pm$	1,86
score vocal	6,42	$\pm$	4,74	8,27	$\pm$	4,89	5,59	$\pm$	4,43
score complexité	2,12	$\pm$	2,06	3,73	$\pm$	1,93	1,88	$\pm$	1,62
Y-BOCS/40	4,17	$\pm$	6,05	1,76	$\pm$	0,82	12,76	$\pm$	5,89
médication (% de patients)									
neuroleptiques	38,98			52,17			35,29		
benzodiazépines	8,40			4,35			11,76		
antidépresseurs	11,86			8,70			23,52		
sans médication	32,86			30,43			41,17		

Les données d'IRMd ont été acquises avec les paramètres d'acquisition suivants : FOV = 256 mm, angle de bascule : 90°, taille des voxels : $2 \times 2 \times 2$ mm³, (TE ; TR)=(87 ; 12 000) ms, 50 directions indépendantes, taille des données : 128×128×65, valeur de b : 1 000 s.mm⁻².

5.2 Caractérisation fonctionnelle des systèmes cortico-sous-corticaux en IRMf au repos

5.2.1 Méthodes

5.2.1.1 Extraction des réseaux fonctionnels, régions fonctionnelles étudiées

Prétraitement des données Les données d'IRMf au repos ont été prétraitées grâce au logiciel SPM5¹, les prétraitements incluait une correction de mouvement

1. <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/spm5/>

entre les coupes, une correction de mouvement résiduel au sein de chaque session, un lissage spatial avec un noyau gaussien 3D isotrope de largeur à mi-hauteur 5 mm.

La combinaison d'une transformation affine et de transformations non linéaires $\mathbf{T}$ a été calculée entre chacune des images anatomiques et le cerveau standardisé T_1 du MNI, et appliquée aux données d'IRMf, préalablement recalées sur l'image anatomique individuelle.

Sélection des régions d'intérêt et construction des circuits fonctionnels

En accord avec les hypothèses physiopathologiques, 91 régions d'intérêt ont été définies puis réparties en trois circuits cortico-sous-corticaux : sensorimoteur, limbique et associatif.

Pour cela, nous avons extrait les réseaux fonctionnels cortico-sous-corticaux avec la méthode proposée au chapitre 3. Au sein de chacun des réseaux, les voxels présentant des pics de connectivité maximum ont été sélectionnés. Soixante et une régions corticales et 25 sous-corticales ont été extraites. Ensuite, à l'aide de l'atlas immunohistochimique des structures sous-corticales [Yelnik *et al.* 2007], et des connaissances anatomiques du Dr Yulia Worbe, nous avons étiqueté les pics extraits en fonction de leur appartenance au réseau sensorimoteur, associatif ou limbique. Chacune des régions d'intérêt (ROI) a été définie comme une sphère de 10 voxels de diamètre, centrée sur un pic de connectivité dans l'espace du MNI.

Chacun des trois circuits incluait des régions fonctionnelles corticales spécifiques et les régions sous-corticales associées au sein du striatum (noyau caudé et putamen) et du globus pallidus, mais aussi des régions du thalamus et du cervelet. Le circuit limbique a ensuite été complété avec six ROI non présentes au sein des réseaux fonctionnels au repos : le cortex orbito-frontal, l'hippocampe et l'amygdale, de façon bilatérale, en s'appuyant sur les données de la littérature structurale sur le SGT [Peterson *et al.* 2007, Ludolph *et al.* 2008, Worbe *et al.* 2010]. Pour chacun des circuits cortico-sous-corticaux, les étiquettes anatomiques et les coordonnées du MNI sont données dans les tableaux 5.2, 5.3 et 5.4 et illustrées sur la figure 5.1.

Les ROI ont été recalées vers les espaces fonctionnels individuels grâce à la transformation $\mathbf{T}^{-1}$.

Le décours temporel moyen des voxels au sein de chacune des ROI a été calculé pour chacun des sujets, et le signal moyen de la substance blanche et du liquide cérébro-spinal, ainsi que les dérives quadratiques et les mouvements individuels (rotation, translation) estimés par SPM5, ont été supprimés par un modèle linéaire général. On obtient alors pour chaque ROI, un décours temporel moyen corrigé. Ces décours ont ensuite été corrélés les uns avec les autres deux par deux afin d'obtenir

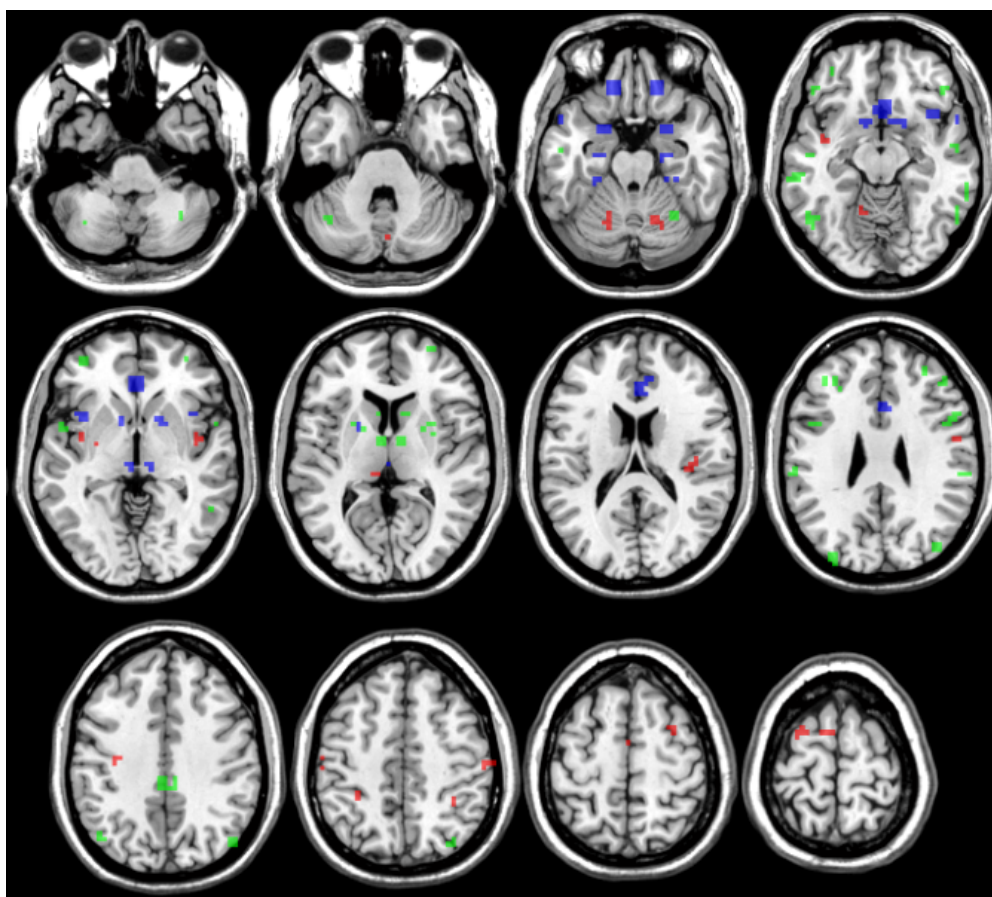


FIGURE 5.1 – Les 91 régions d'intérêt. Les régions associatives sont représentées en vert, les régions limbiques en bleu et les régions sensorimotrices en rouge.

TABLEAU 5.2 – Régions du circuit fonctionnel cortico-sous-cortical sensorimoteur, les coordonnées sont données dans l'espace du MNI. Les régions peuvent être hémisphère droit (D), gauche (G) ou bilatérales (B). BA : aire de Brodmann.

Labels anatomiques	Hémisphère	Coordonnées (mm)		
		X	Y	Z
BA 4	D	51,5	-5,6	31,2
BA 4	G	-36,3	-16,4	41,5
BA 6 (SMA)	B	0	-0,5	54,4
BA 6 (prémoteur) (PM)	D	27,2	6,5	58,0
BA 6 (prémoteur) (PM)	G	-25,2	4,1	65,5
BA 6v	D	8,0	0,7	71,8
BA 6v	G	-6,0	2,9	67,6
BA 1	D	59,6	-17,6	44,7
BA 1	G	-57,5	-19,6	43,5
BA 2	D	39,3	-22,4	16,2
BA 2	G	-43,4	-18,1	12,1
BA 3	D	37,3	-42,3	44,5
BA 3	G	-32,3	-40,6	50,0
Insula partie postérieure (InsP)	D	42,4	-2,9	-2,5
Insula partie postérieure (InsP)	G	-40,4	-1,7	-7,2
Putamen dorsal postérieur (PuD)	D	36,3	-8,2	0,4
Putamen dorsal postérieur (PuD)	G	-27,2	-5,0	-1,4
Pallidum postérieur (PaP)	D	16,1	3,3	-5,7
Pallidum postérieur (PaP)	G	-9,1	1,2	-5,8
Thalamus partie postérieure (ThP)	D	12,1	-30,0	2,7
Thalamus partie postérieure (ThP)	G	-8,0	-27,0	4,0
Cervelet lobule 1	D	17,1	-63,1	-20,3
Cervelet lobule 1	G	-18,1	-64,1	-20,3
Cervelet	G	-14,1	-54,1	-13,8
Cervelet	D	28,2	-57,9	-20,0
Cervelet vermis	B	0	-73,8	-35,2

TABLEAU 5.3 – Régions du circuit fonctionnel cortico-sous-cortical associatif, les coordonnées sont données dans l'espace du MNI. Les régions peuvent être hémisphère droit (D), gauche (G) ou bilatérales (B). BA : aire de Brodmann.

Labels anatomiques	Hémisphère	Coordonnées (mm)		
		X	Y	Z
BA 9	D	31,3	42,2	22,9
BA 9	G	-30,3	34,8	26,8
BA 10	D	32,3	57,7	1,9
BA 10	G	-37,3	49,7	-5,4
BA 44	D	50,5	10,2	23,3
BA 44	G	-38,3	5,1	20,9
BA 45	D	55,5	5,1	1,3
BA 45	G	-53,5	3,0	0,1
BA 46	D	44,4	38,1	23,7
BA 46	G	-40,4	34,9	24,6
BA 47	D	45,4	33,6	-13,5
BA 47	G	-47,4	33,5	-12,3
BA 21	D	61,6	-38,6	-12,9
BA 21	G	-61,6	-29,4	-10,0
BA 22	D	55,5	-7,7	-12,3
BA 22	G	-51,5	-12,7	-16,2
BA 5	D	33,3	-72,6	51,6
BA 5	G	-32,3	-67,5	54,1
BA 7	D	46,4	-71,0	39,7
BA 7	G	-44,4	-67,8	37,7
BA 39	D	40,4	-79,7	28,4
BA 39	G	-32,3	-86,0	29,1
BA 40	D	59,5	-26,2	30,1
BA 40	G	-59,5	-28,3	32,2
BA 23	D	3,0	-27,3	33,3
BA 31	D	5,0	-32,7	38,5
BA 31	G	-1,0	-31,8	39,6
BA 37	D	54,5	-54,3	-7,9
BA 37	G	-50,5	-60,4	-9,4
Caudé antéro-dorsal (CdA)	D	12,1	13,2	3,9
Caudé antéro-dorsal (CdA)	G	-8,0	15,3	3,9
Putamen antéro-dorsal (PuA)	D	28,2	4,7	7,8
Putamen antéro-dorsal (PuA)	G	-22,2	5,7	9,0
Thalamus partie antérieure (ThA)	D	9,0	-5,6	9,4
Thalamus partie antérieure (ThA)	G	-4,0	-5,6	9,4
Thalamus partie médiale (ThM)	D	9,0	-16,0	11,1
Thalamus partie médiale (ThM)	G	-3,0	-16,0	12,2
Cervelet	D	37,3	-61,0	-45,2
Cervelet lobule 6	G	-36,3	-61,4	-34,5
Cervelet	D	39,3	-49,0	-36,2
Cervelet lobule 6	G	-40,4	-49,9	-37,4

TABLEAU 5.4 – Régions du circuit fonctionnel cortico-sous-cortical limbique, les coordonnées sont données dans l'espace du MNI. Les régions peuvent être hémisphère droit (D), gauche (G) ou bilatérales (B). BA : aire de Brodmann.

Labels anatomiques	Hémisphère	Coordonnées (mm)		
		X	Y	Z
BA 11	D	17,1	33,9	-20,6
BA 11	G	-13,1	35,0	-21,8
BA 25	D	2,0	19,1	-13,1
BA 32 (partie postérieure)	D	2,0	33,3	15,9
BA 32 (partie postérieure)	G	8,0	36,3	16,0
BA 32 (partie subgenuale)	B	0	34,1	-2,7
BA 24	D	4,0	16,1	29,1
BA 38	D	56,5	11,9	-13,6
BA 38	G	-52,5	12,1	-18,3
Insula partie antérieure (InsA)	D	32,3	14,7	-7,4
Insula partie antérieure (InsA)	G	-37,3	13,5	2,7
BA 35/36	D	27,2	-32,2	-18,5
BA 35/36	G	-27,2	-34,2	-18,6
Hippocampe (Hip)	D	24,2	-15,7	-18,7
Hippocampe (Hip)	G	-24,2	-15,7	-17,5
Amygdale (Amy)	D	24,2	5,0	-21,1
Amygdale (Amy)	G	-21,2	4,0	-21,2
Striatum ventral (VS)	D	10,1	10,7	-8,9
Striatum ventral (VS)	G	-10,1	9,6	-7,7
Pallidum antérieur (PaA)	D	17,1	9,5	-6,5
Pallidum antérieur (PaA)	G	-10,1	11,6	-6,4
Thalamus ligne médiane (ThML)	B	0	-20,1	10,9
Thalamus partie ventrale (ThV)	D	10,1	-22,6	-2,4
Thalamus partie ventrale (ThV)	G	-4,0	-22,6	-1,3

des matrices de corrélation individuelles. Les matrices de corrélation individuelles (et les valeurs de p associées) ont été calculées entre les décours temporels moyens corrigés de chaque paire de ROI au sein de chacun des 3 circuits (associatif, limbique et sensorimoteur) (matrices utilisées pour l'intégration globale), puis seuillées à $p < 0,05$ et binarisées. Ces matrices individuelles seuillées (une par circuit) ont été utilisées ensuite pour les analyses utilisant la théorie de graphes.

5.2.1.2 Caractérisation des connectivités fonctionnelles entre régions

La mesure d'intégration globale Afin d'étudier les connectivités fonctionnelles entre les régions prédéfinies (tableaux 5.2, 5.3 et 5.4 et figure 5.1), nous avons choisi d'utiliser la métrique d'intégration globale $\mathcal{I}$ (que nous avons présentée section 2.4.3, équation (2.8)) afin de caractériser de manière globale les trois circuits cortico-sous-corticaux (associatif, limbique et sensorimoteur). Pour rappel, [Tononi *et al.* 1994] ont introduit le fait que si l'intégration globale est proche de zéro, les régions tendent à être indépendantes, alors que plus la valeur d'intégration globale est élevée, plus les interactions entre les régions sont fortes. La mesure d'intégration a été calculée individuellement pour chaque sujet (témoins et patients) et pour chaque circuit associatif, limbique et sensorimoteur séparément, à partir des matrices individuelles de corrélation non seuillées.

La théorie des graphes La théorie des graphes en IRMf au repos permet de caractériser l'organisation topologique des réseaux fonctionnels du cerveau [Bullmore & Sporns 2009]. Cette analyse théorique suggère que les réseaux du cerveau sont organisés suivant une architecture de « petit-monde », dans laquelle les régions voisines anatomiquement (les nœuds) ont plus de connexions (les liens) entre elles qu'avec les régions plus distantes.

Cette théorie repose sur le calcul d'un certain nombre de métriques. Les métriques individuelles ont été calculées au sein des trois circuits cortico-sous-corticaux (associatif, limbique et sensorimoteur) séparément, en utilisant la Brain Connectivity Toolbox² [Rubinov & Sporns 2010]. Les équations mathématiques des métriques sont présentées en détail au chapitre 2, section 2.6. Ici, nous nous intéressons à l'interprétation physiologique qui peut en être faite [Rubinov & Sporns 2010].

Les métriques évaluées sont :

- le degré (k), qui représente le nombre de connexions qui lient un nœud aux autres nœuds du circuit. Il est assez évident de dire que les nœuds qui ont une

2. <http://www.brain-connectivity-toolbox.net>

- forte valeur de k interagissent beaucoup avec les autres nœuds. k est considéré comme un marqueur important du développement d'un circuit, ainsi que de la résilience aux attaques (les attaques sont toutes sortes de perturbations (liens supplémentaires, liens défectueux voire manquants) du réseau et peuvent être dues à des lésions de régions au sein du cerveau) ;
- la force de connexion (s), qui représente le poids de connexion d'un nœud avec les autres nœuds du circuit ;
 - la longueur de chemin caractéristique (L), qui est la moyenne des plus petits chemins entre chaque paire de nœuds au sein d'un circuit. L est une mesure de l'intégration fonctionnelle d'un réseau et caractérise la capacité du cerveau à combiner rapidement des informations spécialisées provenant de régions diverses. Plus la valeur de L est faible, plus le circuit est considéré comme intégré ;
 - le coefficient de regroupement (C) d'un nœud, qui est le rapport entre le nombre de connexions entre les voisins de ce nœud et le nombre de connexions possibles entre les voisins de ce nœud. C représente la capacité qu'a un circuit à traiter une information spécialisée au cœur d'un groupe de nœuds fortement interconnectés ;
 - l'efficacité locale (El), qui reflète le transfert d'information local entre les nœuds et représente la robustesse du circuit face aux délétions de nœuds. Tout comme C , El représente en quelque sorte la ségrégation fonctionnelle d'un circuit, soit la capacité d'un circuit à traiter l'information spécialisée au sein de groupes de nœuds interconnectés fortement. Plus les valeurs de C et de El sont élevées, plus le circuit sera considéré comme ayant la propriété de ségrégation.

Ensuite, nous avons évalué si les circuits cortico-sous-corticaux présentaient la propriété de petit-monde grâce au coefficient de « small-worldness » (σ) (équation (2.15)). Pour rappel, il faut que $\sigma > 1$ pour que la propriété soit validée au sein d'un circuit. Chez les témoins, comme chez les patients, nous avons ensuite déterminé quelles étaient les régions pivots ou « hubs ». Ces nœuds jouent un rôle particulier car ils sont caractérisés par un nombre de connexions (k) (équation (2.10)) avec les autres nœuds élevé, et jouent un rôle de pivot au sein du circuit. De plus, les hubs facilitent l'intégration entre les différentes parties du circuit et assurent la résilience du circuit en présence de lésions. Les régions pivots sont identifiées lorsque $md > 1$ (équation (2.17)) [Meunier *et al.* 2009].

Analyse statistique Les comparaisons d'intégration globale et des métriques de graphes entre les témoins et les patients atteints du SGT ont été réalisées grâce à une analyse de variance de type ANOVA, suivie de tests *t* de Student.

Ensuite, nous n'avons pris en compte que les métriques pour lesquelles le test de Student a déterminé une différence entre les témoins et les patients atteints du SGT (valeur de $p < 0,05$). En effet, nous voulions déterminer les régions impliquées dans la sévérité des signes cliniques. Pour cela, des régressions entre les scores cliniques et ces métriques de graphes ont été faites à l'échelle individuelle à l'aide d'une régression multilinéaire robuste des réponses (les métriques) sur les prédicteurs (les scores cliniques). Plus précisément, une analyse de régression de type « stepwise » [Draper & Smith 1998] a été utilisée afin de corrélérer les métriques (obtenues au sein des régions des circuits associatif, limbique et sensorimoteur) avec les scores cliniques du YGTSS (sévérité et complexité des tics) et du Y-BOCS (présence et sévérité des TOC). Un test de Fisher *F* a été effectué et seules les régions pour lesquelles $p < 0,05$ ont été acceptées. Pour tester la stabilité du modèle et sélectionner les variables explicatives, nous avons effectué une analyse bootstrap sur les données (5 000 itérations).

Des corrections des comparaisons multiples de type « false discovery rate » (FDR) [Benjamini & Hochberg 1995] ont été réalisées lorsque cela était nécessaire, c'est-à-dire lorsque des tests étaient effectués entre témoins et patients et que plusieurs régions étaient considérées. L'utilisation du FDR sera mentionnée dans les résultats, et les valeurs corrigées de p seront considérées comme significatives lorsque $p < 0,05$.

5.2.2 Résultats

Dans un premier temps, afin de résumer les différences de connectivité fonctionnelle entre sujets sains et patients atteints du SGT, la figure 5.2 montre pour les témoins et pour les patients de l'étude, le nombre de connexions par nœud et ce, pour les circuits associatif, limbique et sensorimoteur. De plus, les régions pivots sont différenciées des autres nœuds. On remarque que les régions pivots ne sont présentes que chez les témoins. En contrepartie, le nombre de connexions est plus élevé chez les patients que chez les témoins.

5.2.2.1 Intégration globale au sein des circuits fonctionnels cortico-sous-corticaux

L'intégration globale est significativement plus élevée chez les patients atteints du SGT que chez les témoins et ce, au sein des trois circuits cortico-sous-corticaux

étudiés (moyenne $\pm$ écart-type) :

- circuit sensorimoteur : SGT : $\mathcal{I} = 3,33 \pm 0,23$ / témoins : $\mathcal{I} = 2,25 \pm 0,12$ (test t : $p = 0,003$),
- circuit associatif : SGT : $\mathcal{I} = 8,12 \pm 0,46$ / témoins : $\mathcal{I} = 5,81 \pm 0,25$ (test t : $p = 0,002$),
- circuit limbique : SGT : $\mathcal{I} = 4,14 \pm 0,25$ / témoins : $\mathcal{I} = 3,27 \pm 0,13$ (test t : $p = 0,023$).

5.2.2.2 Propriétés « petit-monde » au sein des circuits fonctionnels cortico-sous-corticaux chez les témoins et chez les patients atteints du SGT

Tant chez les patients que chez les témoins, et au sein des trois circuits, la propriété de « petit-monde » est respectée, avec $\sigma > 1$ dans tous les cas. Cela nous autorise à considérer toutes les autres métriques que nous présentons dans la suite de cette partie. Les valeurs de σ proprement dites sont les suivantes (moyenne $\pm$ écart-type) :

- circuit sensorimoteur : SGT : $\sigma = 1,46 \pm 0,36$ / témoins : $\sigma = 1,55 \pm 0,22$,
- circuit associatif : SGT : $\sigma = 1,40 \pm 0,19$ / témoins : $\sigma = 1,48 \pm 0,12$,
- circuit limbique : SGT : $\sigma = 1,31 \pm 0,21$ / témoins : $\sigma = 1,41 \pm 0,17$.

Grâce à l'indice md , nous avons identifié les principaux pivots au sein des circuits. Chez les témoins, les régions pivots sont (figure 5.2) :

- circuit sensorimoteur : une partie motrice du cervelet (lobule 3), le cortex moteur primaire BA 4, la partie ventrale de BA 6, la partie postérieure du cortex insulaire bilatéralement ;
- circuit associatif : BA 45, BA 37 et BA 5 bilatéralement, BA 7, BA 21, la partie ventrale du thalamus, le putamen antérodorsal et une région associative du cervelet ;
- circuit limbique : BA 25 et l'hippocampe.

Chez les patients, aucune région ne dépasse le seuil de $md > 1$ fixé afin de définir les régions pivots, quel que soit le circuit cortico-sous-cortical considéré.

5.2.2.3 Métriques issues de la théorie des graphes

Ces métriques caractérisent les anormalités fonctionnelles des circuits cortico-sous-corticaux chez les patients atteints du SGT. Les métriques « petit-monde » affectent différemment les circuits cortico-sous-corticaux des patients atteints du SGT par rapport aux témoins. Les patients présentent des valeurs de longueur de

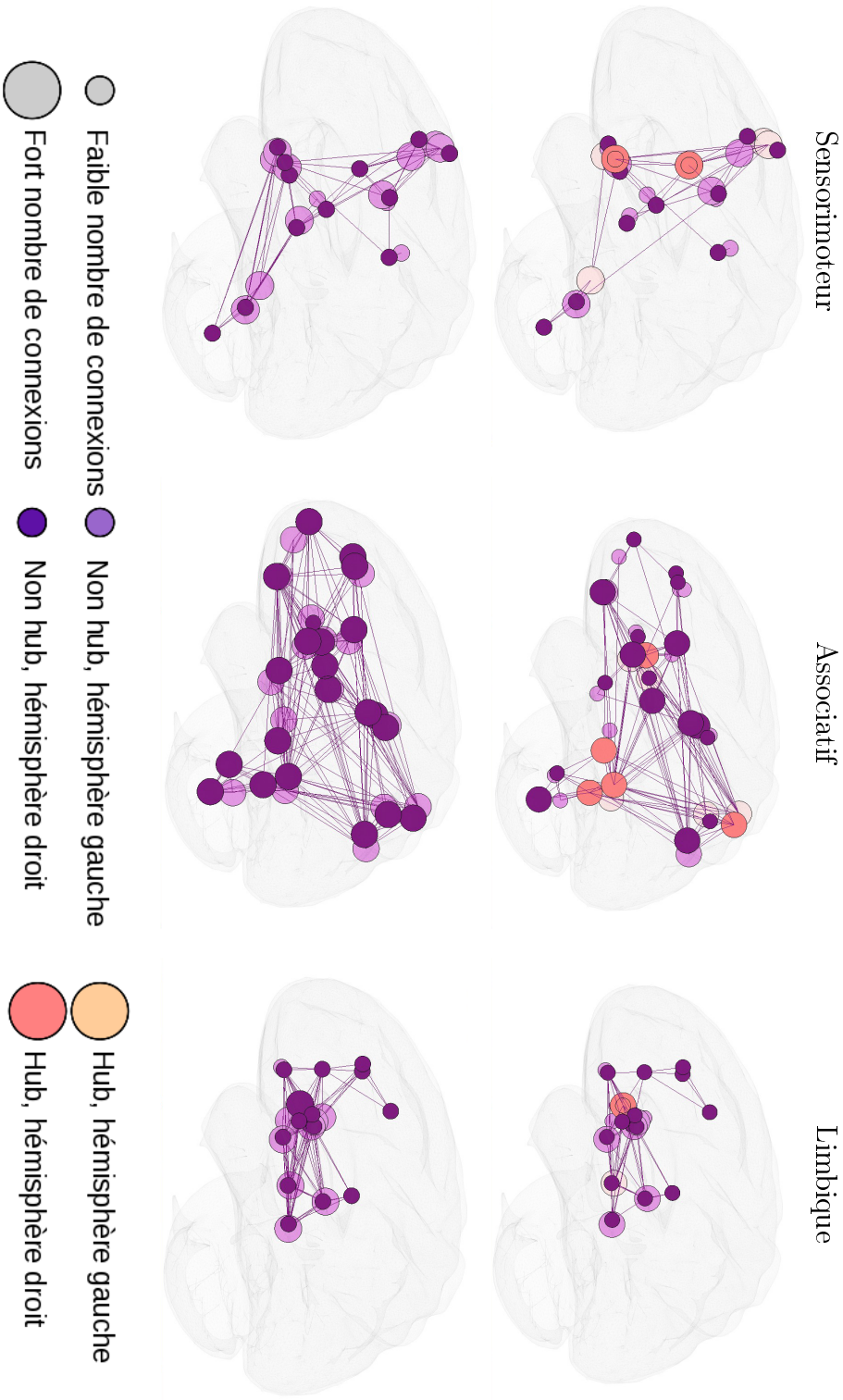


FIGURE 5.2 – Représentation des nœuds et du nombre de connexions (k) entre ces nœuds au sein des trois circuits cortico-sous-corticaux dans l'espace du MNI (en colonne, de gauche à droite : sensorimoteur, associatif et limbique), chez les témoins (première ligne) et chez les patients SGT (deuxième ligne). Les liens représentent la connectivité entre les nœuds lorsque l'on seuille les matrices de corrélations moyennes sur le groupe des témoins et des patients respectivement, à un seuil arbitraire $p < 0,1$. Les cercles violets représentent les nœuds périphériques (« non hub ») avec une taille proportionnelle à la valeur de k (les cercles les plus grands correspondent aux valeurs de k élevées). Les disques plus foncés représentent les nœuds de l'hémisphère droit et les disques les plus clairs, ceux de l'hémisphère gauche. Les régions pivots ou « hubs » sont représentées en disques oranges.

chemin caractéristique (L) plus faibles que les témoins, et des forces de connexion plus élevées et ce, au sein des 3 circuits (figure 5.3 et tableau 5.5).

Le circuit associatif peut être caractérisé par les valeurs moyennes de connexion (k) les plus fortes par rapport aux autres circuits. Le circuit limbique est, lui, caractérisé par le plus faible nombre de liens connectant les nœuds, en moyenne. Le coefficient de regroupement n'est pas significativement différent entre les patients atteints du SGT et les témoins et ce, quel que soit le circuit.

Nous avons contrôlé l'impact de la prise de neuroleptiques en comparant les groupes de sujets traités ou non, et aucune différence significative entre ces deux groupes n'a été mise en évidence quels que soient la métrique et le circuit. Pour cela, les métriques ont été calculées individuellement et des tests statistiques (de Student) ont été réalisés entre ces deux groupes de patients. Une tendance est néanmoins visible, qui est que les sujets sans traitement neuroleptique présentent une plus grande différence avec les témoins que les patients traités et ce, quels que soient la métrique et le circuit.

Pour finir, une comparaison de genre a été réalisée entre les hommes et les femmes pour les métriques de « petit-monde » et aucune différence significative n'est à noter.

5.2.2.4 Relations entre les paramètres fonctionnels des circuits et les scores cliniques

Afin de lier les anormalités des paramètres fonctionnels des différents circuits cortico-sous-corticaux à la sévérité des tics du SGT, nous avons corrélié les scores de tics du YGTSS avec les métriques qui étaient significativement différentes entre témoins et patients (voir tableau 5.5). Le score de YGTSS était positivement corrélié avec les valeurs de force de connexion (s) pour chacun des 3 circuits, avec la métrique de nombre de liens connectés (k) pour les circuits associatif et limbique, et avec la métrique d'efficacité locale (El) pour le circuit associatif. De plus, le score YGTSS était corrélié négativement avec les métriques de longueur de chemin caractéristique (L) pour les circuits associatif et limbique.

5.2.2.5 Contribution de nœuds à la sévérité des symptômes cliniques

L'ensemble des régions jouant un rôle important dans la sévérité des symptômes sont répertoriées dans le tableau 5.6 et la figure 5.4. La sévérité des tics, mesurée par le score YGTSS, serait corrélée avec des régions réparties au sein des trois circuits, associatif, limbique et sensorimoteur.

La présence de tics complexes est objectivée lorsque le score de complexité totale du YGTSS est supérieur ou égal à 4, et c'est le cas pour 23 patients dans l'étude. Ce

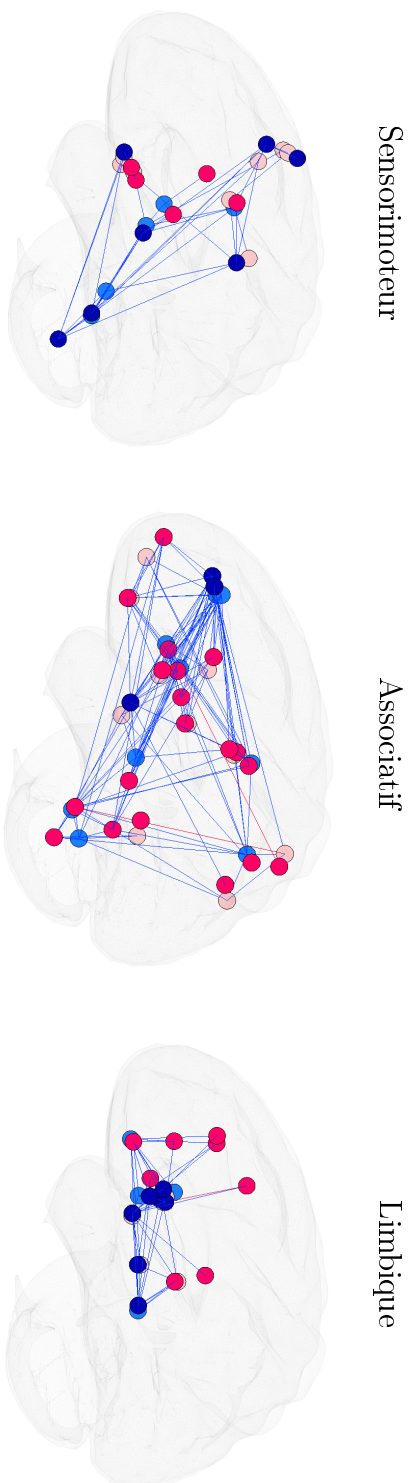


FIGURE 5.3 – Différences entre témoins et patients atteints du SGT pour la métrique de force de connexion (s) et de connectivité entre les nœuds au sein des trois circuits cortico-sous-corticaux, de gauche à droite : le circuit sensorimoteur, le circuit associatif et le circuit limbique. Les disques représentent les nœuds des circuits avec une couleur des nœuds représentant les valeurs de la métrique s : les disques bleus représentent une valeur significativement plus élevée chez les patients que chez les témoins, et le rose indique qu'il n'y a pas de différence significative entre témoins et patients. Les disques plus foncés représentent les nœuds de l'hémisphère droit et les disques les plus clairs, ceux de l'hémisphère gauche. Les lignes reliant les nœuds représentent les valeurs de connectivité entre ces nœuds : en bleu lorsque les patients ont une plus forte connectivité entre deux nœuds que les témoins et en rouge, l'inverse. On peut noter que tous ces résultats ont été corrigés pour les comparaisons multiples avec la méthode FDR, et seules les valeurs avec $p < 0,05$ sont présentées ici.

Métrique	Valeurs de métriques		YGTSS chez les patients	
	Patients SGT	Témoins	Valeur de p	Corrélation
Circuit sensorimoteur				
k	8,214 $\pm$ 3,071	6,704 $\pm$ 2,534	0,030	0,319
s	2,067 $\pm$ 1,033	1,528 $\pm$ 0,711	0,017	0,345
El	0,616 $\pm$ 0,169	0,542 $\pm$ 0,182	0,073	0,284
C	0,476 $\pm$ 0,138	0,424 $\pm$ 0,146	0,1	0,241
L	1,757 $\pm$ 0,304	1,915 $\pm$ 0,315	0,032	-0,296
Circuit associatif				
k	14,801 $\pm$ 5,355	12,236 $\pm$ 4,594	0,026	0,315
s	3,627 $\pm$ 1,672	2,770 $\pm$ 1,287	0,016	0,332
El	0,680 $\pm$ 0,130	0,618 $\pm$ 0,150	0,043	0,230
C	0,495 $\pm$ 0,125	0,450 $\pm$ 0,138	0,1	0,182
L	1,687 $\pm$ 0,223	1,810 $\pm$ 0,251	0,018	-0,297
Circuit limbique				
k	9,772 $\pm$ 3,641	7,996 $\pm$ 2,425	0,023	0,422
s	2,631 $\pm$ 1,422	1,931 $\pm$ 0,702	0,017	0,437
El	0,697 $\pm$ 0,149	0,651 $\pm$ 0,138	0,1	0,355
C	0,543 $\pm$ 0,150	0,499 $\pm$ 0,111	0,1	0,397
L	1,592 $\pm$ 0,241	1,727 $\pm$ 0,217	0,015	-0,393

TABLEAU 5.5 – Valeurs des métriques de petit-monde chez les patients atteints du SGT et chez les témoins. Dans le cas des corrélations entre les scores cliniques (YGTSS) et des métriques, les valeurs de p sont celles corrigées par FDR.

TABLEAU 5.6 – Contribution des régions dans la sévérité des scores cliniques chez les patients atteints du SGT. Les régions peuvent être dans l'hémisphère droit (D), l'hémisphère gauche (G), ou être bilatérales. Légende : OFM : orbitofrontal médian, LM : ligne médiane, DP : dorsal postérieur, MD : médiodorsal.

Région	Hémisphère	Métrique	Valeur de p	Corrélation
YGTSS / 50				
Circuit sensorimoteur				
BA 6	G	El	0,009	positive
BA 4	G	El	0,015	négative
Cervelet (lobule 3)	D	El	0,009	positive
	D	s	0,001	positive
Circuit associatif				
BA 21	G	k	0,008	négative
BA 31	G	k	0,001	positive
	G	s	0,002	positive
BA 40	D	s	0,040	négative
Caudé antérieur	G	k	0,0004	positive
	G	s	0,0005	positive
Thalamus MD	D	s	0,027	négative
Circuit limbique				
BA 32	G	k	0,0004	positive
Thalamus LM	Bilatéral	s	0,023	négative
Pallidum antérieur	G	s	0,0001	positive
Score de complexité du YGTSS				
Circuit sensorimoteur				
Insulaire postérieure	G	s	0,02	négative
Putamen DP	G	El	0,01	négative
Circuit associatif				
BA 31	G	k	0,046	positive
BA 40	D	s	0,028	négative
Y-BOCS / 40				
Circuit associatif				
BA 44	D	El	0,008	positive
BA 45	D	El	0,0008	négative
Circuit limbique				
Cortex OFM	D	k	0,020	positive
	D	s	0,014	positive

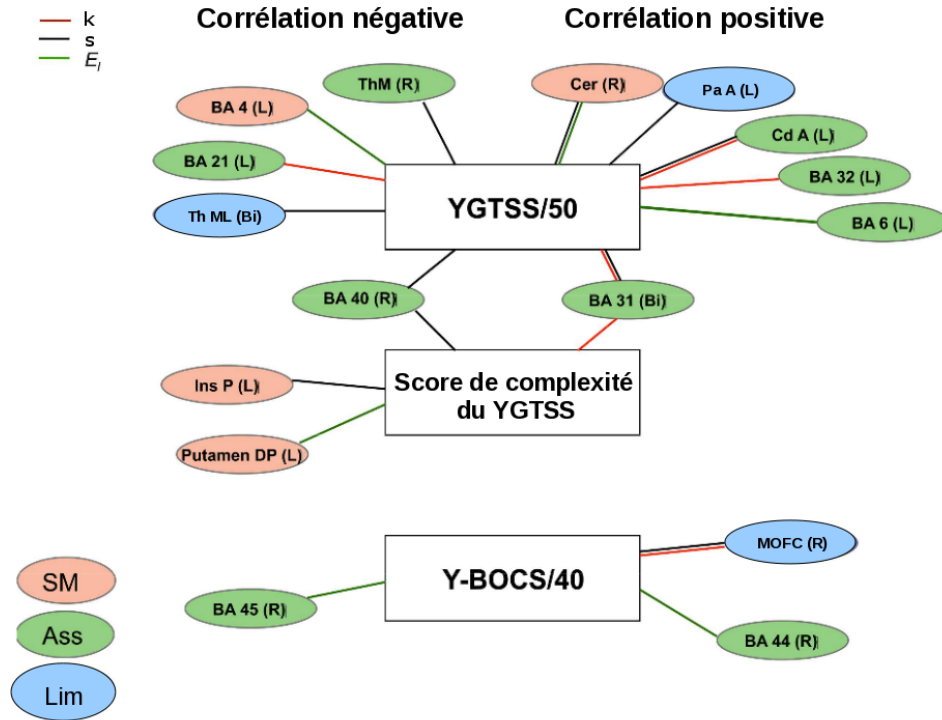


FIGURE 5.4 – Contribution des régions dans la sévérité des scores cliniques chez les patients atteints du SGT. Les régions peuvent être dans l'hémisphère droit (R), l'hémisphère gauche (L), ou être bilatérales (Bi). Légende : MOFC : cortex orbitofrontal médian, Pa A : pallidum antérieur, Cd : Noyau caudé, LM : ligne médiane, DP : dorsal postérieur, ThM : thalamus médio-dorsal, Ins P : insula postérieure, Cer : cervelet. Les liens de couleur rouge sont utilisés en cas de corrélation avec la métrique k , la couleur noire pour la corrélation avec la métrique s et la couleur verte pour la corrélation avec la métrique E_l . Les bulles roses représentent les régions sensorimotrices, les bulles vertes, les régions associatives et les bulles bleues les régions limbiques.

score était corrélé avec des scores de métriques pour des régions au sein des circuits sensorimoteur et associatif.

Chez les patients présentant des TOC associés ($Y\text{-BOCS} > 0$, pour 22 sujets), le score de $Y\text{-BOCS}$ était corrélé avec des valeurs de métriques pour des régions limbiques et associatives.

5.2.3 Discussion

Les métriques issues de la théorie des graphes calculées sur les données d'IRMf au repos ont permis de mettre en lumière une intégration renforcée ainsi qu'une réorganisation fonctionnelle globale des circuits cortico-sous-corticaux chez les patients atteints du SGT, par rapport aux témoins. Chez les patients, la topologie des trois circuits fonctionnels a été caractérisée par des longueurs de chemins plus faibles et des forces de connexions plus élevées, ainsi qu'une absence de régions pivots. Chez les patients, les circuits associatif et limbique présentent un plus grand nombre de connexions que chez les témoins et le circuit limbique a une efficacité locale de transfert d'information plus forte. L'analyse de régression « stepwise » montre que les métriques de graphes significativement différentes entre témoins et SGT sont corrélées avec la sévérité des tics pour des nœuds spécifiques dans chacun des trois circuits, et que la sévérité des tics complexes est corrélée avec des valeurs de métriques au sein de régions sensorimotrices et associatives. La présence de TOC mesurée par le score de $Y\text{-BOCS}$ a été corrélée à des valeurs de métriques anormales dans des nœuds spécifiques des circuits fonctionnels associatif et limbique.

D'un point de vue méthodologique maintenant, certains points peuvent être discutés. Le choix des régions utilisées afin de caractériser les différences fonctionnelles entre une population de patients atteints du SGT et des sujets sains, est un premier point à discuter. En effet, dans la majorité des études utilisant les métriques de « petit-monde », l'atlas AAL [Tzourio-Mazoyer *et al.* 2002] a permis de séparer le cerveau en 90 régions (45 par hémisphère) (par exemple, [Meunier *et al.* 2009, van den Heuvel *et al.* 2009a]). Ces régions regroupent toutes les parties de substance grise du cerveau. Cependant, ces régions sont définies anatomiquement et une région anatomique peut comporter des régions fonctionnelles distinctes. Une idée aurait été alors de se référer à l'atlas de Brodmann [Brodmann 1909], qui offre une segmentation fonctionnelle du cerveau, néanmoins, la taille des régions peut également être importante. Dans une étude précédente, [Fair *et al.* 2009] avaient extrait 39 régions dont ils ont montré qu'elles jouaient un rôle dans le contrôle des tâches chez les enfants et les adolescents, pour ensuite étudier les décours temporels moyens de ces régions en IRMf au repos. Nous avons

développé une méthode robuste d'identification des réseaux fonctionnels au repos, présentée au chapitre 3. Ces régions jouant un rôle fonctionnel privilégié servent de ROI dans notre cas.

Un autre point concerne la séparation des régions en trois circuits fonctionnels, associatif, limbique et sensorimoteur. Elle aurait pu être réalisée grâce à l'atlas de Brodmann, et ne nécessitait donc pas de sélection de pics fonctionnels. Cependant, les régions auraient pu regrouper plusieurs fonctions, et nous souhaitons une séparation fine des fonctions. Une autre façon de choisir les régions aurait pu être la littérature concernant les études réalisées chez le primate non humain (voir section 1.1.2.2), qui permettent de segmenter le cerveau en un ensemble de régions associatives, limbiques et sensorimotrices. Cependant, à ce jour, nous ne connaissons pas de transformation précise entre les cerveaux du primate humain et non humain. De plus, cette littérature n'apporte pas d'information quant au lien entre ces régions et les systèmes neurocognitifs chez l'Homme. Notre démarche de sélection des trois circuits est donc la plus directe si l'on souhaite étudier les régions les plus impliquées au sein des réseaux fonctionnels au repos.

Pour ce qui est du choix des métriques étudiées, il aurait pu être intéressant de se pencher sur les aspects de modularité inter- et intra-circuits. Pour rappel, un module est un ensemble de nœuds qui communiquent principalement entre eux, et moins avec les nœuds en dehors de ce module. Il est possible de les identifier grâce à la métrique Q (chapitre 2, formule (2.16)) pour un ensemble de sujets et un même ensemble de nœuds. Nous avons donc étudié les modules chez les témoins et chez les patients atteints du SGT séparément sur les 91 ROI. Nous avons alors détecté quatre modules chez les témoins et deux chez les patients.

D'autres métriques ont également été testées, comme l'« assortativité » (« assortativity ») [Newman 2002], qui mesure la résilience d'un réseau. Il s'agit du coefficient de corrélation entre le degré de tous les nœuds d'un réseau et les deux extrémités d'un lien. Lorsque cette valeur est positive, cela signifie que le réseau en question est susceptible d'avoir des régions pivots fortement interconnectées et, donc, résistantes aux attaques. D'autre part, les réseaux ayant un coefficient d'assortativité négatif sont susceptibles d'avoir des pivots largement distribués (peu interconnectés) et, donc, vulnérables aux attaques [Meunier *et al.* 2009]. Au sein des trois circuits, nous avons calculé ce coefficient chez les témoins et les patients atteints du SGT. Les circuits associatif et limbique présentaient des valeurs positives pour les deux populations, alors que le circuit sensorimoteur présentait une valeur négative dans les deux cas. Il en découlerait que les circuits associatif et limbique résisteraient mieux aux attaques et aux changements que le circuit sensorimoteur, très sensible

aux attaques. Ce constat peut être mis en parallèle avec les études électrophysiologiques chez le primate non humain. En effet, lors de stimulations électriques de régions motrices, une faible décharge ($200\ \mu\text{A}$) de courte durée (100 ms) permet une réponse quasiment immédiate du primate, mais cette réponse sera courte. Si l'on souhaite faire réagir des régions associatives ou limbiques, la décharge devra être plus forte ($400\ \mu\text{A}$) et plus longue (700 ms) et le primate, une fois stimulé, répondra de manière prolongée. Pour plus de précisions quant à l'électrophysiologie, se reporter à [Worbe 2010] par exemple.

5.3 Caractérisation anatomique des boucles cortico-sous-corticales

L'objectif de cette section est de caractériser les boucles cortico-sous-corticales d'un point de vue anatomique, et de comparer ces boucles obtenues chez des sujets sains avec celles obtenues chez des patients atteints du SGT. Pour cela, deux types d'approches sont proposées. La première (section 5.3.1.1) propose de considérer les mêmes 91 régions que lors de l'étude fonctionnelle des réseaux cortico-sous-corticaux chez des patients atteints du SGT. Dans un second temps (section 5.3.1.2), nous considérons les réseaux cortico-sous-corticaux obtenus sur le jeu de données 1 et comparons les indices de connectivité anatomique entre sujets sains et patients atteints du SGT.

5.3.1 Méthodes

5.3.1.1 Sur l'ensemble des 91 régions prédéfinies en IRMf au repos

Nous avons choisi de considérer à nouveau les 91 régions définies fonctionnellement dans la section précédente, que nous utilisons ici comme ROI sur les données de diffusion. Les 91 régions issues de l'espace du MNI sont transformées vers chaque espace de diffusion individuel des sujets (témoins et patients atteints du SGT). Ensuite, une tractographie probabiliste dont les paramètres étaient 5 000 échantillons, et pas de contrainte de FA, a été réalisée entre toutes les régions [Behrens *et al.* 2003b, Behrens *et al.* 2007]. On obtient alors, pour chaque sujet, une matrice 91×91 contenant les valeurs de probabilités de connexions anatomiques entre chaque paire de régions.

Ensuite, une fois les matrices individuelles de connectivité anatomique obtenues, et non seuillées, plusieurs calculs ont été réalisés, en considérant les régions associatives, limbiques et sensorimotrices séparément.

5.3. Caractérisation anatomique des boucles cortico-sous-corticales 159

Premièrement, les connectivités anatomiques moyennes ont été calculées entre les régions sous-corticales, au sein des régions corticales et entre les régions corticales et sous-corticales et ce, pour chaque sujet et chaque réseau associatif, limbique et sensorimoteur. Cela donne une valeur moyenne de connectivité anatomique pour les régions corticales, une pour les régions sous-corticales et une valeur qui caractérise les échanges cortico-sous-corticaux, pour chaque sujet et chaque réseau. Ensuite, des tests de Student ont été réalisés afin de comparer les valeurs obtenues chez les témoins avec celles obtenues chez les patients atteints du SGT.

Nous avons également testé s'il y avait des différences significatives entre témoins et patients si l'on considère les 91 régions sans distinction de réseau. Nous avons alors calculé les moyennes de connectivité anatomique pour les régions corticales entre elles, pour les régions sous-corticales entre elles et pour les échanges entre les régions corticales et sous-corticales, pour chaque sujet. Des test de Student ont alors permis de comparer les sujets sains et les patients atteints du SGT.

Deuxièmement, nous voulions obtenir une information non plus générale sur l'ensemble des régions corticales, ou sous-corticales, mais à l'échelle même de chaque région. Pour cela, les matrices de connectivité anatomiques individuelles ont été considérées directement. Pour chaque région a reliée anatomiquement à une région b par une valeur v contenue dans la matrice, nous avons comparé l'ensemble des valeurs obtenues chez les témoins avec l'ensemble des valeurs obtenues chez les patients atteints du SGT, avec un test de Student. Ce test a été réalisé pour tout ensemble de régions (a, b) de la matrice de connectivité anatomique et ce, pour les circuits associatif, limbique et sensorimoteur séparément.

5.3.1.2 Étude anatomique des réseaux cortico-sous-corticaux obtenus sur le jeu de données 1

Nous avons décidé de réutiliser les réseaux cortico-sous-corticaux définis sur le jeu de données 1 et présentés au chapitre 3, figures 3.6 et 3.7. Les régions fonctionnelles ont été transformées dans l'espace individuel de diffusion de chacun des sujets, témoins et patients de l'étude SGT. Le but de cette étape est de savoir si les liens anatomiques entre les régions des réseaux fonctionnels cortico-sous-corticaux sont différents chez les témoins et chez les patients atteints du SGT. Nous avons alors effectué une tractographie probabiliste entre toutes les régions de chacun des réseaux cortico-sous-corticaux, pour chacun des sujets. Nous avons obtenu, de la même manière que précédemment, des matrices de connectivité anatomique individuelles contenant les probabilités de connexion anatomique entre les régions.

Nous avons alors moyenné les connectivités anatomiques entre les régions cor-

torales, entre les régions sous-corticales et celles qui lient les régions corticales et sous-corticales, pour chaque sujet et chaque réseau. Nous avons comparé ces valeurs moyennes de connectivité anatomique entre les sujets sains et les patients atteints du SGT, pour chacun des réseaux cortico-sous-corticaux.

5.3.2 Résultats

5.3.2.1 Sur l'ensemble des 91 régions prédéfinies en IRMf au repos

Nous avons comparé les valeurs de connectivité anatomique moyennes entre les patients et les témoins et ce, pour les régions corticales, sous-corticales et entre le cortex et les structures sous-corticales. Aucun test ne s'est avéré significatif, pour aucun des circuits associatif, limbique ou sensorimoteur, ni lorsque l'on considère les 91 régions ensemble.

Ensuite, une analyse région à région a été réalisée et ce, pour chacun des circuits associatif, limbique et sensorimoteur. La figure 5.5 présente les liens entre les régions significativement différents en termes de connectivité anatomique, pour chacun des circuits, entre les témoins et les patients atteints du SGT.

On peut noter par exemple que si l'on considère les liens entre les régions corticales et sous-corticales plus connectées chez les patients que chez les témoins, on trouve pour le réseau sensorimoteur le liens entre le pallidum sensorimoteur et l'aire corticale S2, et entre le putamen sensorimoteur et l'aire BA6 ventrale. Si l'on considère le réseau associatif, les liens anatomiques entre le thalamus ventral antérieur et l'aire BA32 sont plus élevés chez les patients que chez les témoins, de même si l'on considère les liens entre le putamen associatif et le cervelet. Pour le circuit limbique, on relève des liens anatomiques plus élevés chez les patients que chez les témoins entre les régions du striatum ventral et l'aire BA25, et aussi entre le pallidum limbique et le pôle temporal.

5.3.2.2 Étude anatomique des réseaux cortico-sous-corticaux obtenus sur le jeu de données 1

Nous avons testé si les valeurs de connectivités étaient différentes entre les témoins et les patients atteints du SGT et ce, pour chacun des réseaux fonctionnels cortico-sous-corticaux. La figure 5.6 présente les valeurs moyennes de connectivité anatomique entre témoins (en bleu) et patients (en rouge). Aucune différence significative n'a été relevée.

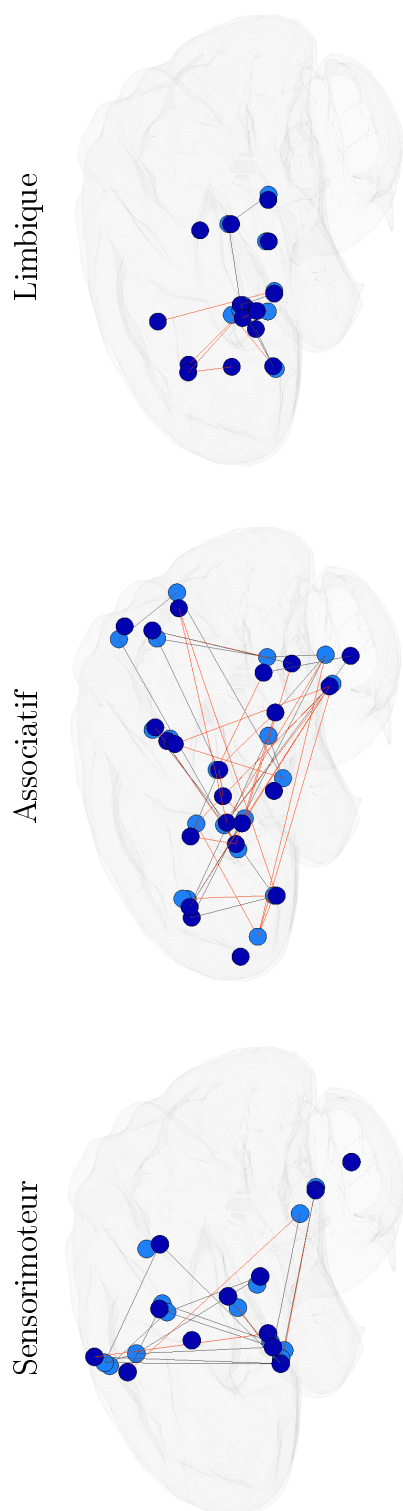


FIGURE 5.5 – Différences de connectivité anatomique entre témoins et patients atteints du SGT. Les disques représentent les nœuds des circuits. Les disques plus foncés représentent les nœuds de l'hémisphère droit et les disques les plus clairs, ceux de l'hémisphère gauche. Les lignes reliant les nœuds représentent les valeurs de connectivité anatomique entre ces nœuds : en rouge lorsque les patients ont une plus forte connectivité entre deux nœuds que les témoins et en gris, l'inverse. Seules les valeurs avec $p < 0,05$ sont présentées ici.

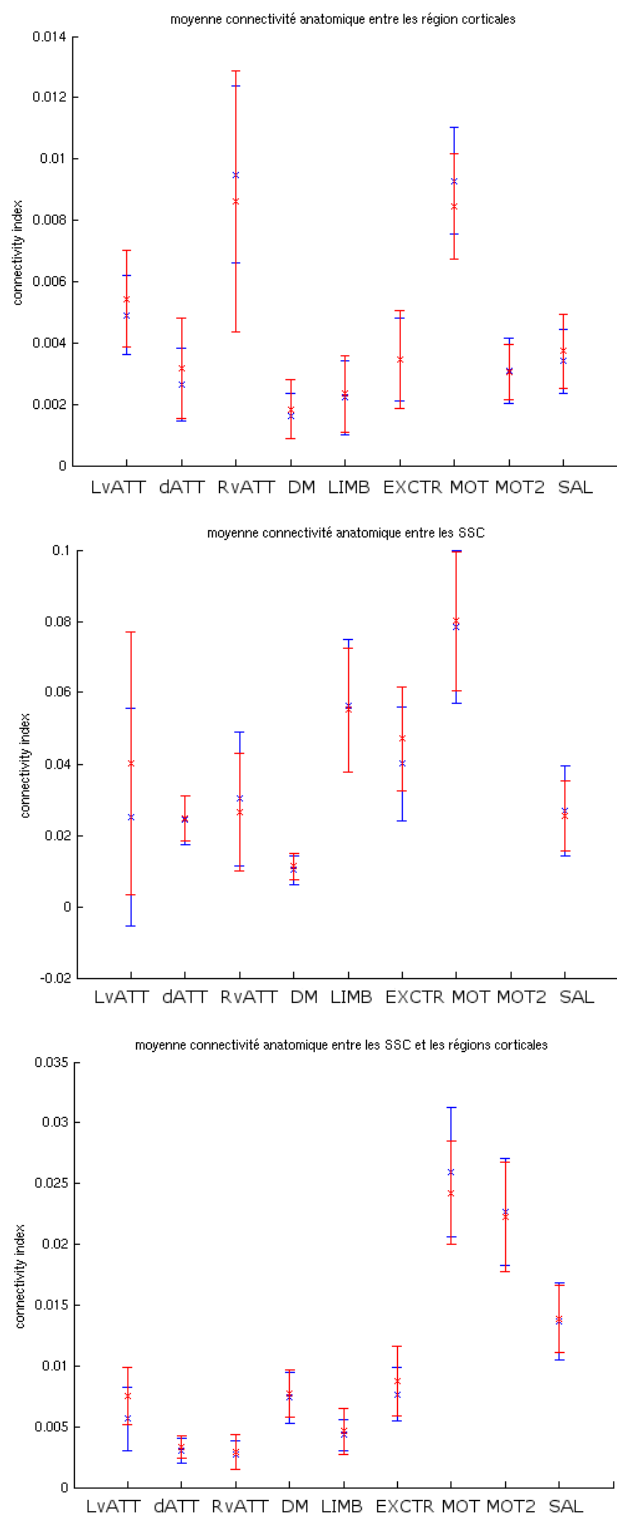


FIGURE 5.6 — Réseaux cortico-sous-corticaux d'un point de vue anatomique. En haut : les connectivités cortico-corticales, au milieu : les connectivités sous-cortico-sous-corticales, en bas : les connectivités cortico-sous-corticales. En abscisse sont représentés les réseaux étudiés. En bleu sont représentées les valeurs des témoins et, en rouge, les valeurs des patients atteints du SGT.

5.3.3 Discussion

Tout comme pour la connectivité fonctionnelle, on observe des différences de connectivité anatomique entre témoins et patients atteints du SGT. Certaines régions, comme le pallidum sensorimoteur et l'aire BA6 ventrale, le noyau caudé associatif et l'aire BA5, ou le pallidum limbique et le cortex orbitofrontal, sont plus connectées anatomiquement chez les témoins que chez les patients. Nous avons également mis en évidence que certains liens anatomiques sont plus élevés chez les patients que chez les témoins entre des régions sous-corticales et des régions corticales, comme le putamen associatif et l'aire 19/39 du cortex, le pallidum sensorimoteur et l'aire S2, le pallidum limbique et l'aire BA25. Les régions que nous avons identifiées comme ayant une connectivité anatomique différente entre les témoins et les patients doivent être analysées plus précisément. En effet, nous ne présentons ici que les résultats bruts et une analyse par un expert du SGT serait très intéressante.

De plus, de petites différences de connectivité anatomique entre des régions corticales et sous-corticales peuvent impliquer des symptômes divers et, dans ce cas précis, au moins des tics moteurs et/ou vocaux. Il serait intéressant de voir si les anomalies anatomiques détectées entre les témoins et les patients atteints du SGT peuvent expliquer certains symptômes, voire l'hétérogénéité des symptômes. Nous aurions alors pu, tout comme pour la connectivité fonctionnelle, calculer des corrélations entre des valeurs de connectivité anatomique entre les régions dont les connectivités anatomiques sont significativement différentes entre témoins et patients, et les scores cliniques des patients atteints du SGT (par exemple, les scores de sévérité YGTSS/50 de la pathologie). D'un point de vue clinique, cela permettrait en cas de corrélation significative d'émettre des hypothèses concernant la persistance des symptômes à l'âge adulte.

Alors que des différences de connectivité anatomique région à région sont détectées entre témoins et patients atteints du SGT, lorsque l'on considère les réseaux dans leur ensemble, aucune différence significative n'est trouvée. Cela suggère que les patients ne présentent pas de hausse ou de baisse globale de la connectivité anatomique par rapport aux témoins.

Il aurait été intéressant de continuer ce travail de connectivité anatomique en analysant la topologie des réseaux au moyen des mesures de la théorie des graphes. Cela n'a pu être fait par manque de temps, mais cela pourrait être une suite quasi immédiate de ce travail.

Une perspective intéressante serait de comparer les régions obtenues en connectivité anatomique à celles obtenues en connectivité fonctionnelle, lorsque l'on compare des sujets sains et des patients. Dans [Worbe* *et al.* 2012], nous avons mis en évi-

dence que chez les adultes atteints du SGT, les connexions fonctionnelles étaient plus fortes que chez les témoins dans les trois circuits cortico-sous-corticaux, incluant le noyau caudé et le putamen pour les circuits associatif et limbique, et le pallidum pour le circuit sensorimoteur. Par exemple, nous avons montré que la connectivité anatomique entre le pallidum sensorimoteur et l'aire corticale S2 était plus forte chez les patients atteints du SGT que chez les témoins. D'autre part, nous avons montré que les connexions anatomiques entre le putamen associatif et le cervelet étaient plus élevées chez les patients que chez les témoins, de même entre le striatum ventral (limbique) et l'aire BA25. Nous trouvons donc que le pallidum sensorimoteur, le putamen associatif et le striatum ventral limbique présentent une connectivité anatomique et fonctionnelle plus importante chez les patients atteints du SGT que chez les sujets sains. Cette cohérence mérite d'être analysée plus en détails par un expert du SGT, mais au vu de ces résultats, nous pouvons supposer que l'anatomie supporte la fonction chez les patients atteints du SGT. Dans une analyse plus approfondie, le fait d'obtenir les mêmes liens d'un point de vue anatomique et fonctionnel confirmerait que l'anatomie supporte la fonction. À l'inverse, des liens différents pourraient être à la base d'une discussion sur la pertinence des relations entre la connectivité anatomique et la connectivité fonctionnelle.

Conclusion

La problématique à laquelle nous avons tenté de répondre tout au long de ce manuscrit était l'étude des boucles cortico-sous-corticales chez le sujet adulte humain, de manière non invasive. Il est prouvé chez le primate non humain que ces boucles sont à l'origine de mouvement et de la cognition, entre autres. De plus, lorsque ces boucles sont lésées, elles peuvent provoquer des troubles moteurs ou du comportement. C'est ce qui se produit dans le cas du syndrome de Gilles de la Tourette. Afin de mieux comprendre les mécanismes de cette pathologie, il est alors essentiel de pouvoir identifier les boucles cortico-sous-corticales chez l'Homme.

L'IRMf au repos permet d'étudier l'activité intrinsèque du cerveau humain et ce, de manière non invasive. Des méthodes mathématiques d'identification de réseaux fonctionnels ont vu le jour ces dernières années. Nous nous sommes intéressés principalement à l'analyse en composantes indépendantes spatiales (ACIs). Malheureusement, seules les composantes corticales des réseaux fonctionnels identifiés en IRMf au repos sont extraites avec l'ACIs classique. Les composantes sous-corticales associées ne sont que très rarement rapportées dans la littérature, ou ne le sont pas de manière reproductible, d'une étude de groupe à une autre.

Nous avons alors mis au point une méthode d'identification des réseaux cortico-sous-corticaux (chapitre 3) combinant une ACIs, réalisée sur les régions corticales, avec un modèle linéaire général couplé à une analyse bootstrap, réalisé sur les structures sous-corticales. Le but de cette méthode était d'extraire une information corticale reconnue dans la littérature afin de guider l'étude sous-corticale. Nous avons fait l'hypothèse que les décours temporels issus de l'information corticale étaient similaires à ceux des structures sous-corticales associées, pour chacun des réseaux identifiés sur les régions corticales. Cela nous apporte un ensemble de réseaux fonctionnels dont les régions sous-corticales identifiées sont associées aux régions corticales.

La méthode proposée a été testée sur deux jeux de données d'IRMf au repos (chapitres 3 et 4) et les résultats étaient similaires d'un jeu de données à l'autre. Cette étape a permis de valider la reproductibilité de la méthode. Ensuite, un atlas immunohistochimique [Yelnik *et al.* 2007] a été utilisé dans le but de déterminer de manière précise quels étaient les territoires fonctionnels des différentes structures sous-corticales qui caractérisaient chacun des réseaux fonctionnels. Les territoires fonctionnels sont le territoire associatif, le territoire limbique et le territoire sensorimoteur. Cet atlas a permis de donner une information concernant le rôle fonctionnel

que jouent les différents réseaux fonctionnels. De plus, cette étape a permis de montrer que les réseaux fonctionnels ne sont pas impliqués dans une fonction unique, mais font plutôt partie d'un processus ayant deux fonctions, soit co-dominantes, soit avec une fonction prédominante. Cette constatation paraît logique au vu de la littérature, car les limites entre les territoires fonctionnels ne sont pas strictes, mais floues, et de nombreux échanges ont été montrés entre les régions associatives et sensorimotrices d'une part, et entre les régions associatives et limbiques d'autre part. Les réseaux fonctionnels communiquent entre eux. L'atlas est donc l'élément qui a permis de déterminer les fonctions relatives aux différents réseaux cortico-sous-corticaux.

Une fois la méthode d'identification des réseaux cortico-sous-corticaux présentée, validée et les territoires sous-corticaux déterminés, nous avons voulu apporter un volet anatomique à l'étude des boucles (chapitre 4). Plus précisément, l'analyse anatomique n'a de sens ici que pour montrer que l'anatomie sert de support à la fonction, dans le cas des boucles cortico-sous-corticales identifiées chez des sujets sains adultes. La probabilité de connexion anatomique entre les régions identifiées fonctionnellement nous a permis de montrer d'une autre manière que les régions sous-corticales étaient bien associées anatomiquement aux régions corticales au sein d'un même réseau fonctionnel.

Les boucles cortico-sous-corticales ont été identifiées puis validées chez l'Homme adulte, mais qu'en est-il lorsque ces boucles sont lésées? Nous nous sommes alors penchés au chapitre 5 sur l'étude du syndrome de Gilles de la Tourette (SGT). Au cours de cette étude, nous nous sommes intéressés à la caractérisation des boucles, chez des sujets sains et chez des patients adultes atteints du SGT. Une première caractérisation fonctionnelle, grâce à la théorie des graphes, a mis en lumière une certaine réorganisation des échanges entre les régions au sein des boucles associative, limbique et sensorimotrice, chez les patients par rapport aux sujets sains. Ce résultat conforte l'hypothèse de départ qui était que les boucles sont lésées chez les patients atteints du SGT. Ce travail ne permet pas d'application thérapeutique directe dans le traitement des patients atteints du SGT. Cependant, le SGT est une maladie dont le mécanisme et la physiopathologie sont aujourd'hui encore peu connus. L'étude fonctionnelle permet de montrer que le développement et la maturation des boucles cortico-sous-corticales du cerveau chez des patients adultes sont plus lents que chez des sujets sains. Cela apporte alors une indication sur la maturation du cerveau globale chez les patients adultes atteints du SGT. Ensuite, une caractérisation anatomique des boucles cortico-sous-corticales a été réalisée en considérant les mêmes régions d'intérêt que dans l'étude fonctionnelle.

L'étude anatomique a été effectuée grâce au calcul des probabilités de connexion anatomique entre les régions considérées. Nous avons mis en évidence le fait que l'anatomie supporte la fonction au sein des boucles cortico-sous-corticales et que, de manière globale, aucune différence significative avec les témoins n'a été trouvée en termes de connexion anatomique. Des régions précises ont cependant été mises en évidence, qui communiquent de manière différente chez les patients atteints du SGT et chez les sujets sains de l'étude entre des régions corticales et sous-corticales. Cela implique que les boucles cortico-sous-corticales dysfonctionnent tant du point de vue anatomique que fonctionnel chez les patients atteints du SGT.

Ces outils méthodologiques peuvent s'inscrire dans plusieurs perspectives de travail. Tout d'abord, il serait très intéressant de tester la méthode d'identification des réseaux cortico-sous-corticaux sur une large base de données, comme celle proposée par B. Biswal [Biswal *et al.* 2010], ou « functional connectome ». Ensuite, une idée serait de voir s'il est possible d'identifier les boucles cortico-sous-corticales à l'aide de la méthode proposée dans la thèse, sur des images d'IRMf au repos acquises sur une IRM à 7T. En effet, la résolution spatiale est bien meilleure sur ce type de machine que sur une IRM à 3T. Une meilleure précision des résultats sous-corticaux est attendue.

Les régions d'intérêt de l'étude du SGT ont été choisies sur une population de sujets sains adultes et représentent les principaux pics fonctionnels obtenus en IRMf au repos. Ces régions, corticales, sous-corticales et du cervelet, classées suivant leur fonction, peuvent être utilisées afin de caractériser d'autres pathologies, qu'elles soient ou non connues comme présentant des dysfonctionnements au sein des boucles cortico-sous-corticales. Elles peuvent servir de référence, au même titre que des atlas de type AAL ou de Brodmann.

Enfin, dans les analyses présentées dans ce manuscrit, la connectivité anatomique est utilisée de manière indépendante de la connectivité fonctionnelle. De précédents travaux au sein de l'équipe [Messé 2010] ont couplé ces deux types de connectivité afin d'obtenir une information de connectivité globale. Ce type d'approche peut être une suite intéressante dans l'étude des boucles cortico-sous-corticales.

Rappels de neuroanatomie

A.1 Le cerveau

Le cerveau est composé de plus de 100 milliards de cellules nerveuses. Le cortex cérébral, qui constitue la surface des hémisphères cérébraux, est divisé en 6 lobes par des scissures ou fissures. La fissure centrale sépare le lobe frontal (en avant) du lobe pariétal. Le lobe temporal se situe sous la fissure sylvienne, qui le sépare en avant du lobe frontal et au-dessus du lobe pariétal. Le lobe occipital est quant à lui situé dans la partie la plus postérieure du cortex, derrière le lobe pariétal. Le lobe de l'Insula est masqué dans le fond de la fissure sylvienne et le lobe limbique est quant à lui localisé le long de la zone médiale du cortex, en profondeur de la paroi interhémisphérique, voir la figure A.1.

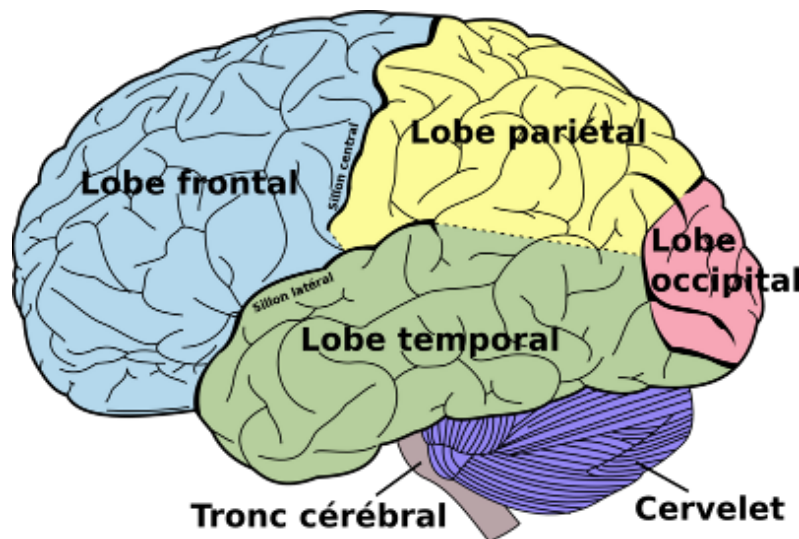


FIGURE A.1 – Le cerveau et ses lobes, en vue sagittale. *Source : www.rvd-psychologue.com*

Plusieurs plans de coupes peuvent être définis afin de faciliter la visualisation du cerveau. Le plan médian est le plan qui sépare le côté droit du côté gauche du corps. Les trois principaux plans sont : le plan axial, qui permet de visualiser les deux

hémisphères en même temps car il les sépare perpendiculairement au plan médian ; le plan sagittal, qui ne permet pas de visualiser les deux hémisphères en même temps et qui est parallèle au plan médian ; et le plan coronal, perpendiculaire aux deux autres, voir la figure A.2.

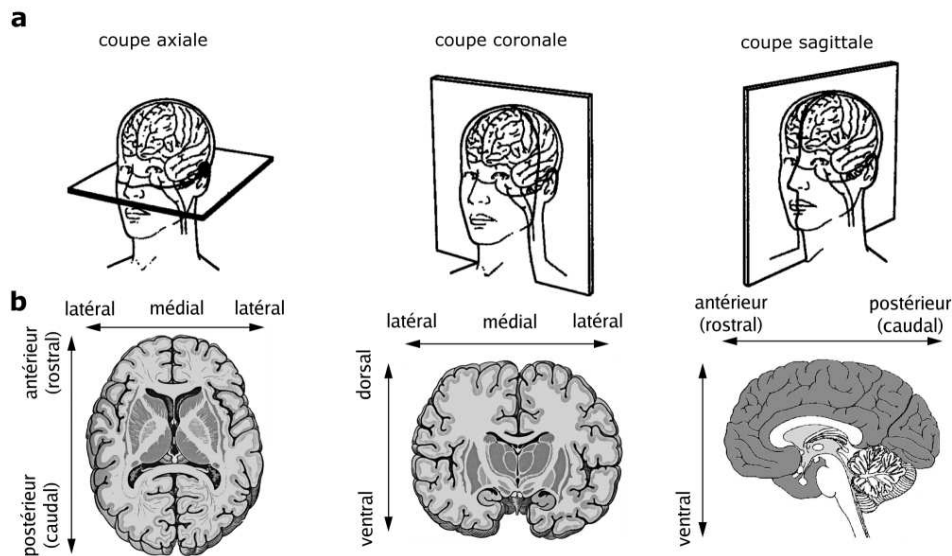


FIGURE A.2 – Représentation des différents axes de vue du cerveau, **a** : plans de coupe conventionnels de neuroanatomie et appellations correspondantes, **b** : exemples de coupes et vocabulaire lié aux axes du plan de coupe. Sources [Kandel et al. 2000] et [Kahle 2002].

Dans les coupes axiale et coronale, les éléments proches du plan médian sont dits médiaux, les éléments qui en sont éloignés sont dits latéraux. Dans les coupes sagittale et coronale, si une structure se situe vers le bas, elle est dite ventrale, sinon, elle est dite dorsale. Dans les plans axial et sagittal, une structure proche du nez sera dite antérieure (ou rostrale) et une structure située à l'arrière du cerveau est dite postérieure (ou caudale).

A.2 Les neurones

Les cellules nerveuses qui composent notre cerveau se divisent en deux catégories : les neurones, qui traitent et transportent l'information nerveuse, et les cellules gliales, qui servent de soutien et apportent aux neurones l'énergie nécessaire au transfert d'information.

Le neurone est l'unité génétique, anatomique, fonctionnelle et trophique du système nerveux. Il est constitué du corps cellulaire, entouré d'une membrane cyto-

plasmique et qui contient le noyau de la cellule, le cytoplasme et des organites intracytoplasmiques comme les mitochondries, de plusieurs dendrites (qui recueillent l'information et la transmettent au corps cellulaire) et d'un axone, dont le rôle principal est d'acheminer l'information provenant du corps cellulaire vers d'autres cellules (autres neurones, cellules musculaires...), un exemple est donné figure A.3. En fonction de l'aspect anatomique du neurone (corps cellulaire, dendrites, axone), on différencie plusieurs catégories de neurones ayant des rôles différents, et que l'on retrouve dans des régions du cerveau spécifiques.

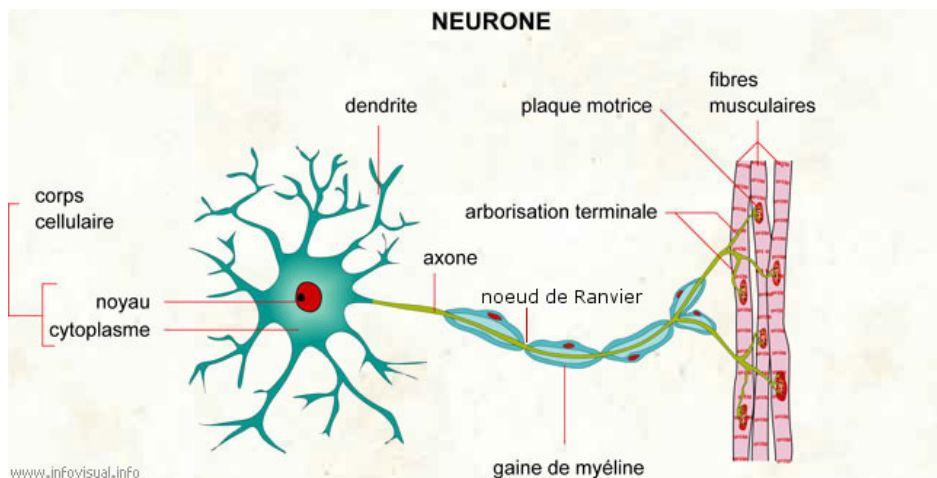


FIGURE A.3 – Composition du neurone, source : http://www.infovisual.info/03/041_fr.html

Pour communiquer entre eux, les neurones possèdent des synapses électriques ou chimiques (ces dernières sont majoritaires et représentent plus de 70% des synapses du système nerveux). Les synapses chimiques transmettent le signal nerveux d'un neurone à un autre en utilisant un neurotransmetteur, qui est émis par le neurone afférent (celui qui fournit l'information), diffuse dans la fente synaptique (entre deux neurones) et se lie au récepteur postsynaptique d'un neurone récepteur.

L'acide gamma-aminobutyrique (GABA) est le principal neurotransmetteur inhibiteur du système nerveux central. On dit qu'un neurone est GABAergique (inhibiteur, et très important dans le contrôle moteur et la vision, entre autres) lorsqu'il utilise le GABA comme neurotransmetteur. On dira qu'un neurone est cholinergique (excitateur, et très important dans la contraction musculaire, l'éveil, l'attention, la colère, l'agression, la sexualité...) lorsqu'il utilise l'acétylcholine comme neurotransmetteur. D'autres neurotransmetteurs sont également répertoriés dans le système nerveux central, comme la dopamine (inhibitrice ou excitatrice suivant le récepteur,

impliquée dans le contrôle du mouvement et de la posture, modulant l'humeur et jouant un rôle central dans le renforcement positif et la dépendance), ou le glutamate (excitateur, et associé à l'apprentissage et la mémoire). Pour de plus amples informations, le site <http://lecerveau.mcgill.ca>, ou le livre [Squire & Kandel 2002] sont de très bonnes revues sur la neuroanatomie.

L’Imagerie par Résonance Magnétique : IRM

L’Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) est une technique non invasive accédant tant à l’anatomie qu’à la fonction cérébrale. Cette technique d’imagerie repose sur le phénomène de Résonance Magnétique Nucléaire (RMN). Nous expliquerons ce phénomène général puis nous nous pencherons sur les approches d’IRM qui permettent de compléter une localisation anatomique indispensable aux diagnostics médicaux. En effet, l’IRM fonctionnelle permet d’imager de manière indirecte mais précise le fonctionnement du cerveau grâce à l’effet BOLD (Blood-Oxygen-Level-Dependent). L’exploration des fibres de la substance blanche se fait quant à elle par l’IRM de diffusion.

B.1 Principe général de l’IRM

La RMN repose sur le fait que les spins nucléaires répondent à une perturbation électromagnétique spécifique. Le corps humain étant composé majoritairement d’eau, dans le cas de l’IRM nous considérons les atomes d’hydrogène, qui sont matérialisés chacun par un spin, le proton du noyau H^+ . On peut alors considérer les propriétés magnétiques locales des tissus, faire varier l’orientation des spins suivant des champs magnétiques choisis, puis former des images correspondant à ces changements.

B.1.1 Origine physique du signal

Les spins nucléaires représentant chaque atome d’hydrogène interagissent entre eux en présence d’un champ magnétique. Cette caractéristique est à la base des résultats obtenus en RMN. Plus précisément, une expérience de RMN se compose de trois phases (voir figure B.1) :

1. on place les spins dans un champ magnétique statique intense $\mathbf{B}_0$: tous les spins ont alors un mouvement de précession autour de $\mathbf{B}_0$ avec une fréquence

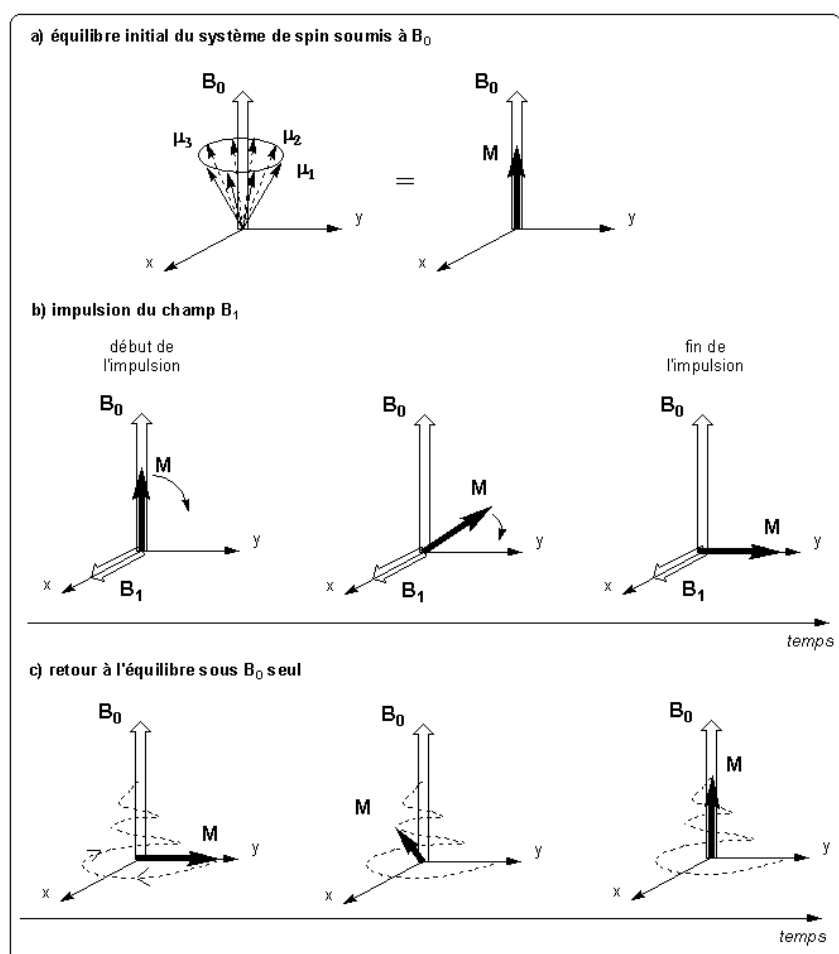
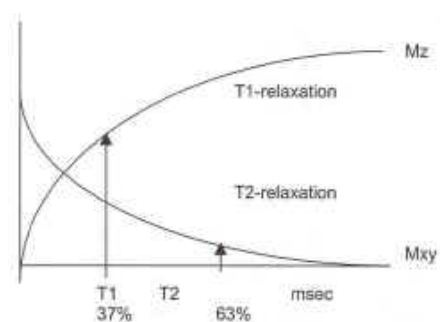
ν_0 , appelée fréquence de Larmor :

$$\nu_0 = \frac{\gamma}{2\pi} \|\mathbf{B}_0\|, \quad (\text{B.1})$$

où γ est le rapport gyromagnétique spécifique de l'atome d'hydrogène. Le système de spins génère alors un champ magnétique total parallèle à $\mathbf{B}_0$, en position dite longitudinale.

2. dans un second temps, on applique au système un deuxième champ $\mathbf{B}_1$ non colinéaire à $\mathbf{B}_0$, oscillant à la fréquence de Larmor, ce qui a pour effet de basculer les spins dans le plan dit transversal. On a alors un basculement des spins d'un angle $\alpha = 90^\circ$ et, donc, absorption résonante des champs magnétiques de radio-fréquence (RF) par les spins nucléaires. Ce phénomène s'appelle la Résonance Magnétique Nucléaire.
3. lors de l'arrêt de l'excitation par RF, la dynamique de retour des spins à l'état d'équilibre crée un courant électrique qui peut être mesuré. La relaxation est le retour à l'état initial des spins.

Le temps de retour à l'équilibre des spins dépend des propriétés locales des tissus. On appelle T_1 le temps de relaxation longitudinale et T_2 le temps de relaxation transversale (figure B.2).

FIGURE B.1 – Principe de la RMN, <http://culturesciences.chimie.ens.fr>FIGURE B.2 – Temps de relaxation T_1 et T_2 . zebac.free.fr

B.1.2 Formation de l'image

Nous venons de voir comment le spin de chaque proton réagit différemment à l'application d'un champ magnétique (relaxations plus ou moins rapides), selon le tissu où se situe le proton (liquide, os, ...). La relation de Larmor (équation (B.1)) nous montre que la variation du champ magnétique entraîne la variation de la fréquence de Larmor. Cependant, la seule onde RF ne nous permet pas de distinguer la direction des spins, car ils suivent tous la direction $\mathbf{B}_1$. La précession libre de la composante transversale M_{xy} de l'objet peut être détectée par une boucle réceptrice. On obtient une équation du signal recueilli de la forme :

$$S(t) = S_0 e^{-j\nu_0 t} e^{-t/T_2}, \quad (\text{B.2})$$

où S_0 est proportionnel au nombre de noyaux contenus dans le volume étudié, ν_0 est la fréquence de Larmor et $j^2 = -1$. Cette équation ne permettant pas de localiser les spins dans l'espace, les techniques d'IRM proposent d'appliquer des gradients G_x et G_y le long des axes x et y afin de différencier les spins dans le plan. L'application d'un gradient suivant l'axe z permet le codage de la coupe (i.e. la sélection d'un plan de coupe). La reconstruction de l'image se fait au moment de la lecture du signal, lors de la lecture des lignes et des colonnes dans le plan (x,y). Pour ce faire, nous introduisons un espace défini en deux dimensions, l'espace k :

$$k_x(t) = \frac{\gamma}{2\pi} G_x t \quad (\text{B.3})$$

$$k_y(t) = \frac{\gamma}{2\pi} G_y t. \quad (\text{B.4})$$

L'évolution de (k_x, k_y) au cours du temps définit les trajectoires dans l'espace k , qui ne dépendent que des gradients de champs (G_x, G_y). Dans cet espace, le signal reçu s'écrit :

$$S(t) = e^{-t/T_2} e^{-j\gamma B_0 t} \int_x \int_y M_0(x, y) e^{-i2\pi k_x x} e^{-j2\pi k_y y} dx dy, \quad (\text{B.5})$$

pour $M_0(x, y)$ l'objet à imager. Il apparaît alors que S est la transformée de Fourier à deux dimensions de l'objet M_0 , donc que l'espace k est la transformée de Fourier à deux dimensions de l'espace image. La reconstruction de l'image $M_0(x, y)$ peut donc se faire en appliquant au signal mesuré une transformée de Fourier inverse à deux dimensions.

B.1.3 Les séquences d'acquisition

Une séquence d'acquisition est en IRM un ensemble d'opérations que l'on va répéter, qui sont : impulsions RF, gradients de champ et lecture du signal. Un

exemple en est le modèle de Stejskal-Tanner (1965, voir figure B.3) particulièrement utilisé en IRMd.

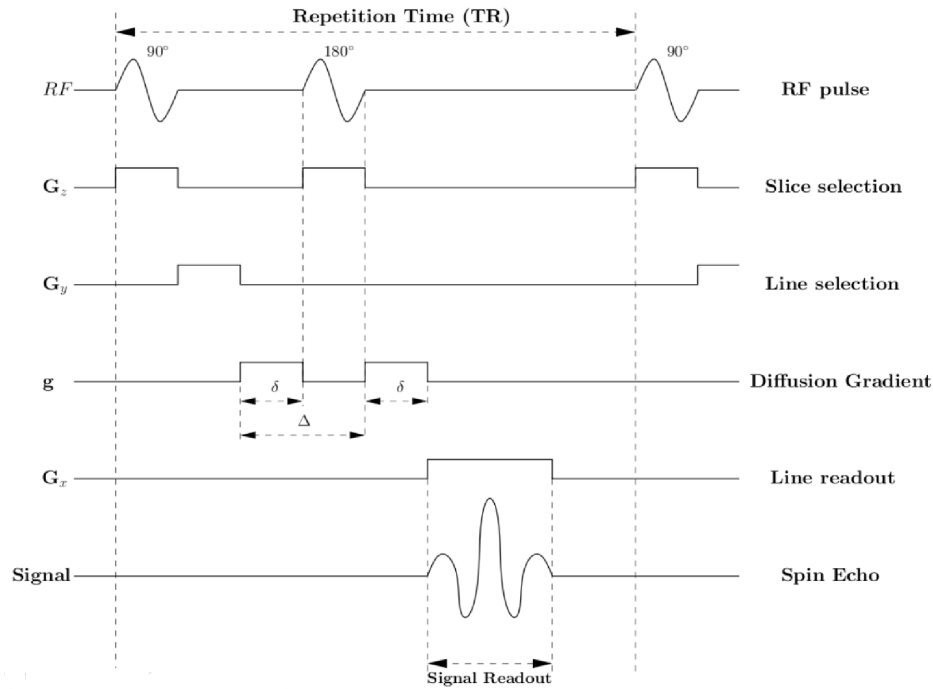


FIGURE B.3 – Le modèle de Stejskal-Tanner, 1965, www.freepatentsonline.com

Il existe plusieurs types de séquences plus ou moins rapides. Prenons l'exemple de la séquence de type écho de spin (voir figure B.3). L'impulsion RF à 180° est utilisée pour refocaliser les déphasages dus aux hétérogénéités du champ statique. Des gradients forts et de courte durée sont appliqués dans le but de se déplacer rapidement dans l'espace k . Le temps entre deux impulsions RF sélectives est appelé temps de répétition (TR). Le signal acquis le long d'une ligne de l'espace est faible aux extrémités et maximal au centre. Le temps entre l'impulsion RF et ce maximum est appelé temps d'écho (TE), et détermine en partie le contraste qui sera présent dans l'image reconstruite.

Il faut savoir que la distribution spatiale des constantes de temps T_1 et T_2 qui influent sur le système des spins dans les tissus biologiques est hétérogène. Cette caractéristique de non homogénéité est fondamentale en IRM, en effet c'est ce phénomène qui nous permet de différencier la substance blanche de la substance grise ou du LCS, du point de vue anatomique global, mais cela permet également de visualiser certains noyaux gris centraux.

Il est alors possible en faisant varier les temps TR et TE d'obtenir des contrastes

physiques très différents. Par exemple, il est facile de montrer qu'avec un TE négligeable devant la valeur de T_2 , l'image résultante dépend essentiellement de la valeur de T_1 (on dit qu'elle est pondérée en T_1 , voir figure B.4, à gauche). Inversement, si le TR est beaucoup plus long que T_1 , le contraste de l'image sera dominé par la valeur de T_2 , on aura donc une image dite pondérée en T_2 (voir figure B.4, à droite).

Dans le cadre de notre étude d'IRMf au repos, la séquence d'acquisition est appelée EPI pour Echo Planar Imaging (imagerie écho-planaire). Il s'agit d'une séquence d'acquisition rapide. En effet, on diminue le nombre d'impulsions RF en acquérant plusieurs lignes de suite dans l'espace k suite à une impulsion. On obtient alors des gradients de très courte durée. Le TE est choisi long (quelques dizaines de ms).

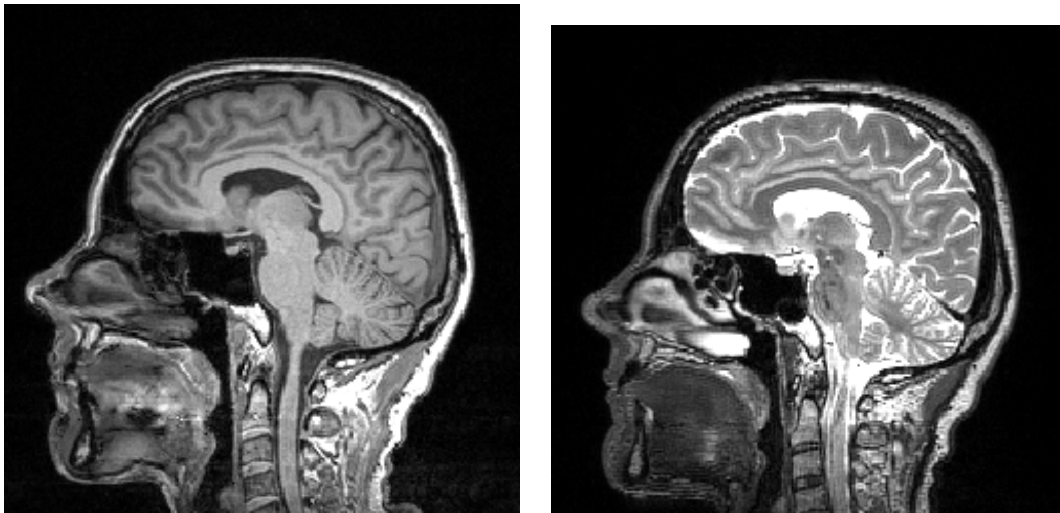


FIGURE B.4 – Image IRM pondérée en T_1 à gauche et en T_2 à droite, coupe sagittale.

B.2 Principe de l'IRM fonctionnelle (IRMf)

Des différents contrastes existant en IRMf, nous choisissons d'exposer le plus répandu, celui basé sur l'effet BOLD et développé par [Ogawa *et al.* 1990]. Il s'agit d'un contraste dynamique et endogène (phénomène qui prend naissance à l'intérieur du corps) reflétant de manière indirecte l'activité neuronale. Avec une résolution de l'ordre de la seconde en temps et du millimètre en espace, nous pouvons suivre les conséquences métaboliques et hémodynamiques de l'activité neuronale.

Nous savons que l'activité des neurones nécessite un apport d'énergie, lequel se traduit par une oxygénation du sang dans les tissus environnants.

L'effet BOLD est lié à cette variation d'oxygénation qui, en cas d'augmentation suite à un stimulus, annonce que la région est activée en réponse à ce dernier.

Dans les capillaires sanguins de notre corps, des molécules de désoxyhémoglobine côtoient des molécules d'hémoglobine. L'effet BOLD mesure les variations du rapport entre la concentration en désoxyhémoglobine (dHb) et la concentration en oxyhémoglobine (Hb) : $\frac{[dHb]}{[Hb]}$. La désoxyhémoglobine est en effet une molécule paramagnétique, qui sera sensible aux changements de champ magnétique et répondra alors aux exigences de l'IRM. La désoxyhémoglobine modifie le champ magnétique local et crée une inhomogénéité du champ $\Delta\mathbf{B}_0$, ce qui induit une variation locale de la résonance des spins d'hydrogène. On réduit alors le T_2 local et on obtient un T_2 apparent, noté T_2^* :

$$\frac{1}{T_2^*} = \frac{1}{T_2} + \gamma\|\Delta\mathbf{B}_0\|. \quad (\text{B.6})$$

Lors des séquences d'acquisition des images d'IRMf au repos, on recherche les hausses de consommation locale en oxygène. Cependant, l'apport en oxyhémoglobine est plus important que les besoins en énergie. Ces deux derniers éléments sont à la base d'une diminution du rapport de concentration $\frac{[dHb]}{[Hb]}$. Nous avons donc moins de perturbations locales (dus au fait que de l'hémoglobine est présente dans le milieu), ce qui induit une augmentation (près des capillaires) de la valeur de T_2^* . Donc l'amplitude du signal IRM augmente, car elle est proportionnelle à $\exp(-t/T_2^*)$ (voir équation (B.2)).

La séquence d'acquisition étant rendue sensible au T_2^* , on peut alors suivre l'activité hémodynamique au cours du temps en réitérant l'acquisition pondérée en T_2^* du volume cérébral. Nous développons au chapitre 3 les méthodes utilisées dans le laboratoire afin d'analyser les résultats obtenus en IRMf.

B.3 L'IRM de diffusion (IRMd)

B.3.1 Présentation

L'IRM de diffusion (IRMd) est une technique permettant l'accès in vivo et de manière non invasive à des informations concernant le mouvement des molécules d'eau. Cette technique exploite le mouvement aléatoire (mouvement brownien, décrit par Einstein en 1905) des molécules d'eau dans un milieu, et ce phénomène s'appelle la diffusion. Cette approche nous permet de visualiser indirectement la structure macroscopique de la substance blanche au niveau du cerveau, de manière locale. Une caractérisation globale de cette structure est possible en appliquant un algorithme de tractographie (suivi des fibres de substance blanche, voir section B.4).

Dans un milieu isotrope, c'est-à-dire sans contrainte de mouvement, le coefficient de diffusion D peut se calculer grâce à la formule :

$$D = \frac{\langle r^2 \rangle}{6\tau}, \quad (\text{B.7})$$

où r est la distance parcourue suivant une loi normale de variance $\langle r^2 \rangle$ pendant le temps τ . Notons que D dépend de la molécule étudiée ainsi que du milieu dans lequel elle se trouve.

Il est cependant évident, vu sa complexité, que le milieu cérébral ne peut être considéré comme isotrope, il est dit anisotrope : la diffusion se fait suivant une direction privilégiée. Et, pour être plus précis, la direction principale suivie par les molécules d'eau correspond à la direction des fibres de substance blanche (voir figure B.5).

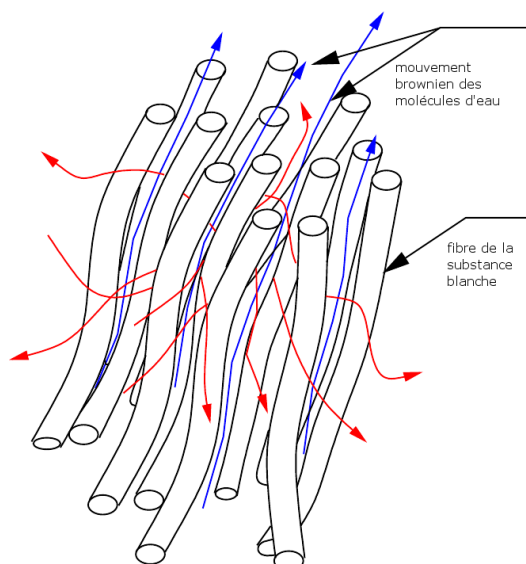


FIGURE B.5 – Mouvement aléatoire anisotrope, favorisé le long des fibres de substance blanche, adapté de [Poupon 1999]

B.3.2 La pondération en diffusion

Pour rendre une séquence d'IRM sensible à la diffusion, des gradients de diffusions sont appliqués, ajoutés au champ magnétique statique hétérogène. Il s'agit de gradients constants et d'amplitude telle qu'ils rendent le champ magnétique statique hétérogène négligeable. On applique deux champs de gradients de même durée et amplitude, le premier a un but de « marquage » des spins et le second, négatif, « efface » le premier. L'intérêt est de ne détecter que les spins ayant subi un mouvement

entre les deux champs de gradient ; ce mouvement restera enregistré à la fin de la séquence. En termes physiques, on parle de déphasage des spins lors de l'application du premier champ de gradients, et de rephasage des spins lors de l'application du deuxième champ de gradients. Cette technique permet de ne conserver que les déphasages obtenus par diffusion des molécules.

Le signal A obtenu dans un voxel donné a pour équation :

$$A = e^{-\int_0^\tau D(\gamma G(t)t)^2 dt}, \quad (\text{B.8})$$

où D est ici le coefficient de diffusion apparent (ADC, « apparent diffusion coefficient »), G est le module des gradients de diffusion et τ est la durée d'application des gradients. Notons que lorsque les spins diffusent, la valeur du signal diminue (car D augmente). À partir de cette formule, on définit le degré de pondération en diffusion b par :

$$b = \int_0^\tau (\gamma G(t)t)^2 dt. \quad (\text{B.9})$$

Cette valeur de b est un paramètre important en imagerie de diffusion, et représente la sensibilité du signal à la diffusion des molécules. D est un paramètre du milieu, alors que b est fixé par les paramètres d'acquisition. Lorsque b est trop faible, le signal n'est pas assez atténué pour distinguer les différentes directions de diffusion. À l'inverse, lorsque b est trop élevé, le signal est trop atténué et le bruit prédomine dans le signal résultant, ce qui rend les signaux difficiles à analyser. En général, b est choisi égal à 1 000 s.mm⁻². On peut noter également la corrélation existant entre l'intensité du signal et la quantité de diffusion : plus le signal est fort, plus la diffusion est restreinte.

Nous nous penchons maintenant sur l'étude du signal observé. Pour cela, nous proposons d'exposer la méthode du tenseur de diffusion, première technique de modélisation de la diffusion locale, développée à partir de 1995.

B.3.3 L'imagerie du tenseur de diffusion (DTI : Diffusion Tensor Imaging)

L'imagerie du tenseur de diffusion (DTI, « diffusion tensor imaging ») repose sur le fait que, dans le cerveau, la diffusion des molécules d'eau se fait de manière anisotrope et, plus particulièrement, dans la direction des fibres de substance blanche. Ce que nous appelons dans la suite tenseur de diffusion est une matrice 3×3 symétrique, définie positive, représentant la mobilité des molécules dans un milieu anisotrope (on se ramène au cas isotrope lorsque la matrice est l'identité). Voyons d'abord le modèle puis les interprétations possibles de la DTI.

B.3.3.1 Modèle

Le modèle du tenseur de diffusion se base sur les lois de Fick, notamment :

$$J = -D\nabla C, \quad (\text{B.10})$$

qui relie le flux J (de diffusion des particules d'une espèce chimique A dans un milieu B) avec le coefficient de diffusion D (de A dans le milieu B) et ∇C est le gradient de la concentration (de A) du milieu C , ∇ est l'opérateur gradient. En prenant de plus en compte la loi de conservation de la masse :

$$\frac{\partial C}{\partial t} = -\nabla \cdot J, \quad (\text{B.11})$$

on obtient la formule :

$$\frac{\partial C}{\partial t} = \nabla \cdot (D\nabla C) = D\nabla^2 C. \quad (\text{B.12})$$

Il a été montré que cette relation est équivalente à :

$$\frac{\partial P(\mathbf{R}, \tau)}{\partial t} = D\nabla^2 P(\mathbf{R}, \tau), \quad (\text{B.13})$$

où $P(\mathbf{R}, \tau)$ est la probabilité qu'une molécule d'eau se déplace d'une distance $\mathbf{R}$ durant la période τ . Si l'on considère que le mouvement de la molécule est gaussien, une solution de cette dernière équation est donnée par :

$$P(\mathbf{x} + \mathbf{R}/\mathbf{x}, \tau) = \frac{1}{\sqrt{(4\pi\tau)^3 \|\mathbf{D}\|}} \exp\left(-\frac{\mathbf{R}^\top \mathbf{D}(\mathbf{x})^{-1} \mathbf{R}}{4\tau}\right). \quad (\text{B.14})$$

$\mathbf{D}$ est ici le tenseur de diffusion, $\mathbf{x}$ un vecteur de position, $\mathbf{R}$ la matrice de déplacement à partir du vecteur de position, et $^\top$ est la transposée.

Une fois les équations établies, nous pouvons estimer la valeur du tenseur de diffusion et ce, à l'aide des caractéristiques d'atténuation du signal vues précédemment (équation (B.8)). On peut montrer que la diffusion le long d'une direction peut s'exprimer en fonction du tenseur de diffusion :

$$D = \mathbf{R}^\top \mathbf{D}(\mathbf{x}) \mathbf{R}. \quad (\text{B.15})$$

Il en résulte que pour estimer les six paramètres libres de la matrice symétrique du tenseur de diffusion, il suffit de mesurer l'atténuation du signal dans six directions non parallèles, puis de résoudre le système suivant :

$$A_i = \exp(-b\mathbf{x}_i^\top \mathbf{D}\mathbf{x}_i), i = 1, \dots, 6, \quad (\text{B.16})$$

où les $\mathbf{x}_i$ sont les directions d'application du gradient. On remarque que $\mathbf{D}$ est inversible car les vecteurs choisis sont non colinéaires. Ce modèle nous amène également au fait que pour obtenir une matrice de tenseur, nous avons besoin d'au moins six directions de gradients différentes, et d'une image non pondérée en diffusion ($b = 0$), souvent appelée image b_0 , qui est une image pondérée en T_2 .

B.3.3.2 Interprétations

La DTI donne accès aux caractéristiques locales, et non globales, des fibres de substance blanche, il faut donc évaluer les tenseurs de diffusion en chaque voxel du volume du cerveau. La matrice explicative $\mathbf{D}$ comporte six degrés de liberté. Afin d'étudier cette matrice, il faut la diagonaliser et prendre en compte ses valeurs propres et vecteurs propres. Notons $\lambda_1 \geq \lambda_2 \geq \lambda_3$ les valeurs propres et $\mathbf{e}_1$, $\mathbf{e}_2$, $\mathbf{e}_3$ les vecteurs propres correspondants. Avec ce modèle, il est assez évident de voir que, dans un milieu isotrope, les trois valeurs propres sont égales et, dans un milieu anisotrope, le vecteur $\mathbf{e}_1$ est en fait la direction supposée correcte des fibres en chaque voxel (figure B.6).

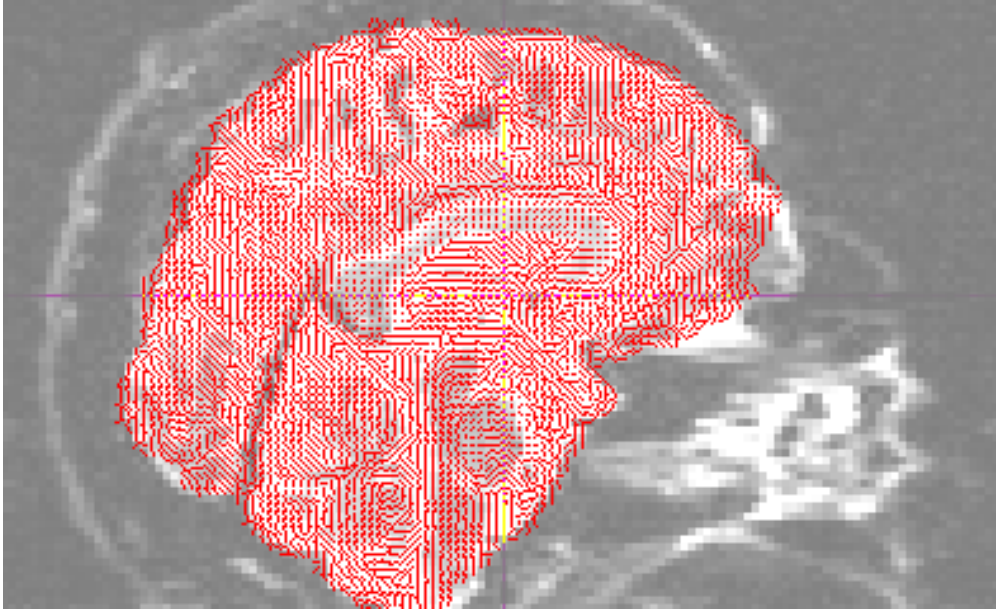


FIGURE B.6 – Tenseur de diffusion, visualisation du principal vecteur propre de $\mathbf{D}$ et donc de la direction locale des fibres, coupe sagittale, image réalisée en utilisant le logiciel FSL

À partir des caractéristiques locales de la matrice $\mathbf{D}$, nous pouvons avoir une idée de la représentation des fibres et ce, de plusieurs façons différentes. La première est l'étude de la fraction d'anisotropie (FA) du système [Basser *et al.* 1994], voir figure B.7 (gauche) :

$$FA = \sqrt{\frac{3}{2}} \sqrt{\frac{\sum_i (\lambda_i - \bar{\lambda})^2}{\sum_i \lambda_i^2}}, \quad (\text{B.17})$$

où $\bar{\lambda}$ est la moyenne des valeurs propres. La FA est comprise entre 0 et 1 et, plus on est proche de 1, plus la diffusion est importante (on se situe alors dans l'axe d'un

faisceau de fibres). La FA mesure la déviation de $\mathbf{D}$ par rapport au tenseur isotrope (matrice identité).

Un autre critère souvent utilisé pour visualiser l'anisotropie du cerveau est la diffusion moyenne ou MD (« Mean diffusivity ») :

$$MD = \frac{1}{3} \text{Tr}(\mathbf{D}), \quad (\text{B.18})$$

où $\text{Tr}(\mathbf{D})$ est la trace du tenseur $\mathbf{D}$ (c'est la somme des valeurs propres).

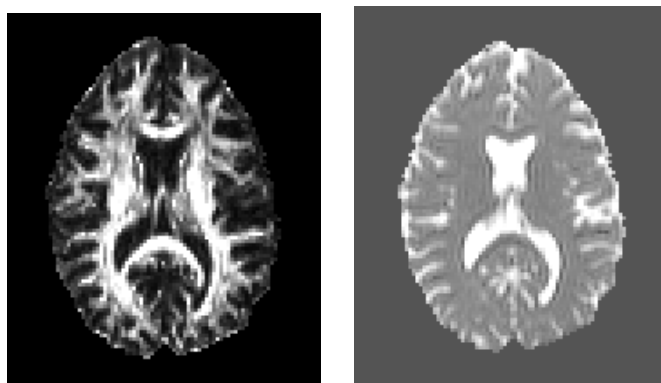


FIGURE B.7 – Vue axiale d'une image de la fraction d'anisotropie à gauche, et du coefficient de diffusion apparent à droite, mêmes coupes, images réalisées avec le logiciel *anatomist*.

B.3.3.3 Limites

L'imagerie du tenseur de diffusion est la première technique mise en œuvre afin de modéliser de manière locale la direction des fibres de substance blanche dans le cerveau. Les avantages de cette technique sont le peu de paramètres nécessaires et l'utilisabilité en routine clinique (applications cliniques courantes). Mais cette petite révolution connaît cependant des limites. En effet, nous supposons que le modèle de mouvement des molécules d'eau est gaussien pour résoudre la dérivée partielle (voir équation (B.14)), modèle qui suppose que la diffusion est libre, or ce n'est pas le cas. De plus, le fait que l'on ne se base que sur six directions est une contrainte importante, ne permettant pas de visualiser des croisements de fibres. Or, la taille des voxels étant souvent de 2 mm dans les directions x, y et z, ce qui est très grossier, et la taille des fibres étant beaucoup plus faible (de l'ordre du μm), cela implique que nous ne travaillons pas fibre par fibre mais par faisceaux de fibres, plus ou moins gros. Les croisements sont sûrement nombreux au sein d'un voxel et ne seront pas visibles. Ce problème se nomme effet de volume partiel. De plus, en général, lorsque l'on utilise la DTI, on ne prend en compte que le vecteur propre correspondant à la

plus grande valeur propre, ce qui est une limitation en soi et ne permet de considérer qu'une direction par voxel...

Afin de pallier ces problèmes de croisements de fibres, de nouvelles méthodes ont été récemment élaborées. Tout d'abord, la méthode d'acquisition d'images dite HARDI (« High Angular Resolution Diffusion Imaging »), qui est un type d'imagerie de diffusion à haute résolution angulaire, qui permet d'acquérir un grand nombre de directions (à partir de 45). Ensuite, des modèles plus élaborés d'estimation de la diffusion locale, comme les ODF (« Orientation diffusion function ») permettent une estimation plus précise des fibres de la substance blanche du cerveau. Pour une excellente revue, voir la thèse de Maxime Descoteaux [Descoteaux 2008].

B.4 Un bref état de l'art de la tractographie

La tractographie des fibres de la substance blanche est une technique de reconstruction des fibres à partir des informations fournies par le tenseur de diffusion, par exemple, ou par tout autre estimateur de la direction de diffusion locale. En effet, comme nous l'avons vu précédemment, le tenseur de diffusion ou les ODF donnent pour chaque voxel l'orientation principale de la fibre. Cette information est locale et la tractographie permet d'avoir une vue globale des connexions anatomiques de la substance blanche sur l'ensemble du cerveau. Ce suivi de fibres à travers la substance blanche permet de cartographier les voies d'échange entre les différentes aires cérébrales. Plusieurs méthodes de tractographie ont été développées. Les premières, déterministes, reposent soit sur le suivi de vecteur, soit sur des méthodes de minimisation d'énergie. Ensuite ont été développées des méthodes dites probabilistes [Behrens *et al.* 2003b].

B.4.1 Approches déterministes

Ce que nous appelons méthode déterministe est une technique qui, si nous la reproduisons plusieurs fois, donnera toujours le même résultat, contrairement aux méthodes probabilistes qui impliquent une certaine variabilité des résultats obtenus. Dans cette partie, nous illustrons d'abord la méthode la plus simple de tractographie, qui consiste à suivre les fibres de la substance blanche suivant la direction principale des fibres. Cette direction est donnée par un estimateur de la direction locale de la diffusion, comme le tenseur de diffusion, ou les ODF, en chaque voxel. Le principe le plus simple consiste alors, à partir du champ de vecteurs de directions locales, à propager la direction des vecteurs de voxel en voxel.

Deux méthodes sont connues employant cette technique : la méthode FACT

(« Fiber Assignment by Continuous Tracking », voir figure B.8) et la méthode TEND (« TENSOR Deflection », que nous ne développerons pas dans ce manuscrit). La première est la plus simple et la première à avoir été utilisée [Mori *et al.* 1999]. Le déroulement de l'algorithme est le suivant : d'abord on génère le champ des vecteurs de directions locales et on normalise leur norme à 1 ; puis on considère que les fibres se propagent suivant l'orientation des vecteurs en chaque voxel. Malheureusement, l'aspect des fibres obtenues n'est pas satisfaisant (irrégulier et en zig-zag). On peut alors diminuer le pas de propagation à une valeur α inférieure à la taille du voxel, en adaptant la taille des vecteurs directeurs, ce qui permet d'augmenter la robustesse au bruit.

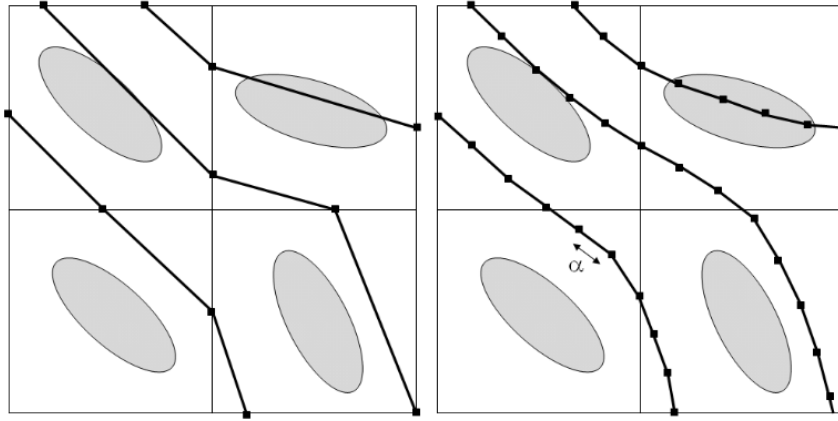


FIGURE B.8 – Principe de la méthode FACT.

B.4.2 Approche probabiliste

Une autre manière d'aborder le problème de suivi de fibres est de considérer la question suivante : quelle est la probabilité qu'il existe un faisceau de fibres reliant deux zones (prédéfinies) du cerveau ? Le principe mis en œuvre pour répondre à cette question est celui dit de Monte Carlo. Il repose sur la propagation des fibres suivant une loi de probabilité. On propage des fibres le long de directions non pas fixes mais suivant une loi de probabilité, et on compte le nombre de fois où, à partir de la région de départ, on rejoint la région d'arrivée.

L'option la plus répandue est de considérer un modèle bayésien (permettant d'estimer le profil de diffusion avec souplesse [Behrens *et al.* 2003b]). On cherche à maximiser la probabilité p suivante :

$$p(\omega/Y, \mathcal{M}) = \frac{p(\mathcal{Y}/\omega, \mathcal{M})p(\omega/\mathcal{M})}{p(Y/\mathcal{M})}, \quad (\text{B.19})$$

où ω est un vecteur de paramètres qui contient des informations sur l'orientation locale du tenseur de diffusion et sur la structure du bruit, $\mathcal{Y}$ les données (fonction du signal de diffusion mesuré) et $\mathcal{M}$ symbolise le modèle ou les hypothèses de travail. Afin de résoudre cette équation de Bayes, on estime les paramètres en fonction des résultats obtenus grâce au principe du Maximum A Posteriori (MAP). [Koch *et al.* 2002] estiment la probabilité que deux régions soient connectées, en utilisant la formule suivante :

$$p(V \rightarrow W) = k[D(r_{vw}, V) + D(r_{vw}, W)]^a, \quad (\text{B.20})$$

qui définit la probabilité de passage d'une fibre de la substance blanche du voxel V au voxel voisin W . k est une constante de normalisation, a est un paramètre fixé de façon arbitraire à 7, et $D(r_{vw}, V)$ est le coefficient de diffusion en V , dans la direction $\vec{r}_{vw}$ qui va de V à W .

Nous avons utilisé cette méthode de reconstruction des fibres disponible dans le logiciel FSL¹. Il est important de noter que la partie bayésienne de ce processus nécessite 0,33 seconde de calcul par voxel, ce qui est énorme : il faut compter environ 24 heures de calcul pour estimer la ou les deux directions principales des fibres sur un volume entier du cerveau. Ensuite, une fois cette étape réalisée, nous pouvons choisir des régions d'intérêt et calculer plus rapidement les probabilités de connexions entre ces régions ou à partir de des régions.

B.4.3 Critères d'arrêt

Dans les deux sous-sections précédentes, nous avons décrit succinctement les méthodes de tractographie existantes. Cependant, comme dans tout algorithme itératif, nous avons besoin forcément d'un ou plusieurs critère(s) d'arrêt. En effet, par exemple, nous ne voulons pas de faisceaux au sein de la substance grise. De plus, nous supposons que les fibres ne font pas demi-tour sur elles-mêmes, ni n'ont de trajets avec une grande courbure. C'est pourquoi il est important de stopper le processus de tractographie dans ces conditions.

Que ce soit dans les algorithmes déterministes ou probabilistes, les critères sont identiques. Un critère souvent utilisé est celui de la FA (fraction d'anisotropie, équation (B.17), voir figure B.9). Dans la substance grise, nous considérons que la diffusion est isotrope en première approximation. Nous pouvons supposer que lorsque $FA \leq 0,1$ ou $FA \leq 0,2$, nous ne sommes plus dans la substance blanche, et nous pouvons arrêter le processus. Cependant, si l'on souhaite considérer des structures sous-corticales, il ne faut pas contraindre les valeurs de FA à être supérieures à un

1. <http://www.fmrib.ox.ac.uk/fsl>

seuil. Le deuxième critère d'arrêt répandu est celui de la courbure. Typiquement, on veut que la courbure du faisceau de fibres soit inférieure à 45° . On détermine ainsi un seuil de déviation angulaire d'un voxel à l'autre. Dans la méthode probabiliste de FSL, un autre critère d'arrêt est le nombre de tirages lancés à partir de chaque voxel avant de s'arrêter (typiquement, le nombre de tirages est de 5 000). Il s'agit davantage d'un critère de quantification des fibres que d'arrêt proprement dit.

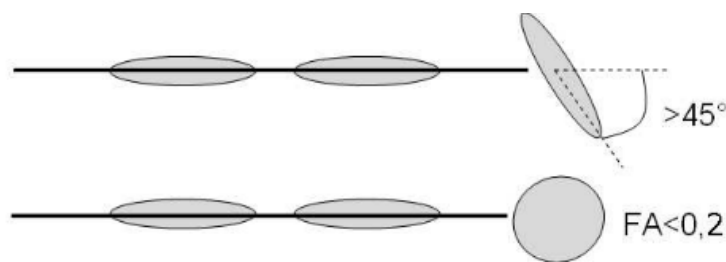


FIGURE B.9 – Critères d'arrêt conventionnels en tractographie.

Lors des croisements de fibres dans un même voxel, le tenseur de diffusion donne une information erronée sur la direction des fibres. Une conséquence principale du problème de croisement de fibres est l'arrêt de l'algorithme ou une déviation de la trajectoire de la fibre. Les méthodes probabilistes permettent de limiter ce phénomène. Aujourd'hui, nous pouvons aussi améliorer la qualité des données de diffusion grâce aux acquisitions HARDI et aux méthodes associées (Q-ball, DSI...). Néanmoins, aucune technique ne permet aujourd'hui de résoudre le problème des croisements de fibres, des demi-tours ou autre complexité. En effet, lors des croisements de fibres, même si les méthodes probabilistes de tractographie, ainsi que l'utilisation des acquisitions de type HARDI, permettent de suivre les faisceaux de la substance blanche, l'interprétation de ces résultats reste une question à part entière (figure B.10).

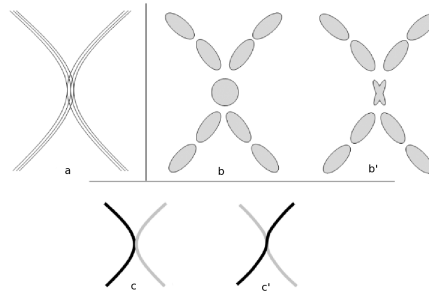


FIGURE B.10 – Le problème des croisements de fibres : (a) représente deux faisceaux de fibres qui se croisent, (b) est une représentation du tenseur associé aux fibres (a) avec une incertitude lors du croisement, (b') montre ce que l'on peut obtenir avec des méthodes HARDI qui mettent en évidence un croisement, et (c) et (c') mettent en avant le problème qui subsiste aujourd'hui : comment interpréter ces croisements ?

Prétraitements des données d'IRMf et d'IRMd

Qu'il s'agisse de données d'IRMf ou d'IRMd, un ensemble de prétraitements des données est nécessaire. En effet, les images sont acquises durant un laps de temps pouvant varier de quelques minutes à quelques dizaines de minutes (suivant le type d'acquisition) pour obtenir l'ensemble des volumes en IRMf et l'ensemble des directions en IRMd. Durant ce temps, le sujet peut alors bouger, un décalage temporel entre les coupes se crée en IRMf, et les courants de Foucault dégradent les images pondérées en diffusion. Un ensemble de prétraitements des données sont disponibles notamment grâce aux logiciels SPM¹ et FSL². Nous présentons les prétraitements habituels réalisés sur les données d'IRMf au repos (section C.1) et d'IRMd (section C.2), puis les traitements communs aux deux modalités (section C.3).

C.1 Prétraitements spécifiques aux données d'IRMf au repos

C.1.1 Correction du décalage temporel entre les coupes

Le mode d'acquisition des images en IRMf au repos ne permet pas d'acquérir toutes les coupes d'un volume simultanément. Deux modes d'acquisition des coupes existent : le mode séquentiel, qui permet d'acquérir les coupes dans l'ordre les unes après les autres, et le mode entrelacé, qui acquiert toutes les coupes impaires puis toutes celles paires en un temps donné, le temps de répétition (TR). Un décalage temporel entre les coupes est donc présent, et fonction de la position de la coupe au sein du volume.

Afin de pallier ce décalage temporel, une solution consiste en une interpolation temporelle, pour ramener toutes les coupes à un instant d'acquisition commun, qui est l'instant d'acquisition d'une des coupes du volume (que l'on qualifiera de coupe

1. www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm5

2. <http://www.fmrib.ox.ac.uk/fsl>

de référence). Par la suite, on pourra considérer que toutes les coupes du volume ont été acquises simultanément. Ce type de correction est déconseillé si le TR est supérieur à 3 secondes en raison des erreurs d'interpolation, et n'est pas obligatoire mais conseillé si le TR est plus faible.

C.1.2 Correction du mouvement

Les données d'IRMf au repos sont généralement acquises pendant typiquement dix minutes. Durant ce temps, le sujet est tenu de ne pas s'endormir, de rester le plus immobile possible et d'éviter toute activité cérébrale consciemment orientée vers un but. Cependant, rester immobile dans l'IRM n'est pas toujours évident et des artéfacts plus ou moins importants dus au mouvement du sujet peuvent apparaître sur les images. De tels mouvements peuvent induire un biais lors des analyses s'ils ne sont pas corrigés.

Les mouvements brusques de la tête au cours de l'acquisition sont un des principaux problèmes de biais lors des analyses voxel à voxel. La correction du mouvement de la tête du sujet est une étape très importante lors des prétraitements des données d'IRMf. Une correction rigide du mouvement est généralement réalisée. Elle consiste d'abord en une estimation de la translation et de la rotation des volumes acquis pour le sujet par rapport à un volume de référence, que l'on choisit. Ensuite, une interpolation par rapport à l'estimation permet de recalculer les volumes sur le volume de référence. Bien entendu, tout mouvement de durée inférieure au TR ne peut être corrigé par ce procédé et les mouvements de grande amplitude sont mal corrigés. Lors de trop grands mouvements, typiquement, plus de 3 mm en translation et 2° en rotation, le sujet est souvent écarté de l'étude. Toute étude d'IRMf au repos nécessite cette étape d'estimation et de correction du mouvement.

Un autre type de mouvement est observé en IRMf et concerne le bruit induit par le corps humain, que l'on nomme généralement bruit physiologique. Le bruit physiologique est induit par l'ensemble des activités du corps humain : le mouvement cardiaque, le mouvement respiratoire... La fréquence typique des mouvements respiratoires chez le sujet sain adulte est de 0,2-0,35 Hz (soit 12 à 20 cycles par minute), on considère ce bruit comme « à haute fréquence ». Le rythme cardiaque provoque des fluctuations « à très haute fréquence », de l'ordre de 0,9-1,5 Hz, soit entre 50 et 90 battements du cœur par minute. Un bruit dû aux aspects vasculaires associés au mouvement des yeux peut également être observé sur les images d'IRMf au repos. Ces bruits physiologiques ne sont pas éliminés par la correction de mouvement effectuée dans cette partie. Ces dernières sont facilement identifiables comme bruit structuré suite à une ACIs [Perlberg *et al.* 2007] car elles sont assez typiques

et se situent au niveau du tronc, des ventricules et du pourtour du cerveau principalement. Ces composantes de bruit sont alors retirées des analyses visant à étudier les réseaux fonctionnels.

C.1.3 Lissage spatial

Un lissage spatial des données d'IRMf au repos peut être réalisé. En effet, les voxels voisins ne sont pas indépendants les uns des autres, ce qui signifie que les décours temporels de voxels voisins peuvent être corrélés et qu'un effet de volume partiel est souvent observé. On lisse donc les données avec un filtre passe-bas (i.e., qui coupe les hautes fréquences) de façon à ce que, dans les images lissées, les variances spatiales entre les voxels soient connues et imposées par les propriétés du filtre utilisé. Dans SPM, le filtre utilisé est gaussien et déterminé par sa largeur à mi-hauteur. En général, pour les données d'IRMf au repos avec des voxels de taille $3 \times 3 \times 3 \text{ mm}^3$, on choisit un filtre 3D isotrope de largeur à mi-hauteur 5 à 8 mm.

C.1.4 Prétraitements spécifiques à l'étude des réseaux fonctionnels

D'autres prétraitements sont régulièrement utilisés lors des études de connectivité fonctionnelle. Le but est de « nettoyer » au mieux le signal à utiliser par la suite, en utilisant comme régresseurs du signal tout ce qui n'est pas lié à un processus fonctionnel. Comme nous souhaitons étudier des liens fonctionnels entre différentes régions de la matière grise, il est commun de ne garder comme signal à étudier que le résidu issu d'un modèle linéaire général (MLG) dont les régresseurs sont : le signal moyen du liquide cérébro-spinal, le signal moyen de la substance blanche, et les paramètres estimés du mouvement (par exemple [Honey *et al.* 2009, Van Dijk *et al.* 2010]). Réutiliser les paramètres du mouvement dans le MLG permet de corriger des mouvements résiduels qui persisteraient après l'interpolation réalisée dans la section C.1.2. Un filtre temporel ne gardant que les basses fréquences peut également suivre ce MLG, les processus physiologiques reflétant la connectivité fonctionnelle ayant une dynamique située entre 0,01 et 0,08-0,1 Hz (par exemple [Damoiseaux *et al.* 2006]).

À noter que le fait de retirer en prétraitement le signal moyen des données d'IRMf au repos est souvent utilisé dans les méthodes avec *a priori* de type « seed voxels » (chapitre 2, section 2.1.1). Cela permet de corriger l'influence globale du bruit physiologique non neuronal, mais des modifications importantes dans les mesures de connectivité fonctionnelle ont été observées entre les études avec et sans la suppression du signal moyen des données d'IRMf, comme la présence d'anti-corrélations entre régions [Murphy *et al.* 2009].

C.2 Prétraitements spécifiques aux données d'IRMd

Tout comme les données d'IRMf, les données brutes d'IRMd ne peuvent être exploitées telles quelles. Un ensemble de prétraitements est nécessaire afin d'en extraire une information valable et non biaisée (par le mouvement par exemple). Les prétraitements des données d'IRMd peuvent être réalisés grâce au logiciel FSL³.

Les images d'IRMd doivent d'abord être corrigées pour les distorsions liées aux courants de Foucault (« Eddy current »). Ces courants induits se forment lors des montées et descentes de gradients, s'opposent au champ des gradients et dégradent donc leur profil. Le logiciel FSL permet de réduire les effets de ces courants par un recalage des images pondérées en diffusion (ayant subi les effets de gradients) vers l'image non pondérée en diffusion, appelée b_0 . La méthode utilisée généralement est un recalage affine maximisant l'information mutuelle [Jenkinson & Smith 2001]. Cette étape est essentielle car elle permet que toutes les images correspondant aux différents gradients soient alignées entre elles pour un individu donné.

C.3 Prétraitements communs aux données d'IRMf au repos et aux données d'IRMd

Les traitements proposés ci-dessous sont réalisés avant les analyses spécifiques (C.3.1) ou, au choix, avant ou après les analyses (C.3.2).

C.3.1 Segmentation du cerveau

Une localisation du cerveau est réalisée en utilisant un modèle déformable, qui a pour but d'évaluer la surface du cerveau grâce à l'application d'un ensemble local de forces adaptatives. Les voxels hors du cerveau sont ensuite masqués [Smith 2002] afin de contraindre l'analyse future à ne considérer que les voxels intérieurs au cerveau.

C.3.2 Normalisation spatiale

Certaines analyses peuvent être réalisées dans l'espace individuel. D'autres analyses, dites de groupe, nécessitent que les données de tous les sujets soient dans le même espace pour qu'elles puissent être comparables, et une étape dite de normalisation spatiale est alors nécessaire. Cette normalisation spatiale permet de comparer les sujets voxel à voxel. En d'autres termes, le voxel i d'un sujet doit correspondre au voxel i de tous les autres sujets. Une transformation des volumes individuels

3. www.fmrib.ox.ac.uk/fsl

vers un cerveau de référence, celui du MNI par exemple (chapitre 1, page 7), ou un cerveau de référence créé à partir de la population étudiée (par exemple des enfants ou des personnes âgées) est alors nécessaire. La littérature fournit un ensemble de connaissances anatomiques sur ce cerveau de référence, ce qui permet de localiser précisément les structures le composant. Lorsque l'on recale l'image anatomique T_1 du sujet sur l'image T_1 de référence, la transformation utilisée est non linéaire. Dans le logiciel SPM, elle comporte une composante affine (avec trois paramètres de rotation, trois de translation, trois de mise à l'échelle et trois de cisaillement) et une combinaison linéaire de fonctions cosinus (champ de déformations). Une normalisation plus précise peut être obtenue en recalant au préalable les images d'IRMf au repos (resp. l'image b_0 et les images pondérées en diffusion dans le cas de l'IRMd) d'un sujet sur l'image anatomique pondérée en T_1 du même sujet. Puis, on calcule la transformation entre les images T_1 du sujet vers l'image T_1 de référence, transformation que l'on peut appliquer alors à toutes les images voulues d'IRMf et d'IRMd. Cette transformation peut être calculée via SPM ou grâce à FSL, SPM-DARTEL [Ashburner 2007] étant à ce jour la méthode la plus robuste. Cette deuxième transformation apporte une précision importante car les tissus (substance grise, substance blanche et LCS) sont mieux contrastés dans les images pondérées en T_1 que dans les images d'IRMf et d'IRMd. Une image de référence pondérée en T_2 peut également être utilisée mais la transformation est alors moins précise qu'avec une référence pondérée en T_1 .

Cette étape de normalisation peut être réalisée avant ou après une extraction d'information à partir des données individuelles, mais permettra une comparaison entre les sujets lors d'une étude de groupe. On préférera, en général, utiliser les images non normalisées pour les analyses réalisées à l'échelle individuelle (elles sont alors moins modifiées) et, ensuite, normaliser les résultats pour réaliser les études à l'échelle du groupe.

Liste des acronymes

AAL	automated anatomical labeling : étiquetage anatomique automatisé
ACI	analyse en composantes indépendantes
ACIs	ACI spatiale
ACP	analyse en composantes principales
ADC	apparent diffusion coefficient : coefficient de diffusion apparent
ANOVA	analysis of variance : analyse de variance
AS	système associatif
BA	aire de Brodmann
BDA	biotine dextran amine
BOLD	blood-oxygen-level-dependent : fonction du niveau d'oxygénation du sang
CA	commissure antérieure
CP	commissure postérieure
CPFDL	cortex préfrontal dorsolatéral
CSC	composantes sous-corticales
Cx E	cortex entorhinal
Cx H	cortex hippocampique
Cx M	cortex moteur
Cx PM	cortex prémoteur
Cx PP	cortex pariétal postérieur
Cx SS	cortex somatosensoriel
Cx T	cortex temporal
dATT	réseau attentionnel dorsal
DCM	dynamic causal modelling : modélisation causale dynamique
dHb	désoxy-hémoglobine
DM	réseau du mode par défaut
DTI	diffusion tensor imaging : imagerie du tenseur de diffusion
EEG	électroencéphalographie
EPI	echo planar imaging : imagerie écho-planaire
EXCTR	réseau du contrôle exécutif
FA	fraction d'anisotropie

FACT	fiber assignment by continuous tracking : méthode d'affectation des fibres par un suivi continu
FDR	false discovery rate : taux de fausses découvertes
FOV	field of view : champ de vue
FSL	FMRIB Software Library : bibliothèque logicielle du centre d'Oxford dédiée à l'imagerie fonctionnelle du cerveau
GABA	acide gamma-aminobutyrique
GPe	globus pallidus externe
GPi	globus pallidus interne
HARDI	high angular resolution diffusion imaging : imagerie de diffusion à haute résolution angulaire
Hb	oxyhémoglobine
IRM	imagerie par résonance magnétique
IRMa	imagerie par résonance magnétique anatomique
IRMd	imagerie par résonance magnétique de diffusion
IRMf	imagerie par résonance magnétique fonctionnelle
KS	Kolmogorov-Smirnov
LCS	liquide cérébro-spinal
LI	système limbique
LIMB	réseau limbique
MAP	maximum <i>a posteriori</i>
MD	mean diffusivity, diffusion moyenne
MEG	magnétoencéphalographie
MLG	modèle linéaire général
MNI	Montréal Neurological Institute : Institut Neurologique de Montréal
MOA	aire oculomotrice
MOT	réseau moteur
MPRAGE	magnetization prepared rapid acquisition gradient echo : écho de gradient rapide avec préparation de l'aimantation
NEDICA	detection of group functional networks in fMRI using sICA : détection de réseaux fonctionnels en IRMf par ACIs
NGC	noyaux gris centraux
ODF	orientation diffusion function : fonction d'orientation de la diffusion
OFL	orbitofrontal latéral

PICA	analyse en composantes indépendantes spatiales probabiliste
PPN	noyau pédoculo-pontin
RF	radio-fréquence
RMN	résonance magnétique nucléaire
ROI	region of interest : région d'intérêt
SAL	réseau salient
SEM	structural equation modelling : modélisation par équations structurelles
SGT	syndrome de Gilles de la Tourette
SM	système sensorimoteur
SMA	supplementary motor area : aire motrice supplémentaire
SN	substance noire
SNpc	substance noire pars compacta
SNpr	substance noire pars reticulata
SPECT	single photon emission computed tomography : tomographie d'émission monophotonique (TEMP)
SPM	statistical parametric mapping : cartographie statistique paramétrique
SSC	structures sous-corticales
STN	noyau subthalamique
STR	striatum
STRCD	noyau caudé
STRPU	putamen
TDAH	trouble du déficit de l'attention et hyperactivité
TE	temps d'écho
TEMP	tomographie d'émission monophotonique = SPECT
TEND	TENSOR Deflection : technique de tractographie par imagerie du tenseur de diffusion
TEP	tomographie par émission de positons
THAL	thalamus
THANT	thalamus antérieur
THCM-THPF	complexe centro-médian-parafasciculaire du thalamus
THLM	thalamus ligne médiane
THMD	thalamus médio-dorsal
THPU	thalamus pulvinar
THRPT	thalamus réticulaire périthalamique

THVA	thalamus ventral antérieur
THVIM	thalamus ventral intermédiaire
THVL	thalamus ventro-latéral
THVP	thalamus ventral postérieur
THVPE	thalamus ventral postérieur externe
THVPI	thalamus ventral postérieur interne
TOC	trouble obsessionnel compulsif
TR	temps de répétition
TSC	territoires sous-corticaux
vATT	réseau attentionnel ventral
VIS	réseau visuel
Y-BOCS	Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale : échelle des obsession-compulsion de Yale-Brown
YGTSS	Yale Global Tic Severity Scale : échelle de mesure de la sévérité des tics de l'Université de Yale

Table des figures

1.1	Aires de Brodmann	8
1.2	Référentiels de Talairach et du MNI	8
1.3	Noyau accumbens	9
1.4	Anatomie des noyaux gris centraux	9
1.5	Anatomie du thalamus	11
1.6	Principales fibres du cerveau	13
1.7	Commissures antérieure et postérieure	14
1.8	Boucles cortico-sous-corticales	15
1.9	Cerveau présenté par Felix Vicq d'Azyr, au XVIII ^e siècle	16
1.10	Systèmes fonctionnels cortico-sous-corticaux	19
1.11	Boucles cortico-sous-corticales d'Alexander	22
1.12	Les voies directe, indirecte et hyperdirecte	24
1.13	Boucles cortico-sous-corticales de Krack	25
1.14	Liens entre les circuits cortico-sous-corticaux	26
1.15	IRM pondérée en T ₁ et en T ₂	31
1.16	Pourcentage de neurones de projection par NGC	36
2.1	Réseau du mode par défaut avec <i>a priori</i>	48
2.2	Principaux réseaux retrouvés dans la littérature en IRMf au repos	56
2.3	Réseaux fonctionnels proposés par [Perlberg <i>et al.</i> 2008]	58
2.4	Réseaux fonctionnels proposés par [Smith <i>et al.</i> 2009]	59
2.5	Réseaux fonctionnels proposés par [Habas <i>et al.</i> 2009]	60
2.6	SSC extraites par [Ystad <i>et al.</i> 2010]	62
2.7	DCM et boucles cortico-sous-corticales	70
2.8	Liens cortico-sous-corticaux anatomo-fonctionnels [Ystad <i>et al.</i> 2011]	74
2.9	Illustration des métriques de graphe	77
3.1	Visualisation des signaux	88
3.2	Schéma récapitulatif de la méthode proposée	96
3.3	Réseau des structures sous-corticales	97
3.4	Comparaison du réseau MOT sur données masquées ou non	98
3.5	Réseau MOT obtenu avec la méthode	99
3.6	Réseaux cortico-sous-corticaux obtenus avec la méthode proposée	100
3.7	Réseaux cortico-sous-corticaux avec la méthode proposée, suite	101

4.1	Parties sous-corticales des réseaux sur deux jeux de données	111
4.2	Parties sous-corticales des réseaux sur deux jeux de données, suite . .	112
4.3	Le réseau MOT et l'atlas des TSC	117
4.4	Comparaison des jeux de données par territoires fonctionnels à droite	118
4.5	Comparaison des jeux de données par territoires fonctionnels à gauche	119
4.6	Réseaux corticaux moteur et du mode par défaut	124
4.7	Comparaison des CSC anatomo-fonctionnelles, réseau MOT	124
4.8	Comparaison des CSC anatomo-fonctionnelles, réseau DM	125
4.9	Les régions cortico-sous-corticales	126
4.10	Connectivité anatomique et réseau SAL et DM	127
4.11	Connectivité anatomique et réseau MOT	128
4.12	Segmentation anatomique des SSC en fonction des réseaux corticaux	128
4.13	Les régions sous-corticales anatomiques, réseaux MOT, DM, VIS . .	129
4.14	Les régions sous-corticales anatomiques, réseaux EXCTR, vATT, dATT	130
4.15	Les régions sous-corticales anatomiques, réseaux SAL, DMATT, LIMB	131
5.1	Les 91 régions d'intérêt	142
5.2	Comparaison des valeurs de k entre témoins et patients atteints du SGT	150
5.3	Différences des valeurs de s entre témoins et patients atteints du SGT	152
5.4	Contribution des régions dans la sévérité des scores cliniques	155
5.5	Différences de connectivité anatomique entre témoins et patients at- teints du SGT	161
5.6	Connectivité anatomique chez les témoins et patients atteints du SGT	162
A.1	Lobes du cerveau	169
A.2	Axes de vue du cerveau	170
A.3	Composition du neurone	171
B.1	Principe de la RMN	175
B.2	Temps de relaxation du T_1 et du T_2	175
B.3	Modèle de Stejskal-Tanner	177
B.4	IRM pondérée en T_1 et en T_2	178
B.5	Mouvement aléatoire anisotrope	180
B.6	Tenseur de diffusion et direction locale des fibres	183
B.7	Fraction d'anisotropie et coefficient de diffusion	184
B.8	Principe de la méthode FACT	186
B.9	Critères d'arrêt en tractographie	188
B.10	Problème des croisements de fibres	189

Liste des tableaux

2.1	Résultats de la littérature en ACIs, récapitulatif	64
2.2	Principales métriques petit-monde	80
3.1	Étude du signal	88
3.2	Comparaisons de signaux	89
3.3	Recouvrement entre des données masquées ou non	98
4.1	Recouvrements sous-corticaux entre les jeux de données 1 et 2	110
4.2	Recouvrements sous-corticaux anatomo-fonctionnels	125
5.1	Caractéristiques cliniques des patients SGT	140
5.2	Régions sensorimotrices	143
5.3	Régions associatives	144
5.4	Régions limbiques	145
5.5	Valeurs des métriques chez les témoins et les patients atteints du SGT	153
5.6	Contribution des régions dans la sévérité des scores cliniques	154

Publications et autres travaux

Publications originales dans des revues à comité de lecture

[Malherbe *et al.*] C Malherbe, A Messé, E Bardinet, M Péligrini-Issac, V Perlberg, G Marrelec, Y Worbe, J Yelnik, S Lehericy et H Benali. *Combining spatial independent component analysis with regression to identify the subcortical components of resting-state fMRI functional networks*. Medical Image Analysis. En révision.

[Worbe* *et al.* 2012] Y Worbe*, C Malherbe*, A Hartmann, M Péligrini-Issac, A Messé, M Vidailhet, S Lehericy et H Benali. *Functional immaturity of cortico-basal ganglia networks in Gilles de la Tourette syndrome*. Brain, 2012.

* : contribution équivalente des auteurs, Sous presse.

Publications originales dans des revues non indexées (y compris articles longs d'actes de conférences)

[Malherbe *et al.* 2009] C Malherbe, V Perlberg, E Bardinet, A Messé, M Péligrini-Issac, S Lehericy et H Benali. *Étude des réseaux anatomo-fonctionnels du cerveau*. In : Congrès de la SMAI, 2009.

[Malherbe *et al.* 2010a] C Malherbe, E Bardinet, A Messé, V Perlberg, G Marrelec, M Péligrini-Issac, J Yelnik, S Lehericy et H Benali. *A bootstrap method to improve brain subcortical network segregation in resting-state fMRI data*. In : Proceedings of Compstat, 2010.

[Malherbe *et al.* 2010b] C Malherbe, M Péligrini-Issac, V Perlberg, S Lehericy, G Marrelec et H Benali. *Identification of functional cortico-subcortical networks in resting-state fMRI : a combined NEDICA and GLM analysis*. In : Proceedings of the 2010 IEEE International Symposium on Biomedical Imaging : From Nano to Macro (ISBI'10), pages 1169–72, 2010.

Résumés publiés dans des actes de conférence

[Malherbe *et al.* 2010] C Malherbe, A Messé, M Péligrini-Issac, S Lehericy et H Benali. *Comparing functional and anatomical segregation in the basal ganglia using fMRI and fiber tracking*. In : Proceedings of the 16th International

- Conference on Functional Mapping of the Human Brain, Barcelona, Spain, 2010.
- [Malherbe *et al.* 2011a] C Malherbe, A Messé, M Péligrini-Issac, S Lehericy et H Benali. *Anatomical consistency of functional segregation in subcortical structures*. In : Proceedings of the 17th International Conference on Functional Mapping of the Human Brain, Québec, Canada, 2011.
- [Malherbe *et al.* 2011b] C Malherbe, Y Worbe, A Messé, A Hartmann, M Péligrini-Issac, M Vidailhet, S Lehericy et H Benali. *Small-world architecture of cortico-basal ganglia circuits in Gilles de la Tourette syndrome*. In : Proceedings of the 17th International Conference on Functional Mapping of the Human Brain, Québec, Canada, 2011.
- [Marrakchi-Kacem *et al.* 2010] L Marrakchi-Kacem, F Poupon, P Roca, A Tucholka, C Delmaire, E Bardinnet, M Sharman, R Valabrègue, A Messé, C Malherbe, H Benali, A Durr, J F Mangin, S Lehericy et C Poupon. *Probabilistic atlas of the connections between the basal ganglia and the cortex*. In : Proceedings of the ISMRM 18th Annual Scientific Meeting and Exhibition, Stockholm, Sweden, 2010.
- [Messé *et al.* 2010] A Messé, C Delmaire, Y Worbe, G Marrelec, R Valabrègue, C Malherbe, J Yelnik, L Marrakchi-Kacem, C Poupon, E Bardinnet, A Durr, H Benali et S Lehericy. *Connectivity-based delineation of basal ganglia using hierarchical classification*. In : Proceedings of the 16th International Conference on Functional Mapping of the Human Brain, Barcelona, Spain, 2010.

Références bibliographiques

- [Abou Elseoud *et al.* 2011] A Abou Elseoud, H Littow, J Remes, T Starck, J Nikkinen, J Nissilä, M Timonen, O Tervonen et V Kiviniemi. *Group-ICA model order highlights patterns of functional brain connectivity*. *Frontiers in Systems Neuroscience*, vol. 5, page 37, 2011.
- [Achard & Bullmore 2007] S Achard et E Bullmore. *Efficiency and cost of economical brain functional networks*. *PLoS Computational Biology*, vol. 3, page e17, 2007. doi : 10.1371/journal.pcbi.0030017.
- [Achard *et al.* 2006] S Achard, R Salvador, B Whitcher, J Suckling et E Bullmore. *A resilient, low-frequency, small-world human brain functional network with highly connected association cortical hubs*. *Journal of Neurosciences*, vol. 26, pages 63–72, 2006.
- [Alexander *et al.* 1986] G E Alexander, M R Delong et P L Strick. *Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex*. *Annual Review of Neurosciences*, vol. 9, pages 357–81, 1986.
- [Alexander *et al.* 1990] G E Alexander, M D Crutcher et M R DeLong. *Basal ganglia-thalamocortical circuits : parallel substrates for motor, oculomotor, "prefrontal" and "limbic" functions*. *Progress in Brain Research*, vol. 85, pages 119–46, 1990.
- [Andersen *et al.* 1999] A H Andersen, D M Gash et M J Avison. *Principal component analysis of the dynamic response measured by fMRI : a generalized linear systems framework*. *Magnetic Resonance Imaging*, vol. 17, pages 795–815, 1999.
- [Ashburner 2007] J Ashburner. *A fast diffeomorphic image registration algorithm*. *Neuroimage*, vol. 38, pages 95–113, 2007.
- [Association 1994] American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders DSM-IV-TR Fourth Edition (Text Revision)*. American Psychiatric Association, Washington, DC, 4e édition, 1994.
- [Bandettini 2009] P Bandettini. *What's new in neuroimaging methods*. *Annals of the New York Academy of Sciences*, vol. 1156, pages 360–93, 2009.
- [Basser *et al.* 1994] P J Basser, J Mattiello et D Le Bihan. *MR diffusion tensor spectroscopy and imaging*. *Biophysical Journal*, vol. 66, pages 259–67, 1994.

- [Basser *et al.* 2000] P J Basser, S Pajevic, C Pierpaoli, J Duda et A Aldroubi. *In vivo fiber tractography using DT-MRI data*. Magnetic Resonance in Medicine, vol. 44, pages 625–32, 2000.
- [Bassett *et al.* 2008] D S Bassett, E Bullmore, B A Verchinski, V S Mattay, D R Weinberger et A Meyer-Lindenberg. *Hierarchical organization of human cortical networks in health and schizophrenia*. Journal of Neurosciences, vol. 28, pages 9239–48, 2008.
- [Beckmann & Smith 2004] C F Beckmann et S M Smith. *Probabilistic independent component analysis for functional magnetic resonance imaging*. IEEE Transactions on Medical Imaging, vol. 23, pages 137–52, 2004.
- [Beckmann & Smith 2005] C F Beckmann et S M Smith. *Tensorial extensions of independent component analysis for multisubject fMRI analysis*. Neuroimage, vol. 25, pages 294–311, 2005.
- [Beckmann *et al.* 2005] C F Beckmann, M De Luca, J T Devlin et S M Smith. *Investigations into resting-state connectivity using independent component analysis*. Philosophical Transactions of the Royal Society, vol. 360, pages 1001–13, 2005.
- [Beckmann *et al.* 2009] C F Beckmann, C E Mackay, N Filippini et S M Smith. *Group comparison of resting-state fMRI data using multi-subject ICA and dual regression*. Neuroimage, vol. 47S, page S148, 2009.
- [Behrens *et al.* 2003a] T E J Behrens, H Johansen-Berg, M W Woolrich, S M Smith, C A Wheeler-Kingshott, P A Boulby, G J Barker, E L Sillery, K Sheehan, O Ciccarelli, A J Thompson, J M Brady et P M Matthews. *Non-invasive mapping of connections between human thalamus and cortex using diffusion imaging*. Nature Neuroscience, vol. 6, pages 750–7, 2003.
- [Behrens *et al.* 2003b] T E J Behrens, M W Woolrich, M Jenkinson, H Johansen-Berg, R G Nunes, P M Clare, S Matthews, J M Brady et S M Smith. *Characterization and propagation of uncertainty in diffusion-weighted MR imaging*. Magnetic Resonance in Medicine, vol. 50, pages 1077–88, 2003.
- [Behrens *et al.* 2007] T E J Behrens, H Johansen-Berg, S Jbabdi, M F S Rushworth et M W Woolrich. *Probabilistic diffusion tractography with multiple fibre orientations : What can we gain ?* Neuroimage, vol. 34, pages 144–55, 2007.
- [Bell & Sejnowski 1995] A J Bell et T J Sejnowski. *An information-maximization approach to blind separation and blind deconvolution*. Neural Computation, vol. 7, pages 1129–59, 1995.

- [Bellec *et al.* 2006] P Bellec, V Perlberg, S Jbabdi, M Péligrini-Issac, J-L Anton, J Doyon et H Benali. *Identification of large-scale networks in the brain using fMRI*. Neuroimage, vol. 29, pages 1231–43, 2006.
- [Benjamini & Hochberg 1995] Y Benjamini et Y Hochberg. *Controlling the false discovery rate : a practical and powerful approach to multiple testing*. Journal of the Royal Statistical Society, Series B, Statistical Methodology, vol. 57, pages 289–300, 1995.
- [Biswal *et al.* 1995] B B Biswal, F Z Yetkin, V M Haughton et J S Hyde. *Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI*. Magnetic Resonance in Medicine, vol. 34, pages 537–41, 1995.
- [Biswal *et al.* 1997] B B Biswal, J Van Kylen et J S Hyde. *Simultaneous assessment of flow and BOLD signals in resting-state functional connectivity maps*. Nuclear Magnetic Resonance in Biomedicine, vol. 10, pages 165–70, 1997.
- [Biswal *et al.* 1998] B Biswal, J L Ulmer, R L Krippendorf, H H Harsch, D L Daniels, J S Hyde et V M Haughton. *Abnormal cerebral activation associated with a motor task in Tourette syndrome*. American Journal of Neuroradiology, vol. 19, pages 1509–12, 1998.
- [Biswal *et al.* 2010] B B Biswal, M Mennes, X N Zuo, S Gohel, C Kelly, S M Smith, C F Beckmann, J S Adelstein, R L Buckner, S Colcombe, A M Dogonowski, M Ernst, D Fair, M Hampson, M J Hoptman, J S Hyde, V J Kiviniemi, R Kötter, S J Li, C P Lin, M J Lowe, C Mackay, D J Madden, K H Madsen, D S Margulies, H S Mayberg, K McMahon, C S Monk, S H Mostofsky, B J Nagel, J J Pekar, S J Peltier, S E Petersen, V Riedl, S A Rombouts, B Rypma, B L Schlaggar, S Schmidt, R D Seidler, G J Siegle, C Sorg, G J Teng, J Veijola, A Villringer, M Walter, L Wang, X C Weng, S Whitfield-Gabrieli, P Williamson, C Windischberger, Y F Zang, H Y Zhang, F X Castellanos et M P Milham. *Toward discovery science of human brain function*. Proceedings of the National Academy of Sciences of the U.S.A., vol. 107, pages 4734–9, 2010.
- [Bloch *et al.* 2006] M H Bloch, B S Peterson, L Scahill, J Otko, L Katsoyich, H Zhang et J F Leckman. *Adulthood outcome of tic and obsessive-compulsive symptom severity in children with Tourette syndrome*. Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine, vol. 160, pages 65–9, 2006.
- [Booth *et al.* 2007] J R Booth, L Wood, D Lu, J C Houk et T Bitan. *The role of the basal ganglia and cerebellum in language processing*. Brain Research Reviews, vol. 1133, pages 136–44, 2007.

- [Broca 1861] P Broca. *Perte de la parole, ramollissement chronique et destruction partielle du lobe antérieur gauche du cerveau*. Bulletin de la Société Anthropologique, vol. 2, pages 235–8, 1861.
- [Brodmann 1909] K Brodmann. Vergleichende Lokalisationslehre der Grosshirnrinde in ihren Prinzipien dargestellt auf Grund des Zellenbaues. « The principles of comparative localisation in the cerebral cortex based on cytoarchitectonics ». Barth, 1909.
- [Bronfeld & Bar-Gad 2011] M Bronfeld et I Bar-Gad. *Loss of specificity in Basal Ganglia related movement disorders*. Frontiers in Systems Neuroscience, vol. 5, page 38, 2011.
- [Buckner *et al.* 2009] R L Buckner, J Sepulcre, T Talukdar, F M Krienen, H Liu, T Hedden, J R Andrews-Hanna, R A Sperling et K A Johnson. *Cortical hubs revealed by intrinsic functional connectivity : mapping, assessment of stability, and relation to Alzheimer's disease*. The Journal of Neuroscience, vol. 29, pages 1860–73, 2009.
- [Bullmore & Sporns 2009] E Bullmore et O Sporns. *Complex brain networks : graph theoretical analysis of structural and functional systems*. Nature Review Neurosciences, vol. 10, pages 186–98, 2009.
- [Calhoun *et al.* 2001] V D Calhoun, T Adali, G D Pearlson et J J Pekar. *A method for making group inferences from functional MRI data using independent component analysis*. Human Brain Mapping, vol. 14, pages 140–51, 2001.
- [Calhoun *et al.* 2008] V D Calhoun, K A Kiehl et G D Pearlson. *Modulation of temporally coherent brain networks estimated using ICA at rest and during cognitive tasks*. Human Brain Mapping, vol. 29, pages 828–38, 2008.
- [Cavada & Goldman-Rakic 1991] C Cavada et P S Goldman-Rakic. *Topographic segregation of corticostriatal projections from posterior parietal subdivisions in the macaque monkey*. Neuroscience, vol. 42, pages 683–96, 1991.
- [Cheng *et al.* 1997] K Cheng, K S Saleem et K Tanaka. *Organization of corticostriatal and corticoamygdalar projections arising from the anterior inferotemporal area TE of the macaque monkey : a Phaseolus vulgaris leucoagglutinin study*. The Journal of Neuroscience, vol. 17, pages 7902–25, 1997.
- [Church *et al.* 2009] J A Church, D A Fair, N U Dosenbach, A L Cohen, F M Miezin, S E Petersen et B L Schlaggar. *Control networks in paediatric Tourette syndrome show immature and anomalous patterns of functional connectivity*. Brain, vol. 132, pages 225–38, 2009.

- [Cohen *et al.* 2009] M X Cohen, J C Schoene-Bake, C E Elger et B Weber. *Connectivity-based segregation of the human striatum predicts personality characteristics*. Nature Neuroscience, vol. 12, pages 32–4, 2009.
- [Cole *et al.* 2010] D M Cole, S M Smith et C F Beckmann. *Advances and pitfalls in the analysis and interpretation of resting state fMRI data*. Frontiers in Systems Neuroscience, vol. 4, pages 1–15, 2010.
- [Cordes & Nandy 2007] D Cordes et R Nandy. *Independent component analysis in the presence of noise in fMRI*. Magnetic Resonance Imaging, vol. 25, pages 1237–48, 2007.
- [Cordes *et al.* 2002] D Cordes, V Haughton, J D Carew, K Arfanakis et K Maravilla. *Hierarchical clustering to measure connectivity in fMRI resting-state data*. Magnetic Resonance Imaging, vol. 20, pages 305–17, 2002.
- [Coynel 2011] D Coynel. *Étude méthodologique des réseaux fonctionnels cérébraux à large échelle en IRM fonctionnelle, Application à la caractérisation du réseau moteur lors de l'apprentissage moteur et dans la dystonie*. Thèse de Doctorat en Sciences, UPMC Univ Paris 6, Paris, 2011.
- [Crinion *et al.* 2007] J Crinion, J Ashburner, A Leff, M Brett, C Price et K Friston. *Spatial normalization of lesioned brains : performance evaluation and impact on fMRI analyses*. Neuroimage, vol. 37, pages 866–75, 2007.
- [Damoiseaux & Greicius 2009] J S Damoiseaux et M D Greicius. *Greater than the sum of its parts : a review of studies combining structural connectivity and resting-state functional connectivity*. Brain Structure and Function, vol. 213, pages 525–33, 2009.
- [Damoiseaux *et al.* 2006] J S Damoiseaux, S A R B Rombouts, F Barkhof, P Scheltens, C J Stam, S M Smith et C F Beckmann. *Consistent resting-state networks across healthy subjects*. Proceedings of the National Academy of Sciences of the U.S.A., vol. 103, pages 13848–53, 2006.
- [Damoiseaux *et al.* 2008] J S Damoiseaux, C F Beckmann, E J Arigita, F Barkhof, P Scheltens, C J Stam, S M Smith et S A R B Rombouts. *Reduced resting-state brain activity in the “default network” in normal aging*. Cerebral Cortex, vol. 18, pages 1856–64, 2008.
- [Daubechies *et al.* 2009] I Daubechies, E Roussos, S Takerkart, M Benharrosh, C Golden, K D’Ardenne, W Richter, J D Cohen et J Haxby. *Independent component analysis for brain fMRI does not select for independence*. Proceedings of the National Academy of Sciences of the U.S.A., vol. 106, pages 10415–22, 2009.

- [De Luca *et al.* 2006] M De Luca, C F Beckmann, N De Stefano, P M Matthews et S M Smith. *fMRI resting state networks define distinct modes of long-distance interactions in the human brain*. Neuroimage, vol. 29, pages 1359–67, 2006.
- [Deco *et al.* 2011] G Deco, V K Jirsa et A R McIntosh. *Emerging concepts for the dynamical organization of resting-state activity in the brain*. Nature Reviews Neuroscience, vol. 12, pages 43–56, 2011.
- [DeLong 1990] M R DeLong. *Primate models of movement disorders of basal ganglia origin*. Trends in Neurosciences, vol. 13, pages 281–5, 1990.
- [Descoteaux 2008] M Descoteaux. *High angular resolution diffusion MRI : from local estimation to segmentation and tractography*. Thèse de Doctorat en Sciences, Université de Nice-Sophia Antipolis, 2008.
- [Deshpande *et al.* 2011] G Deshpande, P Santhanam et X Hu. *Instantaneous and causal connectivity in resting state brain networks derived from functional MRI data*. Neuroimage, vol. 54, pages 1043–52, 2011.
- [Dice 1945] L R Dice. *Measures of the amount of ecologic association between species*. Ecology, vol. 26, pages 297–302, 1945.
- [Draganski *et al.* 2008] D Draganski, F Kherif, S Klöppel, P A Cook, D C Alexander, G M F Parker, R Deichmann, J Ashburner et R S J Frackowiak. *Evidence for segregated and integrative connectivity patterns in the human basal ganglia*. Journal of Neurosciences, vol. 28, pages 7143–52, 2008.
- [Drake *et al.* 1992] M E Jr Drake, S A Hietter, J E Bogner et J M Andrews. *Cassette EEG sleep recordings in Gilles de la Tourette syndrome*. Clinical Electroencephalography, vol. 23, pages 142–6, 1992.
- [Draper & Smith 1998] N R Draper et H Smith. Applied regression analysis. NJ : Wiley-Interscience, Hoboken, 1998.
- [Dum & Strick 2002] R P Dum et P L Strick. *Motor areas in the frontal lobe of the primate*. Physiology & Behavior, vol. 77, pages 677–82, 2002.
- [Efron & Tibshirani 1993] B Efron et R J Tibshirani. An Introduction to the Bootstrap. Chapman & Hall, New-York, 1993.
- [Evans *et al.* 1992] A C Evans, D L Collins et B Milner. *An MRI-based stereotactic atlas from 250 young normal subjects*. Journal of Society Neuroscience Abstract, vol. 18, page 408, 1992.
- [Evans 1992] R W Evans. *The postconcussion syndrome and the sequelae of mild head injury*. Clinical Neurology, vol. 10, pages 815–47, 1992.

- [Fair *et al.* 2007] D A Fair, N U Dosenbach, J A Church, A L Cohen, S Brahmabhatt, F M Miezin, D M Barch, M E Raichle, S E Petersen et B L Schlaggar. *Development of distinct control networks through segregation and integration*. Proceedings of the National Academy of Sciences of the U.S.A., vol. 104, pages 13507–12, 2007.
- [Fair *et al.* 2009] D A Fair, A L Cohen, J D Power, N U Dosenbach, J A Church, F M Miezin, B L Schlaggar et S E Petersen. *Functional brain networks develop from a "local to distributed" organization*. PLoS Computational Biology, vol. 5, 2009. doi : 10.1371/journal.pcbi.1000381.
- [Ferry *et al.* 2000] A T Ferry, D Ongur, X An et J L Price. *Prefrontal cortical projections to the striatum in macaque monkeys : evidence for an organization related to prefrontal networks*. Journal of Comparative Neurology, vol. 425, pages 447–70, 2000.
- [Filippini *et al.* 2009] N Filippini, B J MacIntosh, M G Hough, G M Goodwin, G B Frisoni, S M Smith, P M Matthews, C F Beckmann et C E Mackay. *Distinct patterns of brain activity in young carriers of the APOE- ϵ 4 allele*. Proceedings of the National Academy of Sciences of the U.S.A., vol. 106, pages 7209–14, 2009.
- [Fischl *et al.* 2004] B Fischl, A van der Kouwe, C Destrieux, E Halgren, F Segonne, D H Salat, E Busa, L J Seidman, J Goldstein, D Kennedy, V Caviness, N Makris, B Rosen et A M Dale. *Automatically parcellating the human cerebral cortex*. Cerebral Cortex, vol. 14, pages 11–22, 2004.
- [Flechsigt 1896] P Flechsigt. *Le cerveau et l'âme. Sur les centres d'association du cerveau humain. La localisation des processus psychiques, surtout des sensations de l'homme*. L'année psychologique, vol. 3, pages 345–8, 1896.
- [Forstmann *et al.* 2010] B U Forstmann, A Anwander, A Schäfer, J Neumann, S Brown, E J Wagenmakers, R Bogacz et R Turner. *Cortico-striatal connections predict control over speed and accuracy in perceptual decision making*. Proceedings of the National Academy of Sciences of the U.S.A., vol. 107, pages 15916–20, 2010.
- [Fox & Raichle 2007] P T Fox et M E Raichle. *Spontaneous fluctuations in brain activity observed with functional magnetic resonance imaging*. Nature Reviews Neuroscience, vol. 8, pages 700–11, 2007.
- [Fox *et al.* 1988] P T Fox, M E Raichle, M A Mintun et C Dence. *Nonoxidative glucose consumption during focal physiologic neural activity*. Science, vol. 241, pages 462–4, 1988.

- [Fox *et al.* 2005] M D Fox, A Z Snyder, J L Vincent, L Corbetta, D C Van Essen et M E Raichle. *The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks*. Proceedings of the National Academy of Sciences of the U.S.A., vol. 102, pages 9673–8, 2005.
- [François *et al.* 2004] C François, D Grabli, K McCairn, C Jan, C Karachi, E C Hirsch, J Féger et L Tremblay. *Behavioural disorders induced by external globus pallidus dysfunction in primates II. Anatomical study*. Brain, vol. 127, pages 2055–70, 2004.
- [Friston *et al.* 1993] K J Friston, C D Frith, P F Liddle et R S Frackowiak. *Functional connectivity : the principal-component analysis of large (PET) data sets*. Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism, vol. 13, pages 5–14, 1993.
- [Friston 1994] K J Friston. *Functional and effective connectivity in neuroimaging : a synthesis*. Human Brain Mapping, vol. 2, pages 56–78, 1994.
- [Friston 1998] K J Friston. *The disconnection hypothesis*. Schizophrenia Research, vol. 30, pages 115–25, 1998.
- [Gong *et al.* 2009] G Gong, Y He, L Concha, C Lebel, D Gross, A Evans et C Beaulieu. *Mapping anatomical connectivity patterns of human cerebral cortex using in vivo diffusion tensor imaging tractography*. Cerebral Cortex, vol. 19, pages 524–36, 2009.
- [Goodman *et al.* 1989] W K Goodman, L H Price, S A Rasmussen, C Mazure, P Delgado, G R Heninger et D S Charney. *The Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale. II. Validity*. Archives of General Psychiatry, vol. 46, pages 1012–6, 1989.
- [Gopinath *et al.* 2010] K Gopinath, W Ringe, A Goyal, K Carter, H R Dinse, R Hailey et R Briggs. *Striatal functional connectivity networks are modulated by fMRI resting state conditions*. Neuroimage, vol. 19, pages 72–8, 2010.
- [Gosseries *et al.* 2008] O Gosseries, A Demertzi, Q Noirhomme, J Tshibanda, M Boly, M Op de Beeck, R Hustinx, P Maquet, E Salmon, G Moonen, A Luxen, S Laureys et X De Tiège. *Que mesure la neuro-imagerie fonctionnelle : IRMf, TEP & MEG ?* Revue Médicale de Liège, vol. 63, pages 231–7, 2008.
- [Govindan *et al.* 2010] R M Govindan, M I Makki, B J Wilson, M E Behen et H T Chugani. *Abnormal water diffusivity in corticostriatal projections in children with Tourette syndrome*. Human Brain Mapping, vol. 31, pages 1665–74, 2010.

- [Grabli *et al.* 2004] D Grabli, K McCairn, E C Hirsch, Y Agid, J Féger, C François et L Tremblay. *Behavioural disorders induced by external globus pallidus dysfunction in primates : I. Behavioural study*. Brain, vol. 127, pages 2039–54, 2004.
- [Greicius *et al.* 2003] M D Greicius, B Krasnow, A L Reiss et V Menon. *Functional connectivity in the resting brain : A network analysis of the default mode hypothesis*. Proceedings of the National Academy of Sciences of the U.S.A., vol. 100, pages 253–8, 2003.
- [Greicius *et al.* 2009] M D Greicius, K Supekar, V Menon et R F Dougherty. *Resting-state functional connectivity reflects structural connectivity in the default mode network*. Cerebral Cortex, vol. 19, pages 72–8, 2009.
- [Guimerà & Amaral 2005] R Guimerà et L A Amaral. *Cartography of complex networks : modules and universal roles*. Journal of Statistical Mechanics, vol. 2005, page p02001, 2005.
- [Habas *et al.* 2009] C Habas, N Kamdar, D Nguyen, K Prater, C F Beckmann, V Menon et M D Greicius. *Distinct cerebellar contributions to intrinsic connectivity networks*. The Journal of Neuroscience, vol. 29, pages 8586–94, 2009.
- [Haber & Lu 1995] S N Haber et W Lu. *Distribution of preproenkephalin messenger RNA in the basal ganglia and limbic-associated regions of the monkey telencephalon*. Neuroscience, vol. 65, pages 417–29, 1995.
- [Haber 2003] S N Haber. *The primate basal ganglia : parallel and integrative networks*. Journal of Chemical Neuroanatomy, vol. 26, pages 317–30, 2003.
- [Hagmann *et al.* 2007] P Hagmann, M Kuran, X Gigandet, P Thiran, V J Weeden, R Meuli et J-P Thiran. *Mapping human whole-brain structural networks with diffusion MRI*. PLoS One, vol. 2, page e597, 2007. doi : 10.1371/journal.pone.0000597.
- [Hagmann *et al.* 2008] P Hagmann, L Cammoun, X Gigandet, R Meuli, C Honey, V Wedeen et O Sporns. *Mapping the structural core of human cerebral cortex*. PLoS Biology, vol. 6, page e159, 2008. doi : 10.1371/journal.pbio.0060159.
- [Hampson *et al.* 2002] M Hampson, B S Peterson, P Skudlarski, J C Gatenby et J C Gore. *Detection of functional connectivity using temporal correlations in MR images*. Human Brain Mapping, vol. 15, pages 247–62, 2002.
- [Hartmann *et al.* 2011] A Hartmann, P van Meerbeeck, E Deniau, C Béhar, V Czernecki, C Depienne et Y Worbe. *Tics et syndrome de Gilles de la Tourette*. Neurologie, 2011. doi : 10.1016/S0246-0378(11)53655-3.

- [Hasboun 2004] D Hasboun. *Enseignement de la neuroanatomie par l'image*. Disponible sur Internet à l'adresse <http://www.chups.jussieu.fr/ext/neuranat>, 2004.
- [Hebb 1949] D O Hebb. *The organization of behavior : A neuropsychological theory*. Wiley, New York, 1949.
- [Hikosaka *et al.* 2000] O Hikosaka, Y Takikawa et R Kawagoe. *Role of the basal ganglia in the control of purposive saccadic eye movements*. *Physiological Reviews*, vol. 80, pages 953–78, 2000.
- [Honey *et al.* 2009] C J Honey, O Sporns, L Cammoun, X Gigandet, J-P Thiran, R Meuli et P Hagmann. *Predicting human resting-state functional connectivity from structural connectivity*. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the U.S.A.*, vol. 106, pages 2035–40, 2009.
- [Humphries & Gurney 2008] M D Humphries et K Gurney. *Network 'small-worldness' : a quantitative method for determining canonical network equivalence*. *PLoS One*, vol. 3, page e2051, 2008. doi : 10.1371/journal.pone.0002051.
- [Hyde *et al.* 1995] T M Hyde, M E Stacey, R Coppola, S F Handel, K C Rickler et D R Weinberger. *Cerebral morphometric abnormalities in Tourette's syndrome : a quantitative MRI study of monozygotic twins*. *Neurology*, vol. 45, pages 1176–82, 1995.
- [Hyvärinen 1999] A Hyvärinen. *Fast and robust fixed-point algorithms for independent component analysis*. *IEEE Transactions on Neural Networks*, vol. 10, pages 626–34, 1999.
- [Iturria-Medina *et al.* 2007] Y Iturria-Medina, E J Canales-Rodríguez, L Melie-García, P A Valdés-Hernández, E Martínez-Montes, Y Alemán-Gómez et J M Sánchez-Bornot. *Characterizing brain anatomical connections using diffusion weighted MRI and graph theory*. *Neuroimage*, vol. 36, pages 645–60, 2007.
- [Iturria-Medina *et al.* 2008] Y Iturria-Medina, R C Sotero, E J Canales-Rodríguez, Y Alemán-Gómez et L Melie-García. *Studying the human brain anatomical network via diffusion-weighted MRI and Graph Theory*. *Neuroimage*, vol. 40, pages 1064–76, 2008.
- [Jenkinson & Smith 2001] M Jenkinson et S Smith. *A global optimisation method for robust affine registration of brain images*. *Medical Image Analysis*, vol. 5, pages 143–56, 2001.
- [Johansen-Berg *et al.* 2005] H Johansen-Berg, T E Behrens, E Sillery, O Ciccarelli, A J Thompson, S M Smith et P M Matthews. *Functional-anatomical vali-*

- dation and individual variation of diffusion tractography-based segmentation of the human thalamus*. Cerebral Cortex, vol. 15, pages 31–9, 2005.
- [Kahle 2002] W Kahle. Atlas de poche d'anatomie, volume 3. Flammarion, Paris, 2002.
- [Kaiser & Hilgetag 2006] M Kaiser et C C Hilgetag. *Nonoptimal component placement, but short processing paths, due to long-distance projections in neural systems*. PloS Computational Biology, vol. 2, page e95, 2006. doi : 10.1371/journal.pcbi.0020095.
- [Kalanithi et al. 2005] P S Kalanithi, W Zheng, Y Kataoka, M DiFiglia, H Grantz, C B Saper, M L Schwartz, J F Leckman et F M Vaccarino. *Altered parvalbumin-positive neuron distribution in basal ganglia of individuals with Tourette syndrome*. Proceedings of the National Academy of Sciences of the U.S.A., vol. 102, pages 13307–12, 2005.
- [Kandel et al. 2000] E Kandel, J Schwartz et T Jessel. Principles of Neural Science. McGraw-Hill, New York, United States, 4e édition, 2000.
- [Karachi et al. 2002] C Karachi, C François, K Parain, E Bardinnet, D Tandé, E Hirsch et J Yelnik. *Three-dimensional cartography of functional territories in the human striatopallidal complex by using calbindin immunoreactivity*. Journal of Comparative Neurology, vol. 450, pages 122–34, 2002.
- [Kataoka et al. 2010] Y Kataoka, P S Kalanithi, H Grantz, M L Schwartz, C Saper, J F Leckman et F M Vaccarino. *Decreased number of parvalbumin and cholinergic interneurons in the striatum of individuals with Tourette syndrome*. Journal of Comparative Neurology, vol. 518, pages 277–91, 2010.
- [Kiviniemi et al. 2003] V Kiviniemi, J H Kantola, J Jauhiainen, A Hyvärinen et O Tervonen. *Independent component analysis of nondeterministic fMRI signal sources*. Neuroimage, vol. 19, pages 253–60, 2003.
- [Kiviniemi et al. 2009] V Kiviniemi, T Starck, J Remes, X Long, J Nikkinen, M Haapea, J Veijola, I Moilanen, M Isohanni, Y F Zang et O Tervonen. *Functional segmentation of the brain cortex using high model order group PICA*. Human Brain Mapping, vol. 30, pages 3865–86, 2009.
- [Koch et al. 2002] M A Koch, D G Norris et M Hund-Georgiadis. *An investigation of functional and anatomical connectivity using magnetic resonance imaging*. Neuroimage, vol. 16, pages 241–50, 2002.
- [Krack et al. 2010] P Krack, M I Hariz, C Baunez, J Guridi et J A Obeso. *Deep brain stimulation : from neurology to psychiatry ?* Trends in Neurosciences, vol. 33, pages 474–84, 2010.

- [Kringelbach & Rolls 2004] M L Kringelbach et E T Rolls. *The functional neuroanatomy of the human orbitofrontal cortex : evidence from neuroimaging and neuropsychology*. Progress in Neurobiology, vol. 72, pages 341–72, 2004.
- [Kunishio & Haber 1994] K Kunishio et S N Haber. *Primate cingulostriatal projection : limbic striatal versus sensorimotor striatal input*. Journal of Comparative Neurology, vol. 350, pages 337–56, 1994.
- [Kunzle 1975] H Kunzle. *Bilateral projections from precentral motor cortex to the putamen and other parts of the basal ganglia. An autoradiographic study in Macaca fascicularis*. Brain Research, vol. 88, pages 195–209, 1975.
- [Laird *et al.* 2011] A R Laird, P M Fox, S B Eickhoff, J A Turner, K L Ray, D R McKay, D C Glahn, C F Beckmann, S M Smith et P T Fox. *Behavioral interpretations of intrinsic connectivity networks*. Journal of Cognitive Neuroscience, vol. 23, pages 4022–37, 2011.
- [Latora & Marchiori 2001] V Latora et M Marchiori. *Efficient behavior of small-world networks*. Physical Review Letters, vol. 87, pages 198701–4, 2001.
- [Leckman *et al.* 1989] J F Leckman, M A Riddle, M T Hardin, S I Ort, K L Swartz, J Stevenson et D J Cohen. *The Yale Global Tic Severity Scale : initial testing of a clinician-rated scale of tic severity*. Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry, vol. 28, pages 566–73, 1989.
- [Leh *et al.* 2007] S E Leh, A Ptito, M M Chakravarty et A P Strafella. *Fronto-striatal connections in the human brain : a probabilistic diffusion tractography study*. Neuroscience Letters, vol. 419, pages 113–8, 2007.
- [Lehéricy *et al.* 2004] S Lehéricy, M Ducros, P-F van de Moortele, C François, L Thivard, C Poupon, N Swindale, K Ugurbil et D S Kim. *Diffusion tensor fiber tracking shows distinct corticostriatal circuits in humans*. Annals of Neurology, vol. 55, pages 522–9, 2004.
- [Lehéricy *et al.* 2006] S Lehéricy, E Bardinet, L Tremblay, P F Van de Moortele, J B Pochon, D Dormont, D S Kim, J Yelnik et K Ugurbil. *Motor control in basal ganglia circuits using fMRI and brain atlas approaches*. Cerebral Cortex, vol. 16, pages 149–61, 2006.
- [Lehéricy *et al.* 2004] S Lehéricy, M Ducros, A Krainik, C François, P F Van de Moortele, K Ugurbil et D S Kim. *3-D diffusion tensor axonal tracking shows distinct SMA and pre-SMA projections to the human striatum*. Cerebral Cortex, vol. 14, pages 1302–9, 2004.
- [Lévesque & Parent 2005] M Lévesque et A Parent. *The striatofugal fiber system in primates : a reevaluation of its organization based on single-axon tracing*

- studies*. Proceedings of the National Academy of Sciences of the U.S.A., vol. 102, pages 11888–93, 2005.
- [Logothetis *et al.* 2001] N K Logothetis, J Pauls, M Augath, T Trinath et A Oeltermann. *Neurophysiological investigation of the basis of the fMRI signal*. Nature, vol. 412, pages 150–7, 2001.
- [Lowe *et al.* 1998] M J Lowe, B J Mock et J A Sorenson. *Functional connectivity in single and multislice echoplanar imaging using resting-state fluctuations*. Neuroimage, vol. 7, pages 119–32, 1998.
- [Ludolph *et al.* 2008] A G Ludolph, E H Pinkhardt, L Tebartz van Elst, G Libal, A C Ludolph, J M Fegert et J Kassubek. *Are amygdalar volume alterations in children with Tourette syndrome due to ADHD comorbidity ?* Developmental Medicine and Child Neurology, vol. 50, pages 524–9, 2008.
- [Luo *et al.* 2011] C Luo, Q Li, Y Xia, X Lei, K Xue, Z Yao, Y Lai, E Marti Nez-Montes, W Liao, D Zhou, P A Valdes-Sosa, Q Gong et D Yao. *Resting state basal ganglia network in idiopathic generalized epilepsy*. Human Brain Mapping, 2011. sous presse.
- [Makeig *et al.* 1997] S Makeig, T P Jung, A J Bell, D Ghahremani et T J Sejnowski. *Blind separation of auditory event-related brain responses into independent components*. Proceedings of the National Academy of Sciences of the U.S.A., vol. 94, pages 10979–84, 1997.
- [Makki *et al.* 2008] M I Makki, M Behen, A Bhatt, B Wilson et H T Chugani. *Microstructural abnormalities of striatum and thalamus in children with Tourette syndrome*. Movement Disorders, vol. 23, pages 2349–56, 2008.
- [Malherbe *et al.* 2010a] C Malherbe, M Péligrini-Issac, V Perlberg, S Lehericy, G Marrelec et H Benali. *Identification of functional cortico-subcortical networks in resting-state fMRI : a combined NEDICA and GLM analysis*. In : Proceedings of the 2010 IEEE International Symposium on Biomedical Imaging : From Nano to Macro (ISBI'10), pages 1169–72, 2010.
- [Mallet *et al.* 2007] L Mallet, M Schüpbach, K N'Diaye, P Remy, E Bardinet, V Czernecki, M L Welter, A Pelissolo, M Ruberg, Y Agid et J Yelnik. *Stimulation of subterritories of the subthalamic nucleus reveals its role in the integration of the emotional and motor aspects of behavior*. Proceedings of the National Academy of Sciences of the U.S.A., vol. 104, pages 10661–6, 2007.
- [Mangin *et al.* 2004] J F Mangin, D Rivière, A Cachia, E Duchesnay, Y Cointepas, D Papadopoulos-Orfanos, D L Collins, A C Evans et J Régis. *Object-based*

- morphometry of the cerebral cortex*. IEEE Transactions on Medical Imaging, vol. 23, pages 968–82, 2004.
- [Margulies *et al.* 2009] D S Margulies, J L Vincent, C Kelly, G Lohmann, L Q Uddin, B B Biswal, A Villringer, F X Castellanos, M P Milham et M Petrides. *Precuneus shares intrinsic functional architecture in humans and monkeys*. Proceedings of the National Academy of Sciences of the U.S.A., vol. 106, pages 20069–74, 2009.
- [Marrakchi-Kacem 2011] L Marrakchi-Kacem. *Connectivité anatomique des noyaux gris centraux : développements méthodologiques et application aux troubles moteurs*. Thèse de Doctorat en Sciences, Université Paris-Sud XI, 2011.
- [Marrelec *et al.* 2006] G Marrelec, A Krainik, H Duffau, M Péligrini-Issac, S Lehericy, J Doyon et H Benali. *Partial correlation for functional brain interactivity investigation in functional MRI*. Neuroimage, vol. 32, pages 228–37, 2006.
- [Marrelec *et al.* 2008] G. Marrelec, P. Bellec, H. Duffau, M. Péligrini-Issac, A. Krainik, S. Lehericy, J. Doyon et H. Benali. *Regions, systems, and the brain : hierarchical measures of functional integration in fMRI*. Medical Image Analysis, vol. 12, pages 484–96, 2008.
- [McIntosh *et al.* 1994] A R McIntosh, C L Grady, L G Ungerleider, J V Haxby, S I Rapoport et B Horwitz. *Network analysis of cortical visual pathways mapped with PET*. The Journal of Neuroscience, vol. 14, pages 655–66, 1994.
- [McKeown *et al.* 1998] M McKeown, S Makeig, G Brown, T-P Jung, S Kindermann, A Bell et T Sejnowski. *Analysis of fMRI data by blind separation into independent spatial components*. Human Brain Mapping, vol. 6, pages 160–88, 1998.
- [Messé 2010] A Messé. *Caractérisation de la relation structure-fonction dans le cerveau humain à partir de données d'IRM fonctionnelle et de diffusion, Méthodes et applications cognitive et clinique*. Thèse de Doctorat en Sciences, Université de Nice-Sophia Antipolis, 2010.
- [Mesulam 1998] M M Mesulam. *From sensation to cognition*. Brain, vol. 121, pages 1013–52, 1998.
- [Meunier *et al.* 2009] D Meunier, S Achard, A Morcom et E Bullmore. *Age-related changes in modular organization of human brain functional networks*. Neuroimage, vol. 44, pages 715–23, 2009.
- [Middleton & Strick 2000] F A Middleton et P L Strick. *Basal ganglia output and cognition : evidence from anatomical, behavioral, and clinical studies*. Brain and Cognition, vol. 42, pages 183–200, 2000.

- [Mink 1996] J W Mink. *The basal ganglia : focused selection and inhibition of competing motor programs*. Progress in Neurobiology, vol. 50, pages 381–425, 1996.
- [Mink 2003] J W Mink. *The basal ganglia and involuntary movements : impaired inhibition of competing motor patterns*. Archives of Neurology, vol. 60, pages 1365–8, 2003.
- [Mori *et al.* 1999] S Mori, B J Crain, V P Chacko et P C Van Zijl. *Three-dimensional tracking of axonal projections in the brain by magnetic resonance imaging*. Annals of Neurology, vol. 45, pages 265–9, 1999.
- [Murphy *et al.* 2009] K Murphy, R M Birn, D A Handwerker, T B Jones et P A Bandettini. *The impact of global signal regression on resting state correlations : are anti-correlated networks introduced ?* Neuroimage, vol. 44, pages 893–905, 2009.
- [Nambu *et al.* 2002] A Nambu, H Tokuno et M Takada. *Functional significance of the cortico-subthalamo-pallidal 'hyperdirect' pathway*. Neuroscience Research, vol. 43, pages 111–7, 2002.
- [Neuner *et al.* 2010] I Neuner, Y Kupriyanova, T Stöcker, R Huang, O Posnansky, F Schneider, M Tittgemeyer et N J Shah. *White-matter abnormalities in Tourette syndrome extend beyond motor pathways*. Neuroimage, vol. 51, pages 1184–93, 2010.
- [Newman 2002] M E Newman. *Assortative mixing in networks*. Physical Review Letters, vol. 89, pages 2087011–4, 2002.
- [Newman 2004] M E Newman. *Fast algorithm for detecting community structure in networks*. Physical review. E, Statistical, nonlinear, and soft matter physics, vol. 69, page 66133, 2004.
- [Ogawa *et al.* 1990] S Ogawa, T M Lee, A R Kay et W Tank. *Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation*. Proceedings of the National Academy of Sciences of the U.S.A., vol. 97, pages 9868–72, 1990.
- [Pandya & Yeterian 1990] D N Pandya et E H Yeterian. *Prefrontal cortex in relation to other cortical areas in rhesus monkey : architecture and connections*. Progress in Brain Research, vol. 85, pages 63–94, 1990.
- [Papez 1995] J W Papez. *A proposed mechanism of emotion*. The Journal of Neuropsychiatry & Clinical Neurosciences, vol. 7, pages 103–12, 1995.
- [Parent & Hazrati 1995] A Parent et L N Hazrati. *Functional anatomy of the basal*

- ganglia. I. The cortico-basal ganglia-thalamo-cortical loop.* Brain research reviews, vol. 20, pages 91–127, 1995.
- [Parent 1990] A Parent. *Extrinsic connections of the basal ganglia.* Trends in Neurosciences, vol. 13, pages 254–8, 1990.
- [Patenaude *et al.* 2011] B Patenaude, S M Smith, D N Kennedy et M Jenkinson. *A Bayesian model of shape and appearance for subcortical brain segmentation.* Neuroimage, vol. 56, pages 907–22, 2011.
- [Penfield & Rasmussen 1950] W Penfield et T L Rasmussen. *The Cerebral Cortex of Man : a Clinical Study of Localisation of Function.* MacMillan, New York, United States, 1950.
- [Perlberg *et al.* 2007] V Perlberg, P Bellec, J-L Anton, M Péligrini-Issac, J Doyon et H Benali. *CORSICA : correction of structured noise in fMRI by automatic identification of ICA components.* Magnetic Resonance Imaging, vol. 25, pages 35–46, 2007.
- [Perlberg *et al.* 2008] V Perlberg, G Marrelec, J Doyon, M Péligrini-Issac, S Lehéricy et H Benali. *NEDICA : Detection of group functional networks in fMRI using spatial independent component analysis.* In : Proceedings of the 2008 IEEE International Symposium on Biomedical Imaging : From Nano to Macro (ISBI'08), pages 1247–50, 2008.
- [Perlberg 2007] V Perlberg. *Méthodologie pour l'étude des réseaux de connectivité par séparation de sources en IRMf.* Thèse de Doctorat en Sciences, Université Paris-Sud XI, 2007.
- [Peterson *et al.* 1998] B S Peterson, P Skudlarski, A W Anderson, H Zhang, J C Gatenby, C M Lacadie, J F Leckman et J C Gore. *A functional magnetic resonance imaging study of tic suppression in Tourette syndrome.* Archives of General Psychiatry, vol. 55, pages 326–33, 1998.
- [Peterson *et al.* 2001] B S Peterson, L Staib, L Scahill, H Zhang, C Anderson, J F Leckman, D J Cohen, J C Gore, J Albert et R Webster. *Regional brain and ventricular volumes in Tourette syndrome.* Archives of General Psychiatry, vol. 58, pages 427–40, 2001.
- [Peterson *et al.* 2003] B S Peterson, P Thomas, M J Kane, L Scahill, H Zhang, R Bronen, R A King, J F Leckman et L Staib. *Basal Ganglia volumes in patients with Gilles de la Tourette syndrome.* Archives of General Psychiatry, vol. 60, pages 415–24, 2003.
- [Peterson *et al.* 2007] B S Peterson, H A Choi, X Hao, J A Amat, H Zhu, R Whiteman, J Liu, D Xu et R Bansal. *Morphologic features of the amygdala*

- and hippocampus in children and adults with Tourette syndrome*. Archives of General Psychiatry, vol. 64, pages 1281–91, 2007.
- [Poupon 1999] C Poupon. *Détection des faisceaux de fibres de la substance blanche pour l'étude de la connectivité anatomique cérébrale*. Thèse de Doctorat en Sciences, Ecole Nationale Supérieure des Télécommunications, 1999.
- [Power *et al.* 2010] J D Power, D A Fair, B L Schlaggar et S E Petersen. *The development of human functional brain networks*. Neuron, vol. 67, pages 735–48, 2010.
- [Power *et al.* 2011] J D Power, K A Barnes, A Z Snyder, B L Schlaggar et S E Petersen. *Spurious but systematic correlations in functional connectivity MRI networks arise from subject motion*. Neuroimage, 2011. sous presse.
- [Raichle *et al.* 2001] M E Raichle, A M MacLeod, A Z Snyder, W J Powers, D A Gusnard et G L Shulman. *A default mode of brain function*. Proceedings of the National Academy of Sciences of the U.S.A., vol. 98, pages 676–82, 2001.
- [Riddle *et al.* 1992] M A Riddle, A M Rasmusson, S W Woods et P B Hoffer. *SPECT imaging of cerebral blood flow in Tourette syndrome*. Advances in Neurology, vol. 58, pages 207–11, 1992.
- [Robertson & Baron-Cohen 1998] M Robertson et S Baron-Cohen. *Tourette syndrome : The facts*. Oxford University Press, Oxford, 1998.
- [Robertson 2000] M M Robertson. *Tourette syndrome, associated conditions and the complexities of treatment*. Brain, vol. 123, pages 425–62, 2000.
- [Robinson *et al.* 2009] S Robinson, G Basso, N Soldati, U Sailer, J Jovicich, L Bruzzone, I Kryspin-Exner, H Bauer et E Moser. *A resting-state network in the motor control circuit of the basal ganglia*. BMC Neuroscience, vol. 10, page 137, 2009.
- [Rubinov & Sporns 2010] M Rubinov et O Sporns. *Complex network measures of brain connectivity : Uses and interpretations*. Neuroimage, vol. 52, pages 1059–69, 2010.
- [Salvador *et al.* 2005] R Salvador, J Suckling, M R Coleman, J D Pickard, D Menon et E Bullmore. *Neurophysiological architecture of functional magnetic resonance images of human brain*. Cerebral Cortex, vol. 15, pages 1332–42, 2005.
- [Seeley *et al.* 2007] W W Seeley, V Menon, A F Schatzberg, J Keller, G H Glover, H Kenna, A L Reiss et M D Greicius. *Dissociable intrinsic connectivity*

- networks for salience processing and executive control*. The Journal of Neuroscience, vol. 27, pages 2349–56, 2007.
- [Selemon & Goldman-Rakic 1985] J D Selemon et P S Goldman-Rakic. *Longitudinal topography and interdigitation of corticostriatal projections in the rhesus monkey*. The Journal of Neuroscience, vol. 5, pages 776–94, 1985.
- [Sharman *et al.* 2011] M Sharman, R Valabrègue, V Perlberg, L Marrakchi-Kacem, C Zaros, A Troiano, H Siebner, A Brice et S Lehericy. *Parkinson's disease patients show reduced anatomical and functional connectivity in cortical-subcortical motor circuits*. In : Proceedings of the 17th Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping, Québec, Canada, 2011.
- [Shehzad *et al.* 2009] Z Shehzad, A M Kelly, P T Reiss, D G Gee, K Gotimer, L Q Uddin, S H Lee, D S Margulies, A K Roy, B B Biswal, E Petkova, F X Castellanos et M P Milham. *The resting brain : unconstrained yet reliable*. Cerebral Cortex, vol. 19, pages 2209–29, 2009.
- [Singh & Fawcett 2008] K D Singh et I P Fawcett. *Transient and linearly graded deactivation of the human default-mode network by a visual detection task*. Neuroimage, vol. 41, pages 100–12, 2008.
- [Smith *et al.* 1998] Y Smith, M D Bevan, E Shink et J P Bolam. *Microcircuitry of the direct and indirect pathways of the basal ganglia*. Neuroscience, vol. 86, pages 353–87, 1998.
- [Smith *et al.* 2004] S M Smith, M Jenkinson, M W Woolrich, C F Beckmann, T E Behrens, H Johansen-Berg, P R Bannister, M De Luca, I Drobnjak, D E Flitney, R K Niazy, J Saunders, J Vickers, Y Zhang, N De Stefano, J M Brady et P M Matthews. *Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL*. Neuroimage, vol. 23, pages 208–19, 2004.
- [Smith *et al.* 2009] S M Smith, P T Fox, K L Miller, D C Glahn, P M Fox, C E Mackay, N Filippini, K E Watkins, R Toro, A R Laird et C F Beckmann. *Correspondence of the brain's functional architecture during activation and rest*. Proceedings of the National Academy of Sciences of the U.S.A., vol. 106, pages 13040–5, 2009.
- [Smith 2002] S M Smith. *Fast robust automated brain extraction*. Human Brain Mapping, vol. 17, pages 143–55, 2002.
- [Sowell *et al.* 2008] E R Sowell, E Kan, J Yoshii, P M Thompson, R Bansal, D Xu, A W Toga et B S Peterson. *Thinning of sensorimotor cortices in children with Tourette syndrome*. Nature Neuroscience, vol. 11, pages 637–9, 2008.

- [Sporns *et al.* 2000a] O Sporns, G Tononi et G M Edelman. *Theoretical neuroanatomy : relating anatomical and functional connectivity in graphs and cortical connection matrices*. Cerebral Cortex, vol. 10, pages 127–41, 2000.
- [Sporns *et al.* 2004] O Sporns, D R Chialvo, M Kaiser et C C Hilgetag. *Organization, development and function of complex brain networks*. Trends in Cognitive Sciences, vol. 8, pages 418–25, 2004.
- [Squire & Kandel 2002] L R Squire et E Kandel. La mémoire : de l’esprit aux molécules. De Boeck, New York, United States, 2002.
- [Stern *et al.* 2000] E Stern, D A Silbersweig, K Y Chee, A Holmes, M M Robertson, M Trimble, C D Frith, R S Frackowiak et R J Dolan. *A functional neuroanatomy of tics in Tourette syndrome*. Archives of General Psychiatry, vol. 58, pages 741–8, 2000.
- [Strick *et al.* 2009] P L Strick, R P Dum et J A Fiez. *Cerebellum and nonmotor function*. Annual Review of Neuroscience, vol. 32, pages 413–43, 2009.
- [Supekar *et al.* 2008] K Supekar, V Menon, D Rubin, M Musen et M Greicius. *Network analysis of intrinsic functional brain connectivity in Alzheimer’s disease*. PLoS Computational Biology, vol. 4, page e1000100, 2008. doi : 10.1371/journal.pcbi.1000100.
- [Talairach & Tournoux 1988] J Talairach et P Tournoux. Co-planar stereotaxic atlas of the human brain : 3-dimensional proportional system – an approach to cerebral imaging. Thieme Medical Publishers, New York, United States, 1988.
- [Thiebaut De Schotten *et al.* 2007] M Thiebaut De Schotten, M H Ezquerro, E Bardin, C Poupon, H Benali, J Yelnik et S Lehericy. *Three dimensional probabilistic atlas of the human striatal territories based on diffusion imaging*. In : Proceedings of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine, 2007.
- [Thirion *et al.* 2006] B Thirion, S Dodel et J B Poline. *Detection of signal synchronizations in resting-state fMRI datasets*. Neuroimage, vol. 29, pages 321–7, 2006.
- [Thomalla *et al.* 2009] G Thomalla, H R Siebner, M Jonas, T Bäumer, K Biermann-Ruben, F Hummel, C Gerloff, K Müller-Vahl, A Schnitzler, M Orth et A Münchau. *Structural changes in the somatosensory system correlate with tic severity in Gilles de la Tourette syndrome*. Brain, vol. 132, pages 765–77, 2009.

- [Tononi *et al.* 1994] G Tononi, O Sporns et GM Edelman. *A measure for brain complexity : relating functional segregation and integration in the nervous system*. Proceedings of the National Academy of Sciences of the U.S.A., vol. 91, pages 5033–7, 1994.
- [Tzourio-Mazoyer *et al.* 2002] N Tzourio-Mazoyer, B Landeau, D Papathanassiou, F Crivello, O Etard, N Delcroix, B Mazoyer et M Joliot. *Automated anatomical labeling of activations in SPM using a macroscopic anatomical parcellation of the MNI MRI single-subject brain*. Neuroimage, vol. 15, pages 273–89, 2002.
- [Ugolini *et al.* 1989] G Ugolini, H G Kuypers et P L Strick. *Transneuronal transfer of herpes virus from peripheral nerves to cortex and brainstem*. Science, vol. 243, pages 89–91, 1989.
- [van de Ven *et al.* 2004] V G van de Ven, E Formisano, D Prvulovic, C H Roeder et D E Linden. *Functional connectivity as revealed by spatial independent component analysis of fMRI measurements during rest*. Human Brain Mapping, vol. 22, pages 165–78, 2004.
- [van den Heuvel & Hulshoff Pol 2010] M P van den Heuvel et H E Hulshoff Pol. *Exploring the brain network : A review on resting-state fMRI functional connectivity*. European Neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology, vol. 20, pages 519–34, 2010.
- [van den Heuvel *et al.* 2008] M P van den Heuvel, C J Stam, M Boersma et H E Hulshoff Pol. *Small-world and scale-free organization of voxel-based resting-state functional connectivity in the human brain*. Neuroimage, vol. 43, pages 528–39, 2008.
- [van den Heuvel *et al.* 2009a] M P van den Heuvel, R C Mandl, R S Kahn et H E Hulshoff Pol. *Functionally linked resting-state networks reflect the underlying structural connectivity architecture of the human brain*. Human Brain Mapping, vol. 30, pages 3127–41, 2009.
- [Van Dijk *et al.* 2010] K R Van Dijk, T Hedden, A Venkataraman, K C Evans, S W Lazar et R L Buckner. *Intrinsic functional connectivity as a tool for human connectomics : theory, properties, and optimization*. Journal of Neurophysiology, vol. 103, pages 297–321, 2010.
- [Varela *et al.* 2001] F Varela, J-P Lachaux, E Rodriguez et J Martinerie. *The brain-web : Phase synchronization and large-scale integration*. Nature Review Neuroscience, vol. 2, pages 229–39, 2001.

- [Varoquaux *et al.* 2010] G Varoquaux, S Sadaghiani, P Pinel, A Kleinschmidt, J B Poline et B Thirion. *A group model for stable multi-subject ICA on fMRI datasets*. Neuroimage, vol. 51, pages 288–99, 2010.
- [Watts & Strogatz 1998] D J Watts et S H Strogatz. *Collective dynamics of 'small-world' networks*. Nature, vol. 393, pages 440–2, 1998.
- [Werner *et al.* 2010] C J Werner, T Stocker, T Kellermann, H P Wegener, F Schneider, N J Shah et I Neuner. *Altered amygdala functional connectivity in adult Tourette's syndrome*. European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience, vol. 260, pages S95–9, 2010.
- [Whitwell *et al.* 2011] J L Whitwell, R Avula, A Master, P Vemuri, M L Senjem, D T Jones, C R Jr Jack et K A Josephs. *Disrupted thalamocortical connectivity in PSP : A resting-state fMRI, DTI, and VBM study*. Parkinsonism & Related Disorders, vol. 17, pages 599–605, 2011.
- [Worbe *et al.* 2010] Y Worbe, E Gerardin, A Hartmann, R Valabrègue, M Chupin, L Tremblay, M Vidailhet, O Colliot et S Lehericy. *Distinct structural changes underpin clinical phenotypes in patients with Gilles de la Tourette syndrome*. Brain, vol. 133, pages 3649–60, 2010.
- [Worbe 2010] Y Worbe. *Physiopathologie des domaines fonctionnels du striatum : des désordres du mouvement aux troubles du comportement*. Thèse de Doctorat en Sciences, UPMC Univ Paris 6, Paris, 2010.
- [Worsley *et al.* 2002] K J Worsley, C H Liao, J Aston, V Petre, G H Duncan, F Morales et A C Evans. *A general statistical analysis for fMRI data*. Neuroimage, vol. 15, pages 1–15, 2002.
- [Worsley *et al.* 2005] K J Worsley, J I Chen, J Lerch et A C Evans. *Comparing functional connectivity via thresholding correlations and singular value decomposition*. Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences, vol. 360, pages 913–20, 2005.
- [Yelnik *et al.* 1991] J Yelnik, C François, G Percheron et D Tandé. *Morphological taxonomy of the neurons of the primate striatum*. Journal of Comparative Neurology, vol. 313, pages 273–94, 1991.
- [Yelnik *et al.* 2007] J Yelnik, E Bardinet, D Dormont, G Malandain, S Ourselin, D Tandé, C Karachi, N Ayache, P Cornu et Y Agid. *A three-dimensional, histological and deformable atlas of the human basal ganglia. I. Atlas construction based on immunohistochemical and MRI data*. Neuroimage, vol. 34, pages 618–38, 2007.

- [Ystad *et al.* 2010] M Ystad, T Eichele, A J Lundervold et A Lundervold. *Subcortical functional connectivity and verbal episodic memory in healthy elderly – a resting state fMRI study*. Neuroimage, vol. 52, pages 379–88, 2010.
- [Ystad *et al.* 2011] M Ystad, E Hodneland, S Adolfsdottir, J Haász, A J Lundervold, T Eichele et A Lundervold. *Cortico-striatal connectivity and cognition in normal aging : a combined DTI and resting state fMRI study*. Neuroimage, vol. 55, pages 24–31, 2011.
- [Zhang *et al.* 2008] D Zhang, A Z Snyder, M D Fox, M W Sansbury, J S Shimony et M E Raichle. *Intrinsic functional relations between human cerebral cortex and thalamus*. Journal of Neurophysiology, vol. 100, pages 1740–8, 2008.
- [Zhang *et al.* 2010] D Zhang, A Z Snyder, J S Shimony, M D Fox et M E Raichle. *Noninvasive functional and structural connectivity mapping of the human thalamocortical system*. Cerebral Cortex, vol. 20, pages 1187–94, 2010.

Imagerie des boucles anatomo-fonctionnelles cortico-sous-corticales du cerveau

Application à l'étude du syndrome de Gilles de la Tourette

L'objectif de cette thèse est d'identifier et caractériser les boucles anatomiques et fonctionnelles cortico-sous-corticales chez l'Homme, à partir de données d'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) au repos et de diffusion. Une boucle est un ensemble de régions corticales, sous-corticales et cérébelleuses, qui interagissent afin d'effectuer ou de préparer une tâche.

Le premier axe de ce travail vise à identifier les réseaux fonctionnels cortico-sous-corticaux en IRMf au repos. Nous proposons une méthode statistique robuste séparant l'analyse corticale de l'analyse sous-corticale. Une analyse en composantes indépendantes spatiales est d'abord réalisée individuellement sur les régions corticales, et suivie d'une classification hiérarchique. Les régions sous-corticales associées sont ensuite extraites par un modèle linéaire général dont les régresseurs comportent la dynamique des régions corticales, suivi d'une analyse de groupe à effets aléatoires. La méthode est validée sur deux jeux de données différents. Un atlas immunohistochimique des structures sous-corticales permet ensuite de déterminer la fonction sensorimotrice, associative ou limbique des réseaux obtenus. Nous montrons enfin que l'anatomie est un support pour la fonction chez des sujets sains.

Le dernier axe étudie le syndrome de Gilles de la Tourette, qu'on pense être dû à un dysfonctionnement des boucles cortico-sous-corticales. Nous caractérisons d'abord les boucles cortico-sous-corticales fonctionnelles grâce à des métriques d'intégration et de théorie des graphes, et des différences en termes de connectivité sont mises en évidence entre patients adultes et volontaires sains. Nous montrons également que les boucles cortico-sous-corticales fonctionnelles chez les patients sont soutenues par l'anatomie sous-jacente.

Mots clés : IRM fonctionnelle au repos, IRM de diffusion, réseaux, analyse en composantes indépendantes spatiales, théorie des graphes, modèle linéaire général, connectivité, syndrome de Gilles de la Tourette.

Imaging anatomical and functional brain cortico-subcortical loops

Application to the Gilles de la Tourette syndrome

The objective of this thesis is to identify and characterize human anatomical and functional cortico-subcortical loops, using data from resting-state functional magnetic resonance imaging (fMRI) and diffusion MRI. A loop is a set of cortical, subcortical and cerebellar regions that interact to perform or prepare for a task.

We first aim to identify cortico-subcortical functional networks from resting-state fMRI data. We propose a robust statistical method that separates the analysis of cortical regions from that of subcortical structures. A spatial independent component analysis is first performed on individual cortical regions, followed by a hierarchical classification. The associated subcortical regions are then extracted by using a general linear model, the regressors of which contain the dynamics of the cortical regions, followed by a random-effect group analysis. The proposed approach is assessed on two different data sets. An immunohistochemical subcortical atlas is then used to determine the sensorimotor, associative or limbic function of the resulting networks. We finally demonstrate that anatomy is a support for function in healthy subjects.

The last part is devoted to the study of the Gilles de la Tourette syndrome, thought to be due to a dysfunction of cortico-subcortical loops. Firstly, cortico-subcortical functional loops are characterized using metrics such as integration and graph theory measures, showing differences in terms of connectivity between adult patients and healthy volunteers. Secondly, we show that the cortico-subcortical functional loops in patients are supported by the underlying anatomy.

Keywords : resting-state functional MRI, diffusion MRI, spatial independent component analysis, graph theory, general linear model, networks, connectivity, Gilles de la Tourette syndrome.

