



**HAL**  
open science

# Parcellisation et analyse multi-niveaux de données IRM fonctionnelles. Application à l'étude des réseaux de connectivité cérébrale.

Slim Karkar

► **To cite this version:**

Slim Karkar. Parcellisation et analyse multi-niveaux de données IRM fonctionnelles. Application à l'étude des réseaux de connectivité cérébrale.. Traitement du signal et de l'image [eess.SP]. Université de Strasbourg, 2011. Français. NNT: . tel-00652609

**HAL Id: tel-00652609**

**<https://theses.hal.science/tel-00652609>**

Submitted on 15 Dec 2011

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

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



École Doctorale Mathématiques, Sciences de  
l'Information et de l'Ingénieur

---

UdS — INSA — ENGEES

# THÈSE

présentée pour obtenir le grade de

Docteur de l'Université de Strasbourg

Discipline : Sciences

Spécialité : Image, Sciences et Technologies de l'Information

par

## Karkar Slim

# Parcellisation et analyse multi-niveaux de données IRM fonctionnelles – Application à l'étude des réseaux de connectivité cérébrale

Soutenue publiquement le 23 juin 2011

## Membres du jury

- Directeur de thèse : **M. Fabrice Heitz**,  
Professeur à l'Université de Strasbourg
- Rapporteur : **M. Lucien Rumbach**,  
Professeur des Universités, Praticien Hospitalier au CHU de Besançon
- Rapporteur : **M. Lotfi Senhadji**,  
Professeur à l'Université de Rennes I
- Examineur : **M. Sylvain Faisan**,  
Maitre de Conférences à l'Université de Strasbourg
- Invité : **M. Laurent Thoraval**,  
Maitre de Conférences à l'Université de Strasbourg
- Invité : **M. Jack Foucher**,  
Maitre de Conférences, Praticien Hospitalier au CHU de Strasbourg



## Remerciements

MES sincères remerciements vont tout d'abord aux rapporteurs, M. Lucien Rumbach et M. Lotfi Senhadji, pour avoir accepté d'évaluer mes travaux. Loin d'être anodines, les problématiques qu'ils ont soulevées, tant dans leurs rapports écrits que dans leurs questions à la soutenance, montrent combien le savoir et l'expérience sont prédominants dans la recherche.

Je remercie ensuite M. Fabrice Heitz, pour son attention soutenue à cette thèse, sans qui elle n'aurait nullement existé, ou se serait, plus sûrement encore, perdue dans les méandres d'une administration kafkaïenne.

Mes prochains remerciements s'adressent à M. Jack Foucher, pour avoir d'une part participé au jury de cette thèse, mais surtout pour avoir pourvu une masse inestimable de données et d'expertises presque quatre ans durant. Son ouverture d'esprit et son recul sont les réels moteurs des recherches présentées dans ce mémoire.

Les prochains remerciements vont ensuite conjointement, mais de manière distincte, aux encadrants des travaux présentés ci-après. Il s'agit alors de remercier dans un premier temps M. Laurent Thoraval, pour avoir guidé mes travaux de manière « exploratoire », pourrait-on dire. Le mot « contribution » serait une bien candide litote pour décrire la somme des idées, formulations et autres structures de discours qu'il a accepté de corriger, d'élaborer et de partager pour donner finalement une forme satisfaisante au présent mémoire ainsi qu'à la présentation de mes travaux lors de la soutenance.

Le second encadrant, et non le moindre, auquel il m'est donné l'honneur d'adresser mes sincères remerciements est M. Sylvain Faisan, à la fois locomotive et véritable garde-fou des travaux présentés dans ce mémoire. Il a su, plus de trois ans durant, d'une part, garder le cap mais surtout, surtout, son calme et sa raison lors des moult discussions qui eurent cours, de manière régulière, et parfois « irritablement » récurrente. Si, si, « irritablement » est l'adverbe approprié pour décrire nos échanges, vifs mais toujours courtois, qui sont finalement le véritable support de mes travaux. “Cinq fruits et idées par jour” décrirait l'état “calme” du bouillonnement scientifique que représentent ses activités de recherche.

Dans une moindre mesure, on peut estimer que plusieurs autres personnes ont participé, directement ou par discussions interposées, aux présentes recherches. Il s'agit alors de citer M. Vincent Noblet, dont la rigueur n'a d'égale que la courtoisie, M. Vincent Mazet, pour sa vision « à large spectre » des problématiques scientifiques, et enfin M. François Rousseau, dont le calme olympien se conjugue avec une ponctualité sans faille quant aux horaires attenants aux repas ou pauses-café. À très juste titre reconnu dans la communauté scientifique, d'aucun vous confirmera que ce dernier est, de surcroît, super cool. À propos de cool, je me dois de citer un interlocuteur

plus récent, M. Etienne Baudrier, qui a rejoint en cours de route l'équipe assez restreinte des permanents du laboratoire d'accueil. Il a d'ailleurs rejoint de nombreuses autres équipes : frisbee, basket et autres clubs-débat. Si quelques accidents ont pu limiter nos divers échanges de balles, ils n'ont jamais obscurci la clarté des réponses qu'il a toujours su adresser à mes divers questionnements.

J'ai également eu la joie de côtoyer un nombre conséquent d'ex-thésards et futurs ex-thésards. Je tiens alors à citer Mlle Stéphanie Bricq, « co-bureau » avec laquelle j'ai pu partager les différentes contrariétés attenantes à notre cadre de travail. Viens ensuite M. Benjamin Perret, qui a montré avec brio comment allier le cool et l'excellence pendant une thèse. Il s'agit ensuite de remercier Mme Swati Sharma, dont la discrétion n'enlève rien à un humour d'une rare finesse, une classe de niveau international et une disponibilité difficile à rendre en retour. Un remerciement particulier s'adresse à M. Georgios Sfikas, qui m'a rendu la vie plus agréable pendant ces trois années, à grand coup de bouzouki et de frappés. Enfin, il me reste à remercier M. Steven Le Cam, qui, ironie du sort, a quitté récemment l'Alsace pour les verts pâturages de Lorraine. Il serait mensonger de dire que nous n'avons partagé que les pauses et que du café. Et d'ailleurs, il n'y a pas d'Académie du Café à Strasbourg.

Il me reste encore à remercier les différents collaborateurs de l'IPB, lesquels, à l'heure où j'écris ces mots, sont tous en pleine rédaction de leur mémoire : M. Félix Renard, qui parcourt avec moi les chemins de la connectivité, et M. Farouk Nouizi, que je croise généralement en dehors des heures de bureau, à des occasions impliquant toujours de la nourriture ou de la musique, voire les deux. Mes remerciements vont également à M. Daniel Roquet du département de Psychiatrie, dont l'entrain à découvrir et partager les connaissances présage d'une belle thèse.

Ayant remercié longuement des personnes que je n'ai côtoyées finalement "que" trois ans, il m'est impossible d'être proportionnellement aussi loquace avec les personnes qui m'entourent depuis presque toujours. Ainsi, je remercierai très simplement mes parents de leur patience, et ma sœur et mon frère de leur disponibilité. Enfin, je remercie ma compagne d'avoir supporté quasiment quatre longues années d'exil « presque pas » forcé, au cours desquelles elle a corrigé un nombre astronomique de fautes de français.



# Table des matières

<b>Table des matières</b>	<b>i</b>
<b>Introduction générale</b>	<b>1</b>
Problème traité et enjeux . . . . .	1
Contributions . . . . .	3
Organisation du mémoire . . . . .	5
<b>1 Prérequis en IRMf</b>	<b>7</b>
1.1 Prérequis anatomiques et fonctionnels . . . . .	7
1.1.1 Éléments sur l’anatomie cérébrale . . . . .	7
1.1.2 Les aires fonctionnelles . . . . .	9
1.1.3 La connectivité cérébrale . . . . .	10
1.2 L’IRM fonctionnelle cérébrale . . . . .	12
1.2.1 Principe d’une expérience en IRMf . . . . .	13
1.2.2 Recalage et IRMf . . . . .	13
1.2.3 SPM et le modèle linéaire général . . . . .	15
1.2.4 Sources de bruit en IRMf . . . . .	16
1.3 Les réseaux de repos et le réseau mode par défaut (RMD) . . . . .	16
<b>2 Parcellisation fonctionnelle : État de l’art</b>	<b>19</b>
2.1 Parcellisation fonctionnelle sur critères anatomiques . . . . .	19
2.1.1 Parcellisation du volume cérébral . . . . .	20
2.1.2 Parcellisation du cortex . . . . .	23
2.2 Parcellisation fonctionnelle sur critères anatomo-fonctionnels . . . . .	24
2.3 Parcellisation fonctionnelle à partir de données IRMf . . . . .	25
2.4 Conclusion partielle . . . . .	26
<b>3 Méthode de parcellisation multi-niveaux</b>	<b>29</b>
3.1 Motivations et principes généraux . . . . .	29

3.2	Classification hiérarchique spatiale des données . . . . .	32
3.2.1	Arbre de liaison . . . . .	33
3.2.2	Algorithme agglomératif de création de l'arbre de liaison . . . . .	34
3.2.3	Définition des distances . . . . .	34
3.3	Seuillage du dendrogramme . . . . .	36
3.3.1	Critère d'homogénéité . . . . .	36
3.3.2	Choix automatique du seuil . . . . .	36
3.3.3	Création du volume synthétique de séries temporelles aléatoires . . . . .	37
3.4	Filtrage basé-région . . . . .	38
3.5	Conclusion partielle . . . . .	39
<b>4</b>	<b>Résultats expérimentaux de parcellisation</b>	<b>41</b>
	Introduction . . . . .	41
4.1	Données et prétraitements . . . . .	42
4.1.1	Données . . . . .	42
4.1.2	Prétraitements . . . . .	42
4.2	Caractérisation de la méthode . . . . .	45
4.2.1	Résultats . . . . .	45
4.2.2	Discussion . . . . .	47
4.3	Études d'activation fonctionnelle . . . . .	48
4.3.1	Comparaison filtrage basé-région et filtrage spatial gaussien . . . . .	49
4.3.2	Correspondance anatomo-fonctionnelle . . . . .	56
4.4	Comparaison à une approche par croissance de région . . . . .	60
4.5	Sensibilité de la méthode aux hyperparamètres . . . . .	63
4.6	Conclusion partielle . . . . .	68
<b>5</b>	<b>Connectivité fonctionnelle : État de l'art</b>	<b>69</b>
5.1	Les approches par décomposition des signaux . . . . .	70
5.1.1	Analyse en Composantes Principales . . . . .	70
5.1.2	Analyse en Composantes Indépendantes . . . . .	71
5.2	Mesures de la connectivité fonctionnelle . . . . .	71
5.2.1	La corrélation . . . . .	72
5.2.2	Limitations de la corrélation et solutions associées . . . . .	72
5.3	Les approches par classification-segmentation . . . . .	74
5.4	Les approches orientées réseaux . . . . .	74
5.4.1	Principe . . . . .	75
5.4.2	Questions soulevées . . . . .	76
5.4.3	Approches similaires . . . . .	77



5.5	Conclusion partielle . . . . .	77
<b>6</b>	<b>Analyse de la connectivité fonctionnelle</b>	<b>79</b>
6.1	Motivations - Principes généraux . . . . .	79
6.2	Estimation de la distribution de la mesure de connectivité sous l'hypothèse nulle d'absence de connectivité . . . . .	83
6.2.1	Principe . . . . .	83
6.2.2	Estimation robuste de la distribution des mesures sous $\mathcal{H}_0$ . . . . .	84
6.3	Significativité des réseaux détectés . . . . .	85
6.3.1	Extraction et détermination de la taille d'un réseau . . . . .	85
6.3.2	Estimation de la significativité d'un réseau . . . . .	87
6.3.3	De l'hypothèse d'indépendance des $p$ -valeurs . . . . .	89
6.4	Classification des réseaux et étude de groupe . . . . .	91
6.4.1	Motivation, principes généraux . . . . .	91
6.4.2	Une approche hiérarchique pour la classification des réseaux . . . . .	93
6.4.3	Application à la classification des réseaux de repos . . . . .	94
6.5	Conclusion partielle . . . . .	97
<b>7</b>	<b>Résultats de connectivité fonctionnelle</b>	<b>99</b>
7.1	Données, prétraitements, parcellisation et extraction des réseaux . . . . .	100
7.1.1	Données . . . . .	100
7.1.2	Prétraitements . . . . .	100
7.1.3	Parcellisation et extraction des réseaux . . . . .	101
7.2	Réseau du mode par défaut : étude par sujet . . . . .	102
7.2.1	Stratégies d'évaluation . . . . .	102
7.2.2	Résultats . . . . .	104
7.2.3	Discussion . . . . .	110
7.2.4	Conclusion . . . . .	114
7.3	Réseaux de repos : étude de groupe . . . . .	114
7.3.1	Classification automatique des réseaux . . . . .	115
7.3.2	Résultats . . . . .	118
7.3.3	Discussion . . . . .	124
7.4	Conclusion partielle . . . . .	125
	<b>Conclusion générale et perspectives</b>	<b>127</b>
	Conclusion générale . . . . .	127
	Perspectives . . . . .	129
	<b>Bibliographie</b>	<b>131</b>

<b>Annexe I : liste des publications</b>	<b>141</b>
<b>Annexe II : Extraction des réseaux avec correction de Bonferroni</b>	<b>143</b>
<b>Annexe III : Réseau du mode par défaut : sujets SZ5 à SZ9</b>	<b>147</b>

# Introduction générale

## Problème traité et enjeux

UN objectif fondamental des neurosciences est la mise au jour et la compréhension des relations structure-fonction du cerveau humain. Cet objectif est ambitieux rapporté à l'extraordinaire complexité du cerveau : quelques cent milliards de neurones, chacun communiquant avec mille à dix mille autres neurones, soit environ un million de milliards de connexions. Il est également ambitieux au regard de l'importante variabilité entre les individus en ce qui concerne la localisation même de leurs fonctions cérébrales<sup>1</sup>.

Dans l'exploration des bases neurales qui sous-tendent les fonctions, ces deux derniers siècles ont vu naître, s'affronter et s'enrichir mutuellement, différents courants de pensée. Les « localisationnistes », dont Gall (1758-1828) puis Broca (1861-1865) furent les précurseurs, défendent l'existence de centres individualisés dans le cerveau, spécialisés dans une fonction précise qui est altérée par une lésion du centre correspondant. La thèse « associationniste » avancée par Wernicke (1874), et poursuivie par Lichtheim (1885) et Liepmann (1900-1908), sans toutefois délaisser la vision centriste du fonctionnement cérébral, met en avant l'existence d'altérations des fonctions liées, non pas à des lésions des centres cérébraux impliqués, mais à l'interruption des voies qui relient ces centres. Le courant globaliste, représenté par Flourens (1794-1867), Jackson (1835-1911), Freud (1891), Von Monakow (1883-1930), Head (1861-1940) et Goldstein (1878-1965), ne fait quant à lui pas appel aux structures anatomiques du cerveau mais aux mécanismes d'ordre psychologique. Ce courant propose d'appréhender l'homme comme une entité et les fonctions cérébrales de manière intégrée, et non pas comme une simple collection de centres et de voies spécialisés.

Ces différents courants de pensée nous renvoient aujourd'hui à deux principes opposés mais complémentaires du fonctionnement cérébral : la ségrégation fonctionnelle et l'intégration fonctionnelle. Ainsi, la réalisation d'une fonction s'appuierait sur le recrutement et la coordination

---

<sup>1</sup>Pour preuve, les travaux de Ojemann et al. [1] ont démontré la forte variabilité de la localisation des zones du langage - localisation effectuée sur une population de 117 sujets par électrostimulation en cours d'intervention neurochirurgicale - en induisant des perturbations du langage depuis de nombreux sites situés en dehors des aires classiques (aires de Broca et de Wernicke).

(principe d'intégration fonctionnelle) de plusieurs aires cérébrales fonctionnellement spécialisées et anatomiquement ségréguées (principe de ségrégation fonctionnelle). Ces deux principes sont implémentés à toutes les échelles du cerveau, dans la notion de réseau de connectivité entre unités fonctionnelles cérébrales. Ces unités peuvent correspondre à des neurones, à des populations neuronales ou à des régions cérébrales anatomiquement ségréguées formant, dans ce dernier cas, des réseaux de connectivité à large échelle.

Les notions de connectivité entre unités cérébrales, et de réseaux qui en découlent, peuvent s'envisager sous différentes formes. La connectivité anatomique, probablement la plus immédiate à appréhender, s'intéresse aux aspects architecturaux du cerveau et à la façon dont ces unités sont anatomiquement interconnectées, par exemple au travers de faisceaux de fibres. Mais, contrairement aux deux autres types de connectivité, la connectivité anatomique ne renseigne en rien sur l'état d'activation d'un lien à un instant donné ou sur la dynamique d'activation de ces liens. La connectivité fonctionnelle se réfère aux corrélations temporelles pouvant exister entre activités neuronales distribuées sans en considérer le substrat anatomique. De ce point de vue, la connectivité fonctionnelle est un concept statistique qui ne vise à déterminer ni le sens des interactions entre unités cérébrales qui supportent ces activités, ni la nature directe ou indirecte de ces interactions. L'étude de la connectivité fonctionnelle vise principalement à mieux comprendre comment le cerveau coordonne, dans l'espace et dans le temps, les activités d'unités cérébrales distribuées pour en faire un tout cohérent, suivant en cela le principe d'intégration fonctionnelle énoncé plus haut. La connectivité effective se définit enfin comme l'influence qu'un système neural exerce sur un autre, soit au niveau synaptique, soit au niveau d'une population neuronale. Comme la connectivité fonctionnelle, la connectivité effective s'intéresse à la dynamique d'ensemble d'assemblées neuronales. Elle se distingue cependant de la connectivité fonctionnelle par le fait de définir un modèle *a priori*, le plus souvent neurobiologique et causal, concernant les interactions entre unités fonctionnelles. Dans un second temps, ce modèle est confronté aux observations expérimentales.

Les travaux de thèse présentés dans ce mémoire s'inscrivent dans le cadre de l'analyse de la connectivité fonctionnelle cérébrale. Ils ont pour objectif l'inférence des réseaux fonctionnels cérébraux à large échelle. Parmi les techniques de neuroimagerie actuelles permettant d'analyser cette connectivité, l'Imagerie par Résonance Magnétique fonctionnelle (IRMf) représente la modalité de choix. Nous l'avons utilisée dans cette thèse. L'IRMf permet en effet d'analyser *in vivo*, dans l'espace et dans le temps, les phénomènes métaboliques et hémodynamiques consécutifs de l'activité neuronale. Ses principaux atouts sont sa résolution spatiale, sa capacité à imager le cerveau dans son intégralité et sa totale innocuité rendant possible l'observation du cerveau sur de longues périodes et de manière répétée. Sa principale limitation tient dans son principe d'observation indirecte de l'activité cérébrale et en particulier dans la différence du temps de réponse entre une activation vasculaire et l'activité synaptique sous-jacente.

Les enjeux d'une telle recherche sont difficiles à embrasser d'un seul regard compte tenu du

problème traité en filigrane, celui du fonctionnement cérébral, normal ou pathologique. Quelques exemples permettront néanmoins d'en évaluer la portée.

Des perturbations de la connectivité fonctionnelle cérébrale ont été observées dans maintes situations pathologiques comme la maladie d'Alzheimer (225 000 nouveaux cas en France chaque année), la sclérose en plaques (SEP) (1,3 million de personnes diagnostiquées dans le monde) ou la schizophrénie (1% de la population mondiale). Dans l'étude de la SEP, plusieurs travaux insistent sur l'existence de troubles cognitifs dès les stades précoces de la sclérose en plaques. L'hypothèse d'un trouble de l'intégration fonctionnelle caractérise probablement la maladie. Pour la schizophrénie, la théorie dominante pour expliquer la maladie est celle d'une dysconnectivité fonctionnelle, sous-tendue par des anomalies de la connectivité anatomique. Enfin, pour l'épilepsie (40 millions de personnes concernées dans le monde), l'intégration fonctionnelle du cerveau est interrompue lors d'une crise convulsive. Il semble qu'elle soit également perturbée en période intercritique, lors de l'exécution de tâches cognitives.

Dans toutes ou partie de ces situations, la détection précoce, la caractérisation et la compréhension de ces perturbations, mais également des processus de réorganisation anatomique et fonctionnelle qui souvent les accompagnent, sont des enjeux majeurs de santé publique, non seulement pour une meilleure prise en charge diagnostique des patients, mais aussi pour l'élaboration, la mise en place et le suivi longitudinal de thérapeutiques adaptées. Enfin, au-delà de la seule question médicale, il va sans dire qu'une meilleure connaissance du fonctionnement cérébral, de son développement et de ses dysfonctionnements représente un atout majeur dans de multiples domaines aussi divers que les sciences de l'éducation, les technologies de l'information et de la communication ou que la robotique.

## Contributions

La résolution spatiale utilisée en IRM fonctionnelle cérébrale permet aujourd'hui d'imager le cerveau en activité à l'échelle millimétrique. Pour ce qui concerne cette thèse, la résolution des images IRMf est de 4 mm dans les trois directions. Rechercher des réseaux de connectivité fonctionnelle à partir des éléments d'image (voxels) appartenant à la seule matière grise conduit à considérer de 13 000 à 18 000 voxels environ, soit à inférer des réseaux fonctionnels à partir d'un ensemble de quelques dizaines de millions de liens potentiels entre ces éléments. Cette situation est intenable si l'on souhaite obtenir des résultats dans des délais raisonnables. Mais surtout, il est on ne peut plus improbable que la ségrégation fonctionnelle cérébrale puisse s'opérer suivant un découpage en voxels du volume cérébral.

Une approche plus conforme à la réalité consiste à appuyer l'analyse de la connectivité fonctionnelle sur une parcellisation préalable du cerveau en régions supposées homogènes, de taille plus grande que le voxel, puis à rechercher les réseaux de connectivité à partir de ces nou-

veaux ensembles en nombre plus réduit. Dans ce cadre, une première contribution a consisté à développer une nouvelle méthode, exploratoire, de parcellisation multi-niveaux du cerveau en régions fonctionnellement homogènes. L'objectif était de s'affranchir le plus possible d'hypothèses restrictives concernant le nombre ou la taille des régions. La méthode proposée, en fournissant plusieurs niveaux de parcellisation, rend inutile le compromis taille-homogénéité des méthodes classiques. Cette approche a été validée suivant trois axes. Tout d'abord, nous avons montré que les régions définies par notre méthode se superposent de manière satisfaisante aux structures anatomiques du cortex (sulci et gyri). Ensuite, nous avons pu mettre en évidence, au travers d'une étude d'activation menée sur une population de sept sujets, que le filtrage spatial basé région mis en œuvre dans notre approche de parcellisation constituait une alternative intéressante au traditionnel filtrage spatial gaussien. Une dernière étude, complémentaire des précédentes, portant sur une comparaison quantitative avec une méthode de parcellisation, a clairement mis en valeur le bien-fondé de l'approche, et son originalité.

A partir de cette première contribution, nous avons proposé, dans le cadre de l'inférence des réseaux fonctionnels cérébraux, une nouvelle méthode d'inférence basée sur l'utilisation de métriques simples (corrélation des séries temporelles) pour mesurer le degré de connectivité fonctionnelle entre régions cérébrales. L'approche développée possède deux différences majeures avec les approches traditionnelles. Tout d'abord, ces dernières font toutes l'hypothèse que les régions sur lesquelles se fonde l'étude de la connectivité, sont disjointes. Or, la procédure de parcellisation multi-niveaux fournit des régions qui ne le sont pas : il convient donc de prendre en compte cette spécificité. Ensuite, les approches classiques effectuent les tests statistiques sur les liens entre régions et en déduisent les réseaux. Ces méthodes se heurtent au problème de comparaisons multiples lié au grand nombre de liens possibles entre régions. L'utilisation de la correction de Bonferroni, car trop conservatrice, peut alors conduire à un risque élevé de non-détection des liens entre régions et donc des réseaux. Cet écueil conduit les études actuelles à n'utiliser que des méthodes statistiques qui n'apportent pas d'information sur les liens entre les régions observées comme l'analyse en composantes indépendantes (ACI) ou l'analyse en composantes principales (ACP). Ce problème est d'autant plus important dans notre cas que la méthode de parcellisation multi-niveaux produit un nombre très important de régions, avec certaines régions de niveaux différents pouvant être incluses les unes dans les autres. La solution que nous apportons est de ne pas baser l'inférence des réseaux sur leurs liens considérés isolément, mais de la baser sur les réseaux considérés dans leur entier. Pour cela, nous avons mis au point une procédure originale permettant d'estimer la significativité des réseaux étant donné leur taille et le seuil utilisé pour leur détection. Une telle approche se révèle non seulement moins conservatrice que la correction de Bonferroni, mais présente également l'avantage de prendre en compte la structure spécifique du graphe à partir duquel sont générés les réseaux fonctionnels. L'utilisation de plusieurs seuils est également permise : des valeurs de seuil faibles (en termes de  $p$ -valeur) permettent de détecter des réseaux de faible taille mais où les liens sont très significat-

ifs, alors que des seuils plus importants permettent de détecter des réseaux plus grands mais avec des liens moins significatifs.

Dans une troisième et dernière contribution, nous avons développé une approche permettant de classer les réseaux obtenus, de manière à réaliser une étude de groupe. Il s'agit en d'autres termes de déterminer les classes de réseaux qui sont communs à un groupe de sujet. Cette classification est basée sur une distance *ad-hoc* entre réseaux détectés. L'information disponible sur l'ensemble des sujets permet alors de définir des classes qui synthétisent les caractéristiques des réseaux les plus partagés au sein d'une population de sujets.

L'ensemble de l'approche développée qui va de l'inférence des réseaux fonctionnels cérébraux à leur classification, a été évaluée sur données IRM fonctionnelle réelles, sur une population de onze sujets. L'évaluation a pris pour cadre d'application l'étude, par sujet puis par groupe, des réseaux fonctionnels de repos, dont fait partie le réseau cérébral du mode par défaut.

## Organisation du mémoire

Le mémoire est organisé en sept chapitres suivis d'une conclusion générale.

Le chapitre 1 rassemble des éléments d'information nécessaires à la compréhension des chapitres suivants. Ces éléments concernent le cerveau, dans ses aspects anatomiques et fonctionnels, puis l'IRM fonctionnelle, dans ses aspects acquisition de séquences d'images 3D jusqu'à leur analyse, en passant par les prétraitements standards appliqués aux données IRMf, et enfin les réseaux fonctionnels cérébraux de repos, dont le réseau du mode par défaut, qui feront l'objet d'étude du chapitre 7.

Les chapitres 2, 3 et 4 traitent de la parcellisation du cerveau en régions homogènes.

Le chapitre 2 reprend un certain nombre d'éléments d'état de l'art concernant les méthodes de parcellisation du cerveau en régions homogènes. Nous présentons d'abord ces méthodes en fonction des critères qu'elles utilisent (anatomique ou anatomo-fonctionnel) pour parcelliser le cerveau, pour terminer par les méthodes de parcellisation qui se fondent exclusivement sur le signal IRMf.

Le chapitre 3 présente la méthode de parcellisation fonctionnelle multi-niveaux que nous avons développée. Dans un premier temps, sont présentés les motivations et les grands principes qui ont présidé à son élaboration. Nous abordons ensuite, et dans le détail, les trois étapes principales qui constituent la boucle de l'algorithme de parcellisation : la classification hiérarchique spatiale des données IRMf, le seuillage du dendrogramme et le filtrage basé région des signaux IRMf pour l'itération suivante de l'algorithme.

Le chapitre 4 présente des résultats de parcellisation multi-niveaux issus de quatre études menées sur données IRM fonctionnelle réelles. Ces études ont été réalisées en collaboration avec le Dr Jack Foucher du Département de Psychiatrie des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg.

Elles ont pour but d'objectiver, dans un cadre de détection d'activation, certains avantages de la méthode de parcellisation multi-niveaux, comme par exemple l'intérêt du filtrage basé région par rapport au filtrage spatial gaussien.

Les chapitres 5, 6 et 7 traitent de l'analyse de la connectivité fonctionnelle cérébrale et de l'inférence de réseaux fonctionnels.

Le chapitre 5, à l'image du chapitre 2, regroupe des éléments d'état de l'art concernant les méthodes d'analyse de la connectivité fonctionnelle cérébrale. Trois grandes familles d'approches y sont présentées : les approches par décomposition des signaux du type analyse en composantes indépendantes par exemple, les approches par classification-segmentation (dont l'objectif est de définir des classes pour lesquelles le signal IRMf est homogène), et les approches orientées réseaux, famille dans laquelle nous nous inscrivons, et qui visent à identifier les liens significatifs, et partant les réseaux fonctionnels, au sein d'un ensemble prédéfini de régions cérébrales.

Dans le chapitre 6, nous développons deux contributions en matière de détection des réseaux de connectivité fonctionnelle cérébrale. Ces contributions sont regroupées parce qu'elles forment une suite logique. La première vise à détecter des réseaux de connectivité chez un sujet donné. L'approche s'appuie sur la méthode de parcellisation multi-niveaux de données IRM fonctionnelles. La seconde contribution est une étude de groupe. Elle vise à classifier les réseaux fonctionnels cérébraux détectés, au sein d'une population, par l'approche précédente pour déterminer les réseaux de connectivité les plus partagés au sein de cette population.

Les deux approches précédentes sont évaluées dans le chapitre 7, dans le cadre de la détection des réseaux fonctionnels cérébraux de repos. L'étude par sujet se focalise en particulier sur un de ces réseaux, le réseau du mode par défaut.



# 1

## Prérequis en IRMf

**C**E chapitre rassemble les éléments d'information nécessaires à la compréhension du manuscrit. Nous commençons par nous intéresser au cerveau, et en particulier, à son anatomie, aux aires fonctionnelles, et enfin à la connectivité cérébrale. Nous présentons ensuite l'Imagerie par Résonance Magnétique fonctionnelle (IRMf), modalité que nous avons utilisée dans cette thèse, et qui permet d'imager l'activité cérébrale. Nous expliquons brièvement le principe d'une expérience en IRMf, ainsi que la chaîne de traitement associée dans le cadre de la cartographie des zones fonctionnelles. Pour terminer, nous présentons succinctement les réseaux fonctionnels de repos, objets des études présentées au chapitre 7.

### 1.1 Prérequis anatomiques et fonctionnels

#### 1.1.1 Éléments sur l'anatomie cérébrale

Une simple observation extérieure du cerveau montre que sa surface externe, le cortex, comporte de nombreux renflements (sulci, ou sillons) et plis (circonvolutions, ou gyri). De plus, le cerveau est constitué de deux hémisphères (droit et gauche), qui sont séparés par la fissure longitudinale. D'autres sillons et fissures permettent de diviser chaque hémisphère en quatre lobes (lobe frontal, pariétal, occipital et temporal). Notons qu'il existe également deux lobes internes (le lobe limbique et le lobe central).

Schématiquement, le cerveau, et plus généralement, le système nerveux central, est formé

par des amas de corps cellulaires de neurones, la substance grise, interconnectés entre eux par l'intermédiaire d'axones qui forment la substance blanche. La substance grise représente les centres de l'activité cérébrale alors que la substance blanche permet de relier ces différents centres entre eux. La substance grise des deux hémisphères cérébraux se retrouve dans le cortex et dans un ensemble de noyaux sous-corticaux (noyaux gris centraux, noyaux thalamiques, noyaux hypothalamiques...). La substance blanche, quant à elle, est constituée de neurofibres regroupées en faisceaux qui constituent des circuits d'information complexes. Les neurofibres peuvent être dites commissurales (liaison entre des aires homologues des deux hémisphères), d'association (liaison à l'intérieur d'un même hémisphère) ou de projection (liaison entre le cortex et le reste du système nerveux).

Dans le cadre de cette thèse, nous nous intéressons uniquement à la matière grise du cerveau, à savoir aux centres de l'activité cérébrale. Nous pouvons alors citer les travaux de Brodmann qui a divisé le cortex en 47 aires (cf. Figure 1.1), en se basant sur l'arrangement des cellules dans les différentes couches du cortex. Il est tout à fait remarquable de noter aujourd'hui que certaines régions qui ont été définies sur des critères purement anatomiques correspondent à des aires fonctionnelles. Cependant, cette correspondance n'est pas systématique, et à la suite de la classification proposée par Brodmann, les aires ont été subdivisées, renommées et affinées par les spécialistes dans de nombreuses études.

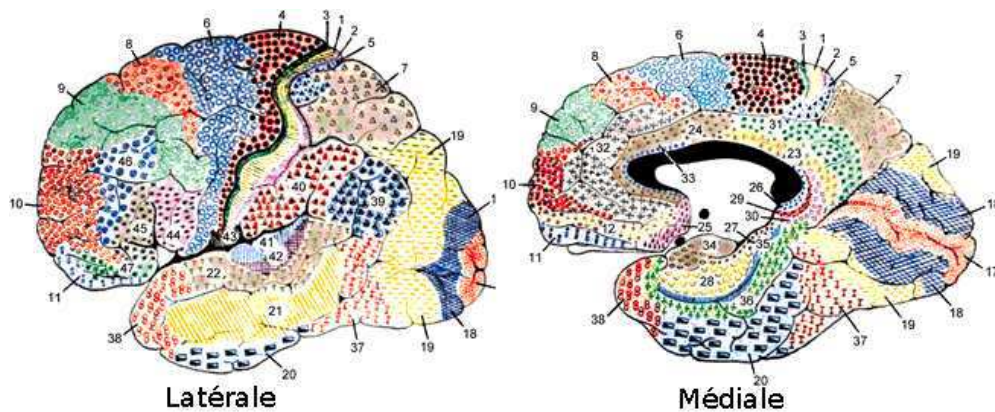


FIG. 1.1 – Version colorisée des aires de Brodmann - Figure adaptée du Pr. M. Dubin de l'Université du Colorado (<http://spot.colorado.edu/~dubin/talks/brodmann/brodmann.html>)

### 1.1.2 Les aires fonctionnelles

La substance grise se décompose en régions fonctionnelles localisées anatomiquement, suivant en cela le principe de ségrégation fonctionnelle. Il s'avère que cette représentation en *aires fonctionnelles* soit assez ancienne. En 1820, Franz Josef Gall (1758-1828) attribue des fonctions cérébrales à des régions particulières du cortex<sup>1</sup>. Plus tard, Paul Broca (1824-1880) localise le « centre de l'articulation du langage » dans la troisième circonvolution du lobe frontal. Ses travaux démontrent dans le même temps l'asymétrie fonctionnelle des deux hémisphères du cerveau et la dominance de l'hémisphère gauche dans la production langagière. Bien que beaucoup de notions de l'époque, dont celle de dominance hémisphérique, soient depuis désuètes, attribuer une localisation aux différentes fonctions du cerveau, et ainsi relier l'anatomie à la fonction, a permis d'ouvrir la voie aux neurosciences cognitives.

Par la suite, des travaux utilisant la stimulation par micro-électrode permirent d'effectuer des cartographies fonctionnelles plus précises de certaines régions corticales primaires, comme par exemple l'organisation *somatotopique* des gyri post et précentraux (Penfield et Rasmussen, 1950), illustrée à la Figure 1.2. Les cartographies fonctionnelles corroborent les cartographies

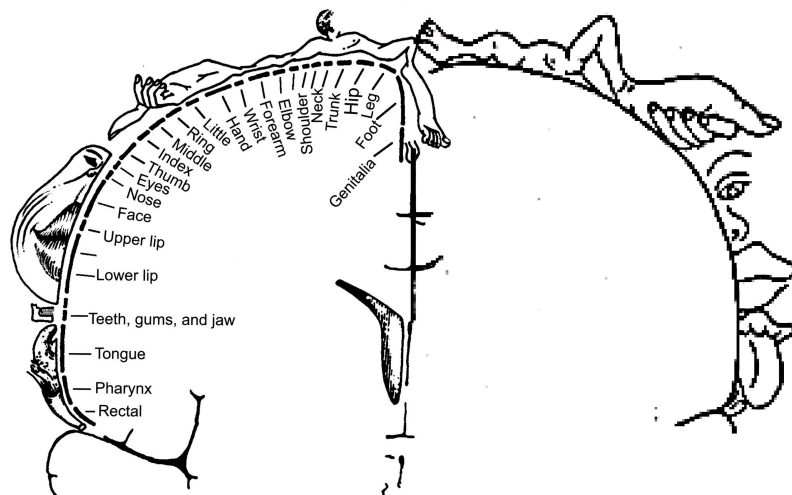


FIG. 1.2 – Organisation somatotopique des gyri pré et post centraux (aires de Brodmann 1 à 3).  
Figure tirée de Penfield et Rasmussen, 1950

anatomiques, ce qui suggère un lien étroit entre structure cérébrale et fonction. La fusion de la

<sup>1</sup>Voir son ouvrage « Anatomie et physiologie du système nerveux en général et du cerveau en particulier avec des observations sur la possibilité de reconnaître plusieurs dispositions intellectuelles et morales de l'homme et des animaux par la configuration de leur tête ».

cartographie fonctionnelle avec la cartographie anatomique de Brodmann permet par exemple d'aboutir à la représentation de la Figure 1.3.

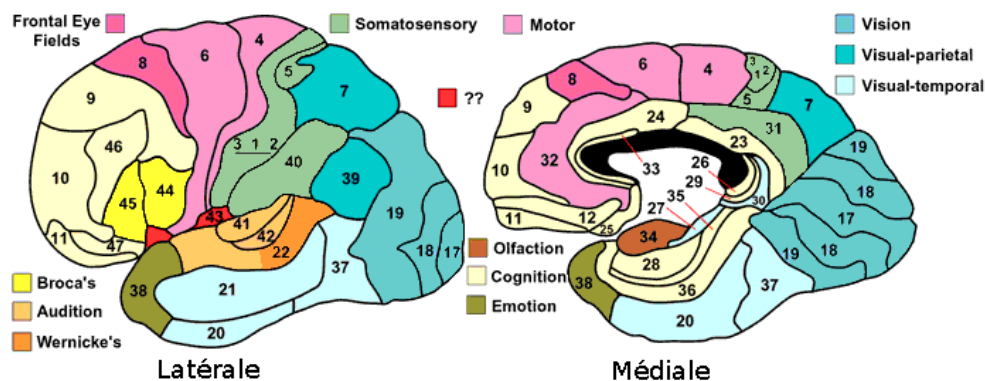


FIG. 1.3 – Aires de Brodmann et leur attribution fonctionnelle. Figure adaptée du Pr. M. Dubin, U. Colorado (<http://spot.colorado.edu/~dubin/talks/brodmann/brodmann.html>)

Notons finalement que la ségrégation fonctionnelle observée à large échelle entre aires cérébrales, s'observe également à des échelles plus fines du cerveau, par exemple au niveau topologique d'une aire. Pour illustration, les systèmes auditif, visuel, sensitif et moteur possèdent chacun une topologie propre (cf Figure 1.2). La ségrégation fonctionnelle existe enfin à une échelle beaucoup plus fine à laquelle on retrouve une organisation en couches et une organisation en colonnes des neurones. En effet, le cortex est formé de plusieurs couches cellulaires, chaque couche ayant une spécialisation fonctionnelle différente. Les colonnes corticales sont considérées comme traitant des informations indépendantes (Hubel en 1977), et les colonnes voisines tendent à avoir des fonctions proches [2].

### 1.1.3 La connectivité cérébrale

La cartographie des différentes fonctions cérébrales a été et reste un axe important de recherche. Néanmoins, elle sous-tend l'idée que le cerveau peut être divisé en unités cérébrales fonctionnellement indépendantes. Cependant, cette idée fait abstraction de la dynamique d'ensemble du cerveau et des interactions pouvant s'établir dynamiquement entre régions cérébrales lors de la réalisation d'une tâche sensori-motrice ou cognitive spécifique. Cet aspect du fonctionnement cérébral, absent en cartographie d'activation, consiste à pouvoir coordonner de manière cohérente l'activité d'aires spécialisées anatomiquement ségréguées et relève de l'intégration fonctionnelle. Le principe d'intégration fonctionnelle stipule que « le comportement de l'ensem-

ble ne peut être déduit de la connaissance complète de celui de ses composants et de leur organisation » (Broad, 1925).

Dans nombre de situations pathologiques, comme par exemple la schizophrénie, aucune anomalie *physiologique* (lésions, tumeurs...) ne peut, à elle seule, expliquer l'ensemble des troubles observés. Un ensemble d'arguments montre alors que la schizophrénie s'accompagne d'un trouble de la connectivité anatomique, mais également de sa contrepartie fonctionnelle, une altération profonde de la connectivité fonctionnelle appelée disconnectivité [3,4]. On peut noter que déjà en 1905, Wernicke postulait que les psychoses étaient induites par des perturbations au niveau des faisceaux de fibres blanches. De plus, même lorsque la physiopathologie est connue (sclérose en plaques par exemple), des phénomènes de compensation impliquant la plasticité cérébrale (capacité du cerveau à redéfinir les liens entre ses neurones) poussent la communauté scientifique à s'interroger sur les *connections* qui s'établissent entre les différentes structures cérébrales et sur *la dynamique de leurs interactions*. Actuellement, l'étude de cette dynamique et de ces interactions relève de l'analyse de la connectivité cérébrale. La connectivité cérébrale peut être analysée sous trois angles, celui de la connectivité anatomique, celui de la connectivité fonctionnelle ou sous l'angle de la connectivité effective.

Tout d'abord, la connectivité anatomique est liée aux faisceaux de fibres blanches. L'analyse de ces voies de circulation de l'information nécessitait auparavant des dissections. Cependant, aujourd'hui, l'IRM de diffusion (IRMd) permet d'imager finement la structure de ces fibres nerveuses<sup>2</sup>.

Les deux autres types de connectivité ont pour but d'étudier le principe d'intégration fonctionnelle, à savoir, comment les régions cérébrales coopèrent à large échelle dans le temps.

La connectivité effective cherche à définir, pour chaque région du réseau, l'influence qu'elle exerce sur les autres régions. Elle vise à répondre à des questions précises sur le processus d'interaction des régions du réseau considéré. Pour cela, la connectivité effective se base sur un modèle explicite des interactions entre régions (Structural Equation Modeling, SEM [5] ou encore Dynamical Causal Modeling, DCM [6]).

La connectivité fonctionnelle, contrairement à la connectivité effective, ne se base pas sur un modèle d'interaction. Son objet est l'étude des corrélations temporelles entre des événements neurophysiologiques spatialement distants. En cherchant ainsi à mettre au jour des régions qui ont un comportement similaire, la connectivité fonctionnelle est par nature beaucoup plus exploratoire que la connectivité effective, et l'IRM fonctionnelle (IRMf) en est l'outil privilégié.

---

<sup>2</sup>Elle se base sur le principe que les molécules d'eau diffusent de façon préférentielle le long des axones des neurones.

## 1.2 L'IRM fonctionnelle cérébrale

Les différentes modalités d'observation de l'activité cérébrale peuvent être classées selon leur résolution temporelle et spatiale, et selon le phénomène mesuré qui est directement ou indirectement relié à l'activité cérébrale. La mesure de l'activité cérébrale peut être associée à l'activité neuronale (électroencéphalographie, EEG ou magnétoencéphalographie, MEG), à l'activité métabolique (tomographie par émission de positrons, TEP) ou à des mesures effectuées sur le système cérébrovasculaire<sup>3</sup> (imagerie par résonance magnétique fonctionnelle, IRMf). L'IRMf par contraste BOLD (Blood Oxygenation Level Dependent) est la modalité IRMf la plus répandue aujourd'hui. Elle se base sur la mesure locale du rapport de concentration entre l'oxyhémoglobine et la désoxyhémoglobine. L'effet BOLD s'oppose au principe de parcimonie : en situation d'activité, l'augmentation locale de la consommation d'oxygène est plus petite que l'augmentation de l'apport en oxygène.

L'EEG et la MEG mesurent des champs magnétiques à la surface du crâne et n'offrent pas d'information directe sur la localisation des sources de l'activité mesurée au sein du volume cérébral<sup>4</sup>. Dans ce cadre, les modélisations du problème direct (modélisation des sources et du milieu de transmission des champs magnétiques) permettent l'obtention d'une solution unique pour résoudre le problème inverse (voir la Section 3.4 de [7]). Ces outils mesurent directement l'activité cérébrale et apportent donc plus d'informations sur la chronométrie des activités cérébrales que l'IRMf et la TEP. Ces dernières, mesurant des effets métaboliques indirects, présentent un temps de réponse hémodynamique beaucoup plus important. Ainsi, la résolution temporelle est de l'ordre de la milliseconde pour l'EEG et la MEG, de la seconde pour l'IRMf, et de la minute pour la TEP. La résolution spatiale, quant à elle, est de l'ordre du centimètre pour l'EEG et la MEG, de quelques millimètres pour la TEP, et enfin du millimètre pour l'IRMf.

Finalement, le compromis entre la résolution spatiale et temporelle a fait de l'IRMf un outil très largement utilisé pour cartographier les fonctions cérébrales. Les études qui utilisent l'IRMf peuvent avoir comme objectifs : (1) la meilleure compréhension d'un mécanisme cognitif, (2) l'établissement d'une différence de comportement entre deux populations en regard de la même tâche cognitive, (3) l'aide au diagnostic d'une maladie neuro-dégénérative ou d'un dysfonctionnement du système nerveux central. On notera qu'aucune étude d'une pathologie ne se base uniquement sur l'IRM fonctionnelle. Cette dernière est un outil supplémentaire, souvent combiné à l'IRM anatomique. La revue de C. Delmaire [8] reprend l'ensemble des techniques relatives à

---

<sup>3</sup>L'existence d'un couplage entre l'activité cérébrale et le système cérébrovasculaire est maintenant établie. Cependant, les mécanismes qui sont à l'origine de ce couplage restent un sujet de controverse. Il y a tout de même un consensus pour dire que l'activité d'une population neuronale engendre localement une augmentation du volume sanguin (vasodilatation), de la vitesse du sang, du taux d'oxygène dans le sang, de la consommation d'oxygène, et du rapport oxyhémoglobine sur désoxyhémoglobine (effet BOLD, Blood Oxygenation Level Dependent).

<sup>4</sup>Il s'agit d'un problème mal posé : il existe une infinité de configurations spatiales et temporelles de sources reproduisant les mesures du champ magnétique.

l'IRMf et leurs applications actuelles.

### 1.2.1 Principe d'une expérience en IRMf

Le sujet est placé au centre d'un scanner IRM. Durant toute la période de stimulation, il lui est demandé de ne pas ou peu bouger. La stimulation du patient se déroule alors suivant un protocole très précis, alternant phases de repos et phases d'activation, appelé communément *paradigme d'activation*, mais certaines études portant sur l'état de repos ne nécessitent pas de stimulation particulière du sujet. Simultanément à la stimulation, une séquence d'images en 3 dimensions du cerveau est acquise<sup>5</sup> [9]. On obtient une séquence temporelle d'images 3-D. A chaque voxel  $V_{ijk}$  du volume cérébral est associé un signal IRMf  $S_{ijk}$  noté  $X_n$  composé de  $T$  échantillons :  $X_n = [X_n(1), X_n(2), \dots, X_n(T)]^T$ ,  $T$  désignant la taille, en nombre d'images, de la séquence acquise.

Une région cérébrale est dite impliquée dans le traitement du processus d'intérêt dès lors que les groupes neuronaux constituant la région sont « actifs » pendant les phases d'activation et « inactifs » pendant les phases de repos. Le signal  $S_{ijk}$  est représentatif de l'activité du groupe neuronal correspondant au voxel  $V_{ijk}$ . Comme le signal IRMf augmente avec l'activité cérébrale, le signal  $S_{ijk}$ , et par conséquent la zone associée  $V_{ijk}$ , sont déclarés actifs dès lors que le signal  $S_{ijk}$  présente une forte corrélation avec le paradigme. Des méthodes de traitement du signal permettent ainsi de localiser les aires impliquées dans la réalisation du processus d'intérêt à partir du paradigme et des signaux IRMf  $S_{ijk}$ . Ces méthodes fournissent une carte appelée indifféremment *carte d'activation* ou *carte d'activité*, sur laquelle figurent les régions cérébrales ayant participé au traitement du processus d'intérêt (voir section 1.2.3). Dans le cadre de cette thèse, nous utiliserons les données IRMf pour définir les réseaux fonctionnels. Schématiquement, il s'agit alors de définir des groupes de régions ayant des signaux qui varient de manière similaire.

### 1.2.2 Recalage et IRMf

Le recalage est un prétraitement essentiel en IRMf. Puisque différentes approches ont été utilisées dans le cadre de cette thèse, nous nous contentons ici de présenter brièvement leur principe. Le recalage consiste à estimer la transformation qu'une image doit subir afin qu'elle se superpose au mieux à une seconde image. Une méthode de recalage peut être caractérisée

---

<sup>5</sup>Dans le cadre de l'IRMf, le temps d'acquisition de l'image doit être suffisamment court pour permettre d'étudier le fonctionnement dynamique du cerveau. Dans ce but, la séquence à trains d'échos de gradients (EPI, Echo Planar Imaging) a été développée, permettant d'échantillonner le plan de Fourier en une seule impulsion radiofréquence. Pour palier les défauts de cette séquence (sensibilité aux hétérogénéités du champ et à la qualité des gradients de champ), la séquence à trains d'échos de spins RARE (Rapid Acquisition Relaxation Enhancement) a été introduite. L'acquisition d'une image RARE ou EPI dure en général entre 2 et 5 secondes alors que la taille d'un voxel est de l'ordre de 4x4x4 mm.

par trois critères. Le premier correspond aux informations utilisées qui permettent de guider le recalage (niveaux de gris de l'image, primitives géométriques extraites de l'image...). Nous avons utilisé des approches de recalage iconique, l'information utilisée étant alors uniquement fondée sur les niveaux de gris de l'image. Le second correspond au critère de similarité. Il permet de quantifier dans quelle mesure les deux images sont bien alignées. Le troisième correspond au modèle de déformation. Il permet de définir comment l'image est géométriquement modifiée. Le modèle de déformation peut posséder un nombre limité de degrés de liberté pour des déformations globales à plusieurs millions de degrés de liberté pour des déformations locales.

Trois grands types de recalage peuvent être utilisés dans le cadre d'une étude en IRMf. Le premier type de recalage a pour objectif de corriger les mouvements du sujet lors de l'acquisition. On recalc ainsi toutes les images EPI de la séquence sur une image particulière de la séquence considérée comme référence. S'agissant d'images provenant du même individu, une transformation de type « rigide+zoom » est suffisante pour modéliser les déformations induites par les mouvements. Enfin, comme les acquisitions IRMf peuvent présenter de fortes variations d'amplitude (dynamique des images) avec un niveau de bruit important, nous avons utilisé un critère de similarité robuste et une étape de normalisation moyenne écart-type [10]. Nous avons dû également recalculer des images EPI provenant de séquences différentes. La même approche a été utilisée mais un modèle de déformation affine a été utilisé pour prendre en compte les distorsions géométriques qui ne sont pas forcément les mêmes au cours des deux séquences.

Le second type de recalage est un recalage entre une image EPI et l'image anatomique du même sujet. Il permet de superposer sur l'image anatomique des informations (cartes d'activation, réseaux fonctionnels) qui sont disponibles dans le repère des images EPI, facilitant ainsi l'interprétation des résultats. Une transformation affine est couramment utilisée pour prendre en compte les différences de distorsion géométrique entre les deux acquisitions. Enfin, selon que l'image anatomique est une image pondérée en T1 ou en T2, différents critères de similarité peuvent être utilisés (information mutuelle ou critère quadratique).

Le troisième type de recalage est un recalage entre l'image anatomique d'un sujet et une image de référence. Ce recalage peut avoir plusieurs objectifs. Tout d'abord, en combinant les différentes transformations précédentes, il peut permettre de placer les images EPI de différents sujets dans un même et unique repère. Ce type de recalage présente un intérêt pour les études de groupe. Enfin, ce recalage peut permettre de transporter sur l'image anatomique du sujet des informations qui sont disponibles sur l'image de référence. Par exemple, dans notre cas, nous avons utilisé ce recalage pour segmenter la matière grise de l'image anatomique du sujet. Ensuite, en utilisant le champ de transformation estimé entre le repère EPI du sujet et son repère anatomique, il devient alors possible de segmenter la matière grise des images EPI du sujet. Le recalage d'une image anatomique d'un sujet sur une image de référence nécessite des algorithmes évolués. En effet, le champ de déformation doit avoir un nombre de degrés de liberté suffisamment important pour prendre en compte la variabilité anatomique des individus. La procédure d'optimisation



des paramètres du modèle de transformation est alors souvent très délicate à définir. Nous avons utilisé l'approche développée dans [11].

### 1.2.3 SPM et le modèle linéaire général

La majorité des études IRMf consiste en des études d'activation. Nous avons également entrepris ce type d'études dans cette thèse dans le but de valider un algorithme de parcellisation du cerveau en régions fonctionnellement homogènes. Pour cela, nous avons utilisé un logiciel qui fait référence dans la communauté médicale : Statistical Parametric Mapping (SPM). Bien que ce logiciel propose une chaîne de traitement complète des données IRMf (débruitage, recalage, estimation des cartes d'activation, visualisation et aide à la publication des résultats), nous avons uniquement utilisé la partie relative à l'estimation des cartes d'activation. Nous présentons cette dernière ci-après. Notons tout de même que plusieurs autres plateformes proposent des outils similaires : FSL et FreeSurfer (U. d'Oxford), BrainVISA (CEA), MedINRIA (INRIA), Medimax et MediPy (LINC/LSIIT, U. de Strasbourg).

Une description détaillée de la méthodologie SPM est présentée dans [12]. Une méthode classique d'analyse d'activation se présente comme une régression univariée des signaux IRMf, basée sur le modèle linéaire général. Ce modèle exprime le signal IRMf comme une combinaison linéaire de composantes attendues (variables explicatives) auxquelles s'ajoute une erreur résiduelle. Précisément, le signal IRMf associé au voxel  $n$ ,  $\mathbf{X}_n = [X_n(1), X_n(2), \dots, X_n(T)]^T$ , est supposé être la somme pondérée de  $R$  signaux,  $\{\mathbf{g}_r(\cdot)\}_{r=1\dots R}$ , et d'un signal d'erreur,  $\epsilon_n = [\epsilon_n(1), \epsilon_n(2), \dots, \epsilon_n(T)]^T$ . En notant  $b_n(r)$  la contribution de la  $r$ -ième variable explicative pour le voxel  $n$ , on obtient :

$$X_n(t) = \sum_{r=1}^R b_n(r)g_r(t) + \epsilon_n(t) \quad (1.1)$$

Les erreurs  $\epsilon_n$  sont supposées indépendantes et identiquement distribuées selon la loi normale  $\mathcal{N}(0, \sigma_n^2)$ . Une première étape consiste tout d'abord à estimer la contribution de chaque variable explicative, à savoir le vecteur  $\hat{\mathbf{b}}_n = [\hat{b}_n(1), \hat{b}_n(2), \dots, \hat{b}_n(R)]^T$ , par la méthode du maximum de vraisemblance, ainsi que la précision de cette estimation  $\hat{\Sigma}_n$  (estimation de la matrice de variance-covariance de l'estimateur de  $\mathbf{b}_n$ ).

Un contraste  $\mathbf{c}$  est un vecteur permettant de définir une combinaison linéaire entre les composantes du vecteur  $\hat{\mathbf{b}}_n$ . Il permet de nous intéresser à l'effet de certaines conditions en particulier à travers le scalaire  $\mathbf{c}^T \hat{\mathbf{b}}_n$ . Un test statistique permettant de mesurer l'effet de certaines conditions est donc élaboré. Sous l'hypothèse nulle  $\mathcal{H}_O$  d'inactivité cérébrale au voxel  $n$ , il vient  $\mathbf{c}^T \mathbf{b}_n = 0$ , les conditions étudiées étant censées être nulles sous  $\mathcal{H}_O$ . Toujours sous  $\mathcal{H}_O$ ,  $\mathbf{c}^T \hat{\mathbf{b}}_n$  représente l'erreur d'estimation de  $\mathbf{c}^T \mathbf{b}_n$  tandis que  $\mathbf{c}^T \hat{\Sigma}_n \mathbf{c}$  représente la variance de l'estimateur de  $\mathbf{c}^T \mathbf{b}_n$ . A chaque voxel  $n$ , il est donc possible de déterminer un z-score ou, de manière équivalente, une

$p$ -valeur. Notons également qu'il est possible de définir d'autres types de tests en se basant sur l'effet de plusieurs conditions mais nous n'utiliserons pas cette possibilité dans la suite. Dans tous les cas, on obtient *in fine* une carte de  $z$ -score qu'il est nécessaire de seuiller [13, 14] pour obtenir une carte d'activation.

### 1.2.4 Sources de bruit en IRMf

La principale source de bruit dans les acquisitions IRMf est liée aux fluctuations physiologiques, principalement le rythme cardiaque et les mouvements respiratoires. Comme le bruit induit par les pulsations cardiaques (de 0.8 à 1Hz) est porté par les vaisseaux sanguins, ce bruit peut être fortement corrélé, non seulement au sein de certaines régions, mais également entre des régions spatialement éloignées. Ce bruit est donc particulièrement gênant pour les études de connectivité fonctionnelle. Les mouvements respiratoires (d'une fréquence de 0.3 à 0.5Hz) sont, quant à eux, corrigés grâce à l'étape de recalage.

Enfin, il existe une dérive de la valeur du champ principal de l'aimant au cours du temps. On observe ainsi une dérive de la ligne de base du signal IRMf, qu'il est nécessaire de corriger.

## 1.3 Les réseaux de repos et le réseau mode par défaut (RMD)

L'approche développée dans cette thèse a été utilisée pour mettre à jour les réseaux liés à l'état de repos. Nous présentons ici brièvement ces réseaux. Il a été observé qu'un ensemble de réseaux se mettent en place lors de l'état de repos. On peut noter que ces derniers ne se présentent pas de manière invariable pour l'ensemble des individus, et que la plupart de ces réseaux présentent une forte variabilité interindividuelle. Cependant, des études récentes [15–17] identifient une dizaine de réseaux de repos environ, qui sont reproductibles au travers des sujets (cf. Figure 1.4). Leurs rôles et leurs fonctions sont encore à l'étude.

Parmi les réseaux de repos, le réseau le plus étudié est le *réseau du mode par défaut* ou RMD (composante B de la Figure 1.4 et réseau gris de la Figure 1.5). Celui-ci a tout d'abord été décrit dans les processus de désactivation [19] : actif au repos, le RMD se désactive lorsque le sujet effectue une tâche, et ce proportionnellement à l'effort cognitif demandé. Notons finalement que des anomalies du RMD ont été observées dans plusieurs pathologies [20–22].

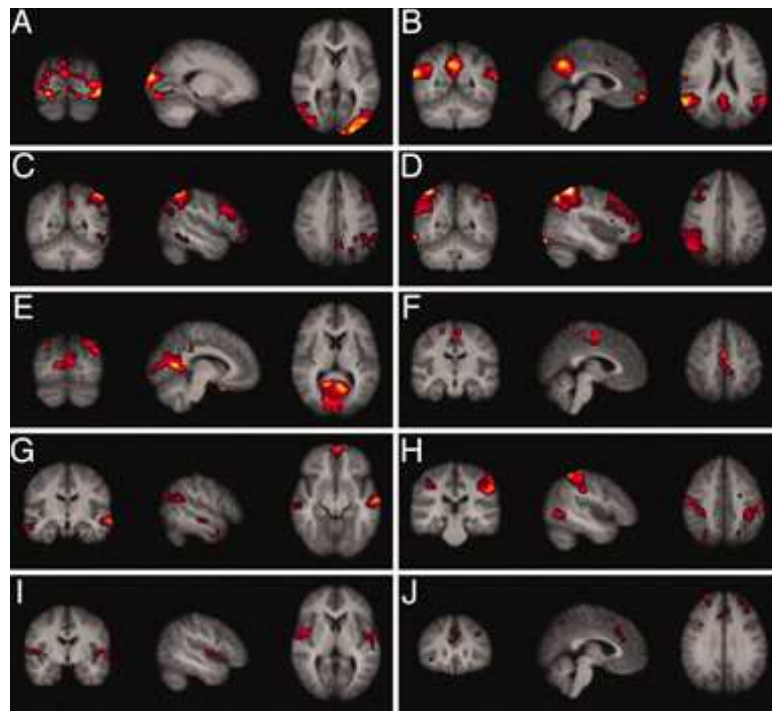


FIG. 1.4 – Réseaux de repos reproductibles au travers des sujets (figure tirée de Damoiseaux et *al.* 2006 [16]). La composante B correspond au RMD.

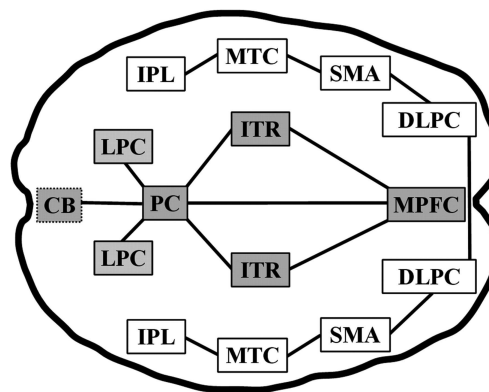


FIG. 1.5 – Structure caractéristique du RMD (en gris) : LPC, cortex pariétal latéral (G et D); CB, amygdale cérébelleuse; PC, precuneus et cortex retrosplénial; ITR, régions temporelles inférieures (G et D); MPFC, cortex médian préfrontal (figure tirée de Williamson et *al.* 2007 [18]).



# 2

## Parcellisation fonctionnelle du cerveau : éléments d'état de l'art

**D**ANS le but d'inférer des réseaux de connectivité, certaines méthodes recherchent des liens significatifs parmi un ensemble prédéfini de régions cérébrales (cette méthodologie sera développée dans la seconde partie de cette thèse). Une possibilité pour définir ces régions est d'utiliser une méthode, automatique ou non, de parcellisation du volume cérébral, ou du cortex, en régions fonctionnellement homogènes. Ce chapitre propose de faire une revue de ces méthodes. Notons que l'usage de ces outils de parcellisation ne se limite pas aux études de connectivité fonctionnelle. Par exemple, ces approches sont d'un grand intérêt pour remplacer le filtrage gaussien couramment utilisé en prétraitement des études d'activation.

Nous verrons tout d'abord les approches de parcellisation qui se basent sur des informations anatomiques, puis celles qui s'appuient sur des critères anatomo-fonctionnels. Dans un troisième temps, nous présenterons les approches de parcellisation fonctionnelle qui se fondent exclusivement sur des données (IRM) fonctionnelles.

### **2.1 Parcellisation fonctionnelle sur critères anatomiques**

Il est courant d'utiliser des critères anatomiques pour parcelliser le volume cérébral en régions fonctionnellement homogènes. Cela est possible car il existe un lien étroit entre la fonction et l'anatomie. Les méthodes de parcellisation basées sur des critères anatomiques peuvent être di-

visées en deux grandes familles selon que l'objectif est de parcelliser le volume cérébral tout entier, ou uniquement le cortex.

### 2.1.1 Parcellisation du volume cérébral

#### Définition manuelle des régions

Les régions fonctionnelles peuvent tout d'abord être définies manuellement à partir des images anatomiques. Dans ce cas, les régions sont repérées à partir d'ansers facilement repérables dans les images. Notons alors que chaque région est formellement décrite de manière à rendre les études reproductibles. Par exemple, dans [23], est proposée une parcellisation du cerveau en se basant sur les sulci. Cependant, comme ces derniers ne sont pas suffisants pour délimiter chaque région, 16 plans coronaux, définis à partir de repères anatomiques, sont ajoutés pour délimiter les régions. Cette approche a été étendue peu après [24]. En particulier, une aide informatique a été apportée à l'expert pour définir les régions plus rapidement. De plus, une analyse de la variabilité inter-opérateur est également effectuée. Même s'il apparaît que cette variabilité est relativement faible, la justification des approches développées dans [24] (et dans [23]) est toujours discutable. En effet, la définition des régions se base sur des arguments liés à la cytoarchitecture<sup>1</sup> du cerveau, or aucun consensus n'existe actuellement sur une telle parcellisation. Notons que les aires de Brodmann (début du XX<sup>ème</sup> siècle) ont été également définies sur une base cytoarchitectonique.

#### Parcellisation par transport d'atlas

Il est très rare actuellement que la définition des régions fonctionnelles se fasse de manière manuelle. En effet, grâce à la généralisation des méthodes de recalage, il est courant d'utiliser un espace de référence, généralement défini par une image de référence, dans lequel une parcellisation, souvent obtenue de manière manuelle, est disponible. Dès lors, en recalant l'image à parcelliser sur l'image de référence, il devient possible de transporter la parcellisation de l'image de référence sur l'image à parcelliser. C'est le principe des parcellisations par transport d'atlas. Les deux référentiels les plus couramment utilisés sont le référentiel de Talairach et le référentiel du Montréal Neurological Institute (MNI).

#### Référentiel de Talairach

Le référentiel de Talairach [25] est un système de coordonnées qui est basé sur le constat suivant : les dimensions du cerveau et la localisation des principales structures anatomiques sont globalement proportionnelles à la distance entre les points CA (commissure antérieure) et CP

---

<sup>1</sup>Pour rappel, la cytoarchitecture désigne la composition cellulaire d'un tissu biologique.

(commissure postérieure)<sup>2</sup>. Ce référentiel est donc défini à partir de ces deux points anatomiques, lesquels sont facilement localisables sur des images IRM pondérées en T1. La normalisation dans le repère de Talairach consiste ensuite à diviser le cerveau en 12 volumes élémentaires sur chacun desquels est appliquée une transformation affine qui effectue une mise à l'échelle de chacun des volumes élémentaires du sujet vers le modèle de référence. Le référentiel de Talairach peut ainsi être perçu comme une méthode de normalisation spatiale (étape de recalage d'une image sur un modèle).

A l'origine, Talairach et Tournoux [25] avait également fourni dans ce repère un atlas anatomique de différentes structures ainsi qu'une cartographie approximative en aires de Brodmann. Ces informations ont été obtenues suite à une étude histologique post-mortem d'un cerveau d'une femme âgée. Ces informations ont ensuite été largement enrichies par les travaux de Lancaster et al. [26, 27]. En particulier, il existe une labellisation « hiérarchique », les niveaux de parcellisation correspondant aux hémisphères, aux lobes, aux gyri, aux types de tissus et aux informations cytoarchitectoniques (aires de Brodmann). Le référentiel de Talairach y est finalement parcellisé en 160 régions. D'autres informations, comme des cartes de probabilité de présence de plusieurs structures sont disponibles à l'adresse suivante : <http://www.talairach.org/daemon.html>.

Malgré la richesse de ces informations, les critiques de la communauté vis-à-vis du référentiel de Talairach sont doubles. Le premier point concerne l'étape de normalisation spatiale. Par construction, elle s'avère certes précise pour les structures profondes (sous-corticales) avoisinant les points CA et CP, mais elle est peu adaptée pour le recalage des zones corticales, plus éloignées de ces deux points. De plus, un faible nombre de degrés de liberté est autorisé, si bien que cette normalisation ne permet pas d'appréhender la variabilité inter-individuelle. Le second point concerne l'obtention des atlas anatomiques qui ont été définis. Ils sont uniquement basés sur le cerveau d'un individu dont l'anatomie est relativement différente de celle de l'individu moyen (forme inhabituelle du cervelet notamment). De plus, se fonder sur un unique individu ne permet pas de modéliser la variabilité que l'on peut observer dans la population. Enfin, les coupes utilisées lors des études histologiques post-mortem ne sont pas de même épaisseur et sont parfois incohérentes entre elles, ce qui rend leur labellisation difficile. Toutes ces raisons ont poussé la communauté à développer un autre référentiel : le référentiel MNI.

### Référentiel MNI

Contrairement à l'utilisation du référentiel de Talairach, le référentiel MNI n'est pas associé à une méthode de normalisation. La méthode de recalage, qui permet d'associer à chaque point du référentiel MNI ses coordonnées dans l'image d'intérêt, est laissée au choix de l'utilisateur

---

<sup>2</sup>Les hémisphères cérébraux droit et gauche sont reliés par des faisceaux de substance blanche appelés commissures. La commissure antérieure relie les circonvolutions parahippocampiques droite et gauche, et les bulbes olfactifs. La commissure postérieure est située dans la partie la plus postérieure du thalamus.

(une possibilité est d'utiliser l'approche développée dans [28]). Cela permet d'utiliser un modèle de déformation avec un grand nombre de degrés de liberté, permettant ainsi d'appréhender la variabilité inter-individuelle.

Tout d'abord, l'image moyenne de référence MNI-305 a été obtenue à partir de 305 images d'IRM anatomiques, en utilisant des méthodes automatiques de recalage combinées avec la définition manuelle d'amers [29]. L'image actuellement recommandée par l'*International Consortium for Brain Mapping* est le ICBM152, issu d'une moyenne de 152 images IRM qui ont été recalées sur le MNI305 en utilisant une transformation affine. Ces deux images de référence sont utilisées dans SPM.

Enfin, un ensemble d'atlas est disponible dans le référentiel du MNI. Par exemple, dans [30], on propose une parcellisation manuelle du template MNI de 90 à 116 régions basées sur les aires de Brodmann. L'ensemble des outils nécessaires à son utilisation est disponible dans SPM. La Figure 2.1 (extraite de [31]) donne un exemple d'atlas de parcellisation anatomique du cortex cérébral.

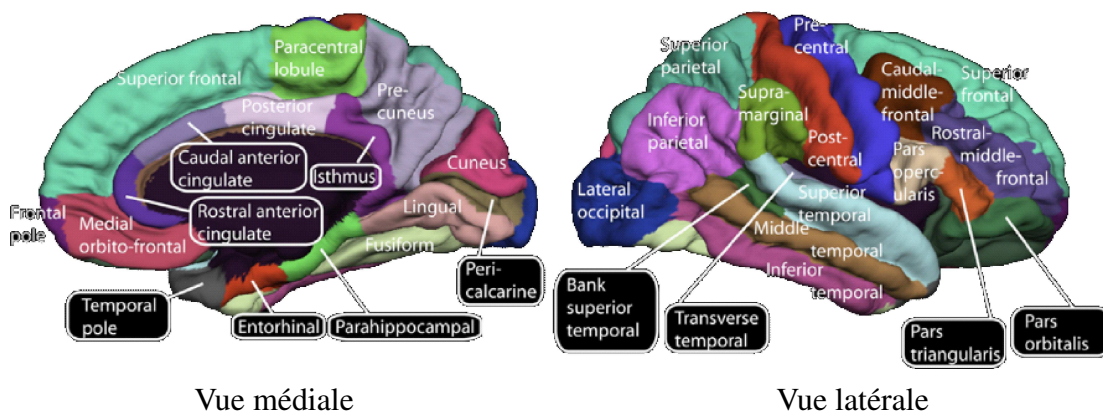


FIG. 2.1 – Exemple de parcellisation anatomique en 66 régions. Figure tirée de Hagmann et *al.* 2008 [31].

Notons pour terminer qu'au sein des référentiels MNI et de Talairach (volumes en trois dimensions), la représentation d'une surface tridimensionnelle y est malaisée. Ainsi, ces référentiels ne rendent pas compte de la grande variabilité du cortex (forme et nombre des giry par exemple). Cette variabilité pose un réel problème aux méthodes de recalage, qui échouent souvent pour mettre en correspondance les différents sillons corticaux. Nous allons voir que des méthodes spécifiques ont été développées pour parcelliser le cortex. Dans ce cas, les différentes structures internes du cerveau ne sont pas parcellisées.



### 2.1.2 Parcellisation du cortex

Le paradigme « transport d'atlas » fonctionne relativement bien pour les structures internes dans la mesure où la variabilité anatomo-fonctionnelle n'est pas « trop » importante. Cependant, il est rarement utilisé pour définir des régions corticales car il existe à la fois une variabilité anatomique (la forme et le nombre de sillons varient suivant les individus) et fonctionnelle importantes. Notons toutefois que ce paradigme peut être utilisé pour labelliser les principaux gyri et les différents amers que l'on retrouve pour chaque individu. Dans ce cas, les méthodes de recalage, revues dans [32] cherchent à établir le lien entre la surface corticale et des géométries plus standards, telles qu'une sphère.

Pour se passer de l'étape de recalage, un certain nombre d'études revues également dans [32], ont essayé de comprendre l'organisation du cortex et d'en déterminer, à l'instar du référentiel de Talairach dans le cas volumique, un référentiel intrinsèque. Une idée intéressante est que les racines sulcales, à savoir, les ébauches de sillons lors du développement du fœtus, sont encore observables à l'âge adulte. De plus, elles ont une organisation très conservée d'un individu à l'autre : elles sont orientées suivant deux directions orthogonales. Le principe est donc d'utiliser la projection de ces racines sulcales sur la surface du cortex pour définir un référentiel surfacique et des zones fonctionnelles [32]. Ce principe peut être discuté. Avant d'arriver à un tel résultat, il est proposé précédemment dans [33] une méthode permettant de labelliser les différents gyri de la surface corticale. Le principe de base est de labelliser les sulci (qui sont beaucoup plus faciles à définir) et de les projeter sur la surface du cortex. Enfin, le girus associé à deux sulci est défini en utilisant un diagramme de Voronoï. Cette approche a été modifiée dans [34], de manière à définir un système de coordonnées sur la surface corticale. Cette paramétrisation repose directement sur la projection des sulci définis dans [33]. De manière à définir des coordonnées sur l'ensemble de la surface corticale, des amers définis sur la surface corticale sont ensuite considérés comme des sources de chaleur surfacique constantes. La température est ensuite estimée en chaque point de la surface corticale. Il est à noter que la latitude et la longitude correspondent chacune leur tour à la température. On obtient *in fine* une distribution homogène des coordonnées, les coordonnées des amers étant identiques pour chaque sujet puisque chaque source a une température constante. Cette approche permet finalement de définir un repère 2-D de la surface corticale. Finalement, la parcellisation du cerveau définie dans [32, 35] revient, dans les grandes lignes, à utiliser l'approche définie dans [34], à l'exception que les amers sont définis comme étant la projection des racines sulcales. De plus, un certain nombre d'arguments montreraient que les régions fonctionnelles de la surface corticale sont définies par la projection sur le cortex de quatre racines sulcales [32].

Que l'objectif soit de parcelliser l'ensemble du volume cérébral ou uniquement le cortex, la définition de régions fonctionnelles basées sur des critères anatomiques soulève un certain nombre de questions et nécessite un certain nombre d'hypothèses *a priori* difficilement vérifiables.

Ainsi, l'idée d'effectuer la parcellisation en fusionnant des informations fonctionnelles et des informations anatomiques apparaît assez naturelle. Il s'agit alors de limiter l'*a priori* anatomique en se basant également sur des études fonctionnelles propres à l'individu considéré.

## 2.2 Parcellisation fonctionnelle sur critères anatomo-fonctionnels

Nous commençons ici par présenter deux méthodes [36, 37], dont le principe général est de fusionner l'information anatomique (portée par des coordonnées spatiales) et l'information fonctionnelle (décrite par des résultats d'activation) au travers d'un modèle statistique. Plus précisément, dans [36], un voxel est représenté par ses trois coordonnées (information spatiale) et par une mesure fonctionnelle d'activité (valeur de  $\beta$  obtenue suite à une mesure d'activation). Le nombre de dimensions  $d_f$  selon lesquelles l'information fonctionnelle est codée peut varier, les auteurs utilisant une réduction de dimension (Singular Value Decomposition, SVD) sur les cartes de  $\beta$ . Ainsi, l'importance de l'information spatiale (qui est intrinsèquement de dimension 3) est contrebalancée par l'information fonctionnelle de manière plus ou moins forte pour résoudre la contrainte d'homogénéité fonctionnelle et de continuité spatiale des régions. Finalement, une étape de classification est effectuée dans l'espace de dimension  $3 + d_f$  en utilisant un mélange de gaussiennes, le nombre de gaussiennes (et donc de parcelles) étant automatiquement estimé en utilisant des approches de sélection de modèle (critère BIC –Bayesian Information Criterion ou méthodes de cross-validation). Notons ici que l'information spatiale utilisée est assez rudimentaire et qu'elle permet uniquement de favoriser l'apparition de régions connexes. L'approche présentée dans [37] est quant à elle dédiée au cortex. Pour ce qui est de l'information anatomique, le principe est assez proche de celui développé dans [32, 35], l'idée étant de définir un repère 2-D sur la surface du cortex. Cela permet au final de définir des distances entre deux points de la surface corticale qui prennent en compte la position des différents gyrus. L'information fonctionnelle est ensuite basée sur différentes cartes de *t*-test. L'information est finalement fusionnée via un modèle statistique, le nombre de parcelles étant estimé à partir d'approches de cross-validation. Notons que l'information spatiale permet ici de favoriser l'apparition de régions qui appartiennent à un même gyrus.

La méthode initialement proposée par [38] pour la parcellisation du cortex, ne prend en compte aucune information fonctionnelle. Nous la présentons tout de même, car elle a été enrichie par la suite pour prendre en compte plusieurs types d'informations. Après une étape de segmentation, le cortex est divisé en  $K$  régions de manière à minimiser la somme sur chaque voxel de la distance entre ce voxel et le centre de la région à laquelle il est associé. Ce problème est résolu en utilisant l'algorithme des K-moyennes qui consiste à répéter les deux étapes suivantes : (1) le label de chaque voxel est fixé à celui du centre duquel il est le plus proche (cela revient à déterminer le diagramme de Voronoï [39]), et (2) la position des centres est ré-estimée

connaissant le label de chaque voxel. Il est à noter que la distance utilisée n'est pas une distance géométrique, mais une distance géodésique définie sur le cortex. Aucune information fonctionnelle n'est utilisée et l'information anatomique utilisée est très basique. Cependant, cette méthode peut être facilement étendue pour incorporer des contraintes fonctionnelles ou anatomiques [40]. Par exemple, des contraintes peuvent être ajoutées en utilisant des distances géodésiques pondérées par une carte. Cette pondération peut ainsi permettre de favoriser ou de pénaliser le lien entre voxels voisins. Ainsi, si les sulci ont été convenablement segmentés, il devient possible de déterminer la carte de pondération de manière à favoriser l'appartenance d'une région à un sulcus. Un autre exemple concerne la prise en compte d'informations fonctionnelles. La position des centres de certaines régions peut être fixée, plutôt que d'être estimée. Ainsi, certains centres peuvent être placés aux maxima locaux d'une carte de  $t$ -test par exemple. Une autre idée, non mentionnée dans cet article, serait de calculer la distance entre deux voxels voisins en utilisant l'information fonctionnelle. Ce principe a en fait été utilisé dans [41] où des techniques de décomposition spectrale, de projection et de classification sont utilisées. Le principe général est de coder l'information fonctionnelle grâce aux cartes de  $\beta$  et de coder l'information spatiale grâce aux relations de voisinage entre les voxels. Une matrice de distance est calculée entre chaque voxel de l'image, la distance entre deux voxels voisins étant calculée à partir de leurs valeurs de  $\beta$  et les autres distances étant calculées à partir de l'algorithme de Dijkstra. Cette matrice subit une réduction de dimension (SVD), à la fin de laquelle on garde les  $n_d$  dimensions qui expliquent le mieux la variance des données. Les régions sont alors définies dans cet espace réduit par une classification utilisant les C-moyennes floues (une variante des K-moyennes). Notons qu'une méthode hiérarchique est utilisée pour obtenir des parcelles spatialement cohérentes au travers des sujets et fonctionnellement homogènes. On remarquera enfin que l'utilisation de méthodes de parcellisation sur critères anatomo-fonctionnels reste marginale dans la communauté.

## 2.3 Parcellisation fonctionnelle à partir de données IRMf

Les besoins spécifiques de parcellisation pour l'étude de la connectivité fonctionnelle ont amené à développer des méthodes originales de parcellisation. Certains auteurs [42–44] ont pris le parti d'obtenir une approche exploratoire guidée par les données, c'est-à-dire de ne pas utiliser d'*a priori* anatomique qui pourrait mal guider le processus de parcellisation. Ainsi, seules des informations fonctionnelles sont utilisées pour guider le processus de parcellisation. Contrairement aux approches anatomo-fonctionnelles où l'information fonctionnelle se résumait à l'utilisation de cartes de  $t$ -tests ou de  $\beta$ , l'idée, ici, est d'utiliser la totalité du signal IRMf. En effet, des valeurs identiques de  $t$ -test ou de  $\beta$  n'impliquent pas que les signaux IRMf soient similaires.

L'approche proposée dans [44] est basée sur une méthode de croissance de régions. L'algo-

rithme utilisé est de type *agglomératif ascendant*, c'est-à-dire que, partant d'une partition triviale où tous les atomes (voxels) représentent un cluster, la mesure de similarité (corrélation entre signaux IRMf) est utilisée pour agglomérer les clusters *au plus proche voisin*. La particularité de cet algorithme est d'utiliser un paramètre de taille critique  $t_s$  qui valide les régions créées : une région est considérée comme valide et retirée de l'ensemble des régions « candidates » à étendre, si elle présente un volume  $v_r > t_s$ . Ainsi, l'ensemble des régions valides est constitué de régions de taille comprise entre  $t_s$  et  $2 \times (t_s - 1)$  voxels.

Plus récemment, Craddock et *al.* dans [42,43] proposent une méthode par partitionnement de graphe. L'approche proposée se base sur une matrice de similarité entre les séries temporelles des voxels. Cette matrice peut être exprimée sous la forme d'un graphe, où les nœuds représentent les voxels, et où les poids des arêtes représentent la similarité entre les deux nœuds (seuls les voxels voisins sont reliés par une arête). La découpe du graphe se fait de manière à ce que la similarité intra-cluster soit supérieure à la similarité inter-cluster. Il est à noter que la représentation du graphe sous forme matricielle est intéressante car elle permet l'utilisation d'une approche d'algèbre linéaire pour découper le graphe en  $N$  sous-graphes [45]. Le principal avantage de cette approche est son aspect exploratoire et déterministe. Cependant, le nombre de clusters n'est pas estimé. On peut enfin noter que cette approche peut être utilisée pour l'étude de la connectivité fonctionnelle à condition de modifier de manière adéquate la matrice de similarité. En pratique, à l'instar des approches anatomo-fonctionnelles, les méthodes de parcellisation qui se basent uniquement sur le signal IRMf restent peu utilisées par la communauté.

## 2.4 Conclusion partielle

La grande majorité des études de connectivité fonctionnelle utilise des approches de parcellisation par transport d'atlas (si l'approche de parcellisation est nécessaire). Le problème principal de ces méthodes est de pouvoir justifier d'une correspondance entre les régions définies dans l'espace anatomique et la localisation *réelle* des aires fonctionnelles chez ce sujet. Cette difficulté tire son origine de la variabilité anatomo-fonctionnelle du volume cérébral. Tout d'abord, il n'y a pas de consensus, ni sur une parcellisation « parfaite » dans un espace de référence ni sur la manière de pouvoir transporter cette connaissance à un autre sujet. Enfin, il est à noter que la variabilité des structures internes est « relativement » faible et qu'elle n'est pas répartie uniformément sur l'ensemble du cortex : certaines régions (aires moteurs, visuelles) sont de manière générale assez bien conservées, alors que les aires plus frontales (spécifiques à notre espèce) présentent une variabilité bien plus élevée. Dans ces conditions, il nous semble que les approches fonctionnelles qui se basent directement sur les données IRMf, sont d'un grand intérêt, puisqu'aucune hypothèse anatomique ou anatomo-fonctionnelle n'est nécessaire. A ce titre, la méthode que nous avons proposée se base uniquement sur les données IRMf.

Le problème commun à toutes les méthodes de parcellisation concerne le choix du nombre de régions à définir. Pour les méthodes par transport d'atlas, le choix est fait au moment de la création de la parcellisation de référence. Ainsi, des parcellisations hiérarchiques sont proposées dans le référentiel du MNI. Cependant, les niveaux de hiérarchie proposés ne sont malheureusement d'aucune utilité dans le cadre de la parcellisation pour une étude de connectivité fonctionnelle. Le lecteur intéressé peut également se reporter à la discussion sur les régions définies dans [30]. Il apparaît clairement que certains choix sont difficiles et que séparer une région en deux ou agréger deux régions en une peut toujours être discuté (suivant le paradigme notamment). Ainsi, certaines approches basées sur des critères anatomo-fonctionnels [36, 37] peuvent apparaître intéressantes dans la mesure où elles incorporent une étape d'estimation du nombre des parcelles. Cependant, on peut se poser des questions quant à la légitimité d'un tel choix automatique. Bien qu'un critère puisse permettre de définir le nombre de parcelles, on peut se demander s'il existe intrinsèquement une solution à ce problème. Ainsi, le point de vue le plus correct nous semble être adopté par les atlas proposant des parcellisations hiérarchiques, où une région peut ou non être divisée en plusieurs sous-régions. Un tel atlas est disponible dans le Talairach Daemon (<http://www.talairach.org/daemon.html>). Pour ce qui est des approches qui se basent sur le signal IRMf, le choix du nombre de régions n'est pas directement lié à des considérations anatomiques, mais est basé sur un compromis entre la taille et l'homogénéité des régions. Ces méthodes ont en effet toutes à effectuer ce compromis, qui peut être réalisé de deux manières : en fixant le nombre de régions, et partant la taille, ou en garantissant une homogénéité minimale à l'intérieur des régions. Par exemple, le nombre de régions est fixé dans [41]. L'application de cette méthode sur les mêmes données pour un nombre variable de régions (de 50 à 1 000 régions par exemple) montre que l'homogénéité des régions décroît avec le nombre de régions recherchées. Un autre choix, adopté dans [44], est de fixer la taille des régions au travers d'une taille critique  $t_s$ . Cependant, fixer arbitrairement une taille critique est délicat, dès lors que l'on sait que la taille des régions d'intérêt peut varier énormément. De la même manière, fixer une homogénéité minimale est problématique puisque la corrélation spatiale peut également varier de manière importante.

En conclusion, une approche qui ne nécessite pas de faire un compromis entre la taille et l'homogénéité des régions semble pleinement trouver sa place. La méthode de parcellisation multi-niveaux que nous proposons va dans ce sens, se rapprochant ainsi de l'idée d'une parcellisation hiérarchique.



# 3

## Méthode de parcellisation multi-niveaux

**C**E chapitre présente la méthode de parcellisation multi-niveaux que nous avons développée. Nous commençons par motiver nos choix puis nous présentons le synoptique général de l'approche. Chaque étape de l'algorithme de parcellisation est ensuite décrite de manière détaillée.

### 3.1 Motivations et principes généraux

Comme nous l'avons vu dans le chapitre précédent, la correspondance anatomique entre un sujet et un atlas (ou bien entre sujets) est toujours soumise à discussion, si bien que la délimitation de régions fonctionnelles à partir de données anatomiques se révèle problématique, voir [30] par exemple. De plus, la taille et le nombre attendus de régions sont variables selon les objectifs de l'étude. Ainsi, plusieurs atlas ont été définis, et le choix de l'un d'eux a une importance non négligeable sur les résultats d'une étude [46].

Dans ce contexte, nous avons privilégié l'utilisation d'une méthode qui se base directement sur les données fonctionnelles. Pour autant, les méthodes de parcellisation nécessitent également un *a priori* concernant soit la taille soit le nombre de régions attendues, ce qui limite ainsi leur intérêt. Ce compromis taille-homogénéité est rendu nécessaire dès lors qu'une partition du cerveau en régions mutuellement exclusives est recherchée. Sans cette limitation, un voxel pourrait appartenir à plusieurs régions à la fois : une (très) petite région, d'une grande homogénéité, et d'autres régions plus grandes, mais d'homogénéité plus faible. L'approche proposée s'inscrit

dans ce cadre. Elle rejette l'idée d'une partition unique du cerveau en régions disjointes. Elle propose à la place une parcellisation cérébrale multi-niveaux. En d'autres termes, nous proposons de définir, pour chaque séquence IRMf, une série de parcellisations, qui forment un ensemble de régions non disjointes, rendant ainsi inutile le compromis taille-homogénéité.

Nous avons utilisé une méthode de classification hiérarchique des données. Le principal avantage de ces méthodes de classification est de fournir une représentation riche des données qui ne dépend pas de critères *a priori* tels que le nombre de classes (nombre de régions) ou bien encore le nombre d'objets dans chaque classe (taille des régions). De plus, ces approches s'adaptent très facilement à différents contextes d'utilisation car elles fournissent différents critères d'agrégation pour la construction de la représentation hiérarchique, mais aussi un cadre riche pour inférer une partition à partir de ladite représentation.

Il est à noter que la représentation hiérarchique des données pourrait, dans le principe, permettre de définir directement plusieurs parcellisations. Cependant, il s'avère qu'une telle approche est beaucoup trop sensible au bruit. Ainsi, nous avons préféré définir une unique parcellisation à partir de la classification hiérarchique des données en utilisant un critère d'homogénéité fixe. La parcellisation alors obtenue est ensuite utilisée pour filtrer les données et limiter l'influence du bruit : les signaux composant chacune des régions de la parcellisation sont remplacés par le signal moyen de la région. La procédure de classification est ensuite réutilisée sur les données ainsi filtrées. Dans le principe, notre méthode se base donc sur un critère d'homogénéité fort. Cependant, le filtrage des données à chaque niveau permet en quelque sorte de rendre ce critère de moins en moins contraignant. Ainsi, les premiers niveaux de parcellisation permettent de fournir de petites régions très homogènes alors que les suivants fournissent de grandes régions moins homogènes. Aussi, le caractère multi-niveaux de l'approche n'est pas lié au choix d'une méthode de classification hiérarchique mais plutôt à une approche itérative où les données sont filtrées en utilisant la parcellisation courante.

L'approche de parcellisation multi-niveaux que nous proposons est représentée de manière synoptique Figure 3.1. Comme l'indiquent les flèches de la figure, la méthode est itérative. Avant d'entrer dans la boucle de parcellisation, les données IRMf ont été acquises (étape 1), puis prétraitées (étape 2) suivant les procédures d'usage sur lesquelles nous reviendrons. La boucle de parcellisation comprend trois étapes notées (a), (b) et (c). L'étape (d) de la Figure 3.1 ne correspond pas à une étape de traitement, mais au résultat obtenu en sortie de l'étape (c).

L'étape (a) (Section 3.2) représente l'étape principale de la méthode de parcellisation. Elle s'appuie sur une classification hiérarchique spatiale des données. Notons que la classification hiérarchique n'a jamais été utilisée dans un objectif de parcellisation du cerveau mais elle a été utilisée dans une approche de classification fonctionnelle [47, 48]. Cette méthode permet d'obtenir une représentation hiérarchique des données : elle définit pour cela un dendrogramme qui est un arbre binaire, au sein duquel les nœuds feuilles représentent les données, et les autres nœuds des regroupements de données, ou clusters. La position du nœud dans l'arbre reflète dans



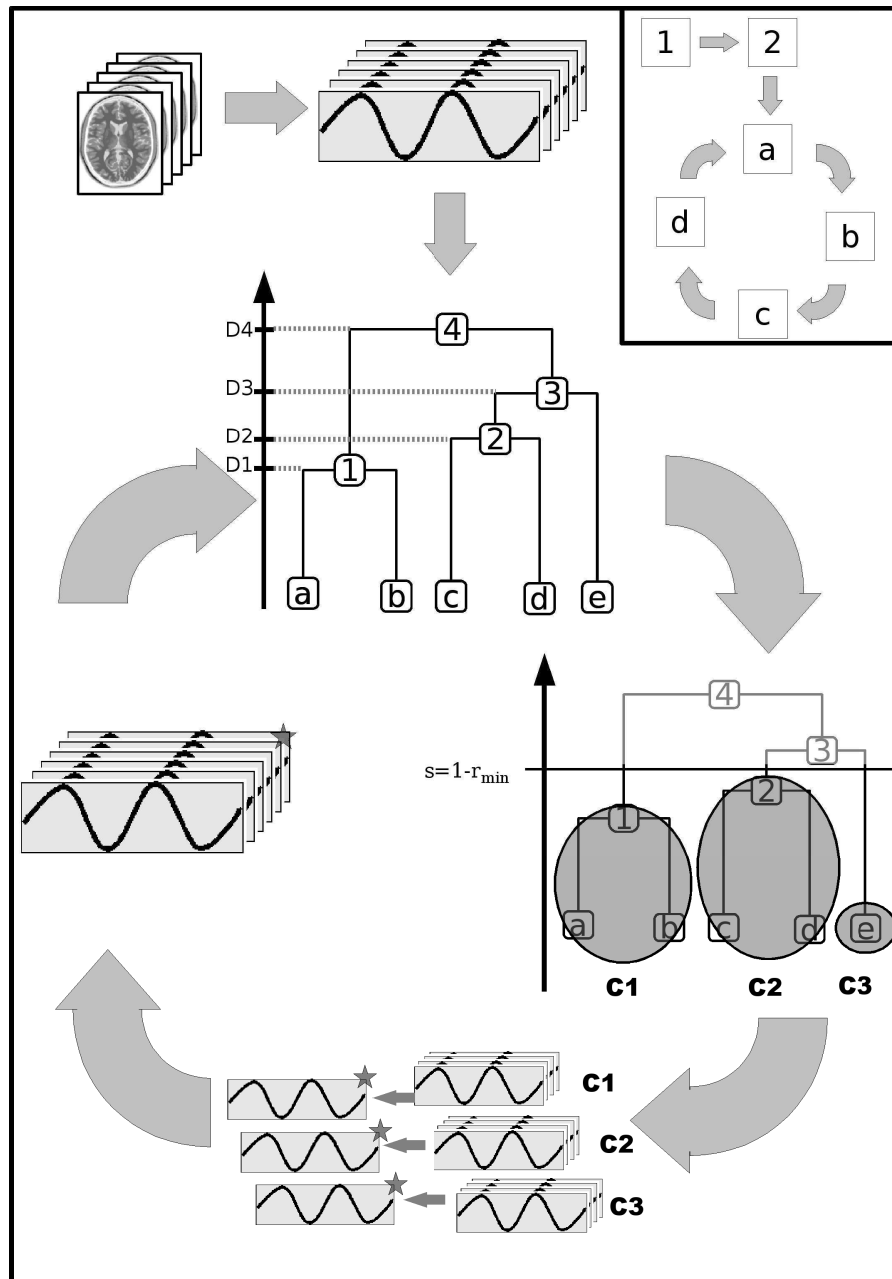


FIG. 3.1 – Synoptique de la méthode proposée : [1] acquisition, [2] pré-traitements [a] classification hiérarchique, [b] seuillage, [c] signaux moyens de chaque cluster et [d] jeu de données pour l'itération suivante.

notre cas l'homogénéité de la région à laquelle il est associé. Une telle représentation va nous permettre d'imposer des contraintes fortes sur les régions créées, en utilisant notamment un critère d'homogénéité minimal (étape (b)).

L'étape (b), présentée Section 3.3, consiste à définir un certain nombre de clusters par seuillage du dendrogramme précédemment créé. Ces clusters permettront de définir une parcellisation. Une corrélation minimale intra-cluster  $r_{min}$  est garantie en ne gardant que les clusters du dendrogramme qui ont été obtenus avec une distance d'agrégation inférieure au seuil  $s = 1 - r_{min}$  (cf. Fig. 3.1). Ce seuil est estimé une unique fois au début de l'algorithme en utilisant une procédure de contrôle du « False Discovery Rate » (FDR), ou taux de fausses alarmes qui estime la proportion des erreurs de type I. L'avantage de cette approche est de définir un seuil adapté à chacune des séquences IRMf, et ainsi de prendre en compte la variabilité des séquences IRMf en termes de corrélation spatiale des données.

L'étape (c), développée dans la Section 3.4, est une étape de filtrage des signaux IRMf qui vise à réduire l'importance des différents bruits présents dans les signaux IRMf originaux. Dans ce but, la solution couramment adoptée consiste à effectuer un filtrage spatial gaussien. Le filtrage proposé s'oppose à cette approche en se basant sur les clusters définis à l'étape (b). Les signaux composant chacun des clusters obtenus sont remplacés par le signal moyen du cluster. Le nouveau jeu de données ainsi créé est alors utilisé pour définir un niveau de parcellisation supérieur. Cette procédure itérative de parcellisation converge alors quand la parcellisation produite au niveau  $i$  est identique à celle produite au niveau inférieur  $i - 1$ .

## 3.2 Classification hiérarchique spatiale des données

Le principe général de la classification hiérarchique est de classer les données en *classes*, qui sont organisées elles-mêmes suivant une hiérarchie : chaque classe du plus petit ordre correspond à une donnée, et la classe de plus grand ordre contient l'ensemble des classes (et donc des données). Ce principe est à rapprocher de la taxinomie (Augustin Pyrame de Candolle, 1813), science qui classe les espèces vivantes. En effet cette discipline classe les objets (ou taxons), suivant des classes organisées de manière *hiérarchique* : les espèces sont regroupées dans des genres, eux-mêmes regroupés en familles, qui définissent des ordres, et ainsi de suite avec les classes, embranchements et domaines. C'est de cette discipline que de nombreuses classifications ont hérité leur représentation sous forme d'arbre.

La première étape de la classification hiérarchique consiste en la construction d'un arbre de liaison ou dendrogramme. Cette étape nécessite de pouvoir calculer une distance entre classes. Après avoir présenté les caractéristiques de l'arbre de liaison, nous décrivons la procédure mise en œuvre pour le créer. Nous verrons enfin comment définir les distances entre classes pour obtenir un contrôle strict de l'homogénéité des régions.

### 3.2.1 Arbre de liaison

Le dendrogramme, ou arbre de liaison, est un arbre binaire : un nœud père possède au plus deux fils. Dans cet arbre, les nœuds feuilles représentent les données, et les autres nœuds des regroupements de données ou clusters.

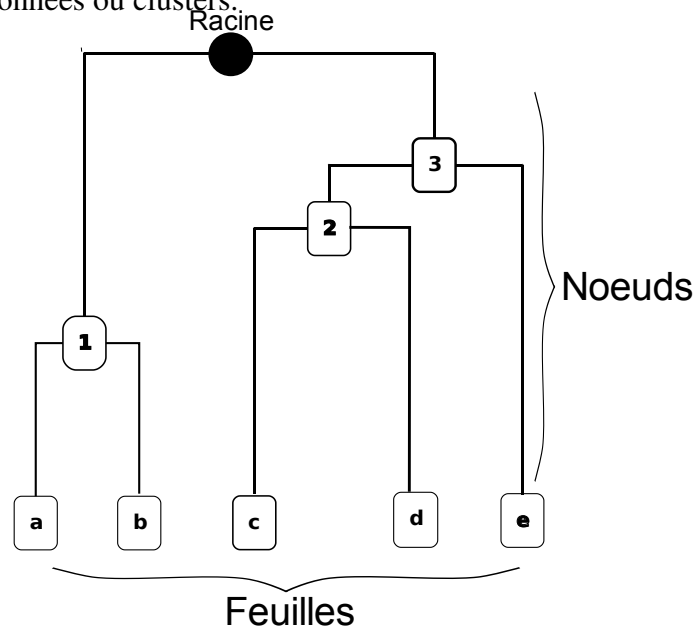


FIG. 3.2 – Représentation classique d'un dendrogramme ou arbre de liaison, où un nœud (cluster) a deux fils et les feuilles (clusters unité, ou atomes) représentent les données à classer.

La Figure 3.2 donne une représentation communément répandue de cet arbre, où l'on situe les feuilles (les données) en bas, et à son sommet, la racine de l'arbre, c'est-à-dire le nœud qui n'a pas de père. Dans le cadre de notre application, une feuille (c'est-à-dire un nœud qui n'a pas de fils) représente un voxel, alors que les autres nœuds représentent les régions.

Par définition, si un nœud dénoté  $A$  a pour fils le nœud  $B$ , alors le cluster associé au nœud  $A$  contient forcément le cluster associé au nœud  $B$ . Ainsi, la racine contient l'ensemble des données. Pour ce qui est de l'exemple de la figure 3.2, le cluster  $C_3$  est formé des données  $c$ ,  $d$  et  $e$ . Le cluster  $C_2$  est formé de  $c$  et  $d$  alors que le cluster  $C_1$  est formé des données  $a$  et  $b$ .

Enfin, la hauteur d'un nœud dans l'arbre reflète la distance qui existe entre ses deux fils. Ainsi, pour ce qui est de l'exemple de la figure 3.2, la hauteur de  $C_2$  représente la distance entre  $c$  et  $d$ , alors que la hauteur de  $C_3$  représente la distance entre  $C_2$  et  $e$ . Dans notre application, la position du nœud dans l'arbre reflètera l'homogénéité de la région à laquelle il est associé.

### 3.2.2 Algorithme agglomératif de création de l'arbre de liaison

La procédure de création du dendrogramme est un algorithme agglomératif qui nécessite  $n - 1$  étapes d'agrégations pour hiérarchiser  $n$  données. A chaque étape d'agrégation, un nouveau nœud est créé : il s'agit d'un nouveau cluster, qui associe deux nœuds existants. Le choix des deux nœuds à agréger se fait en utilisant la propriété suivante : deux éléments d'un dendrogramme sont regroupés ssi ils présentent la distance minimale parmi toutes les distances de regroupement possibles.

La construction du dendrogramme peut se faire par l'algorithme agglomératif du *neighbor-joining*, dont l'une des premières références est donnée par Lance & Williams dans [49]. Le principe est le suivant :

---

**Algorithme 1** Algorithme de création de l'arbre de liaison ( Lance & Williams [49])

---

Entrée : matrice de distance ou de similarité

Sortie : arbre de liaison ( $2n - 1$  classes)

*initialisation* : les classes sont composées d'un seul objet

**for**  $i = 1$  à  $n - 1$  **do**

    créer une nouvelle classe qui regroupe les deux classes les plus proches

**end for**

*sortie* : la classe finale est constituée de l'ensemble des classes

---

La Figure 3.3 illustre la construction d'un dendrogramme dans le cadre de notre application. A la  $i$ -ème étape, le  $i$ -ème cluster est défini. Les voxels  $a$  et  $b$ , les plus proches, sont d'abord reliés à une distance  $D_1$  pour former le cluster  $C_1$ , puis les voxels  $c$  et  $d$  sont reliés à une distance  $D_2$  et forment le cluster  $C_2$ . Enfin le voxel  $e$  est relié au cluster  $C_2$  à une distance  $D_3$  pour former le cluster  $C_3$ . Il s'agit maintenant de définir comment calculer les distances entre classes, sachant que l'on veut pouvoir contrôler strictement l'homogénéité des régions créées.

### 3.2.3 Définition des distances

La distance entre deux classes peut prendre trois formes suivant que les classes considérées sont des nœuds feuilles ou non. Par exemple, dans notre application il est nécessaire de définir une distance de voxel à voxel, une distance de voxel à région et une distance de région à région.

La distance de voxel à voxel est basée sur le coefficient de corrélation  $r_{ij}$  entre les séries temporelles associées à chacun des voxels  $i$  et  $j$  :

$$D_{ij} = 1 - r_{ij} \quad (3.1)$$

Il existe ensuite plusieurs possibilités (voir [50]) pour définir les deux autres distances. La méthode implémentée est celle du *furthest-neighbor* ou *complete-link* qui consiste à choisir la distance

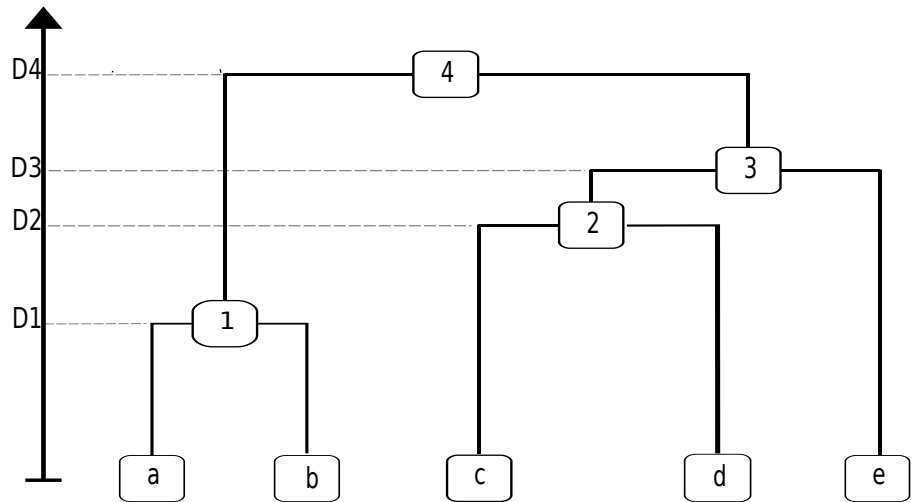


FIG. 3.3 – Exemple de création du dendrogramme : les données (feuilles a, b, c, d et e) sont successivement regroupées en clusters (nœuds 1, 2, 3 et 4).

maximale parmi l'ensemble des distances possibles. La distance  $D_{i,C}$  entre un voxel  $i$  et une région  $C$  peut alors s'écrire :

$$D_{i,C} = \max_{k \in C} D_{i,k}, \quad (3.2)$$

alors que la distance  $D_{C_1,C_2}$  entre deux régions  $C_1$  et  $C_2$  s'écrit :

$$D_{C_1,C_2} = \max_{i \in C_1} \max_{j \in C_2} D_{i,j}. \quad (3.3)$$

L'avantage d'utiliser de telles distances est double. Tout d'abord, elles permettent de contrôler strictement l'homogénéité des régions créées *au sens de leur homogénéité minimale*. Par exemple, il ne peut pas exister deux éléments du cluster  $C_3$  (Figure 3.3) qui ont une distance supérieure à  $d_3$  : les distances  $D(c,d)$ ,  $D(c,e)$  et  $D(d,e)$  sont donc toutes inférieures ou égales à  $d_3$ . Enfin, les distances utilisées permettent que les distances d'agrégation augmentent au cours de l'algorithme. On a :  $d_4 \geq d_3 \geq d_2 \geq \dots \geq d_1$  (Figure 3.3).

Cependant, le système de distances tel que décrit précédemment ne prend pas en compte l'information spatiale et laisse la possibilité d'agréger des voxels ou des clusters qui ne sont pas spatialement voisins. Afin de garantir la connexité spatiale des clusters créés à chacune des étapes de la classification hiérarchique, les distances entre voxels et/ou clusters non voisins (par exemple en 26-connexité) sont artificiellement définies comme infinies, interdisant de fait d'agréger des voxels et/ou des clusters spatialement disjoints.

## 3.3 Seuillage du dendrogramme

### 3.3.1 Critère d'homogénéité

Le seuillage du dendrogramme permet d'obtenir un ensemble de régions et fournit ainsi une parcellisation des données. Comme vu dans la section précédente, les distances ont été définies de manière à ce que l'homogénéité d'un cluster soit garantie pour une distance d'agrégation donnée. Ainsi, étant donné un seuil  $s$ , on ne conserve dans le dendrogramme que les classes qui sont associées à une distance inférieure ou égale à  $s$ , et pour lesquelles le nœud père est associé à une distance strictement supérieure à  $s$ . Par exemple, en seuillant le dendrogramme de la Figure 3.3 avec le seuil  $(d_2 + d_3)/2$ , on obtient au final trois régions, la région  $C_1$ , la région  $C_2$  et la région  $e$  qui est constituée d'un unique voxel (par définition, une feuille est associée à une distance nulle). Le problème est désormais de définir le seuil. Ceci est un problème délicat car il existe une variabilité importante (d'une part d'un individu à l'autre, mais également d'une acquisition sur l'autre) entre les séquences IRMf en termes de corrélation spatiale. Il est à noter que la corrélation spatiale des données IRMf est importante pour plusieurs raisons : caractère local du bruit d'acquisition, sensibilité du signal BOLD à la vascularisation des régions, bruits physiologiques, mouvements, etc. . . Le seuil doit, au final, être choisi en fonction du jeu de données. Nous proposons pour cela une approche basée sur le taux de fausses détections (FDR, [51, 52]). Ce dernier est utilisé notamment pour le seuillage des cartes d'activation [14].

### 3.3.2 Choix automatique du seuil

L'approche proposée se base sur l'estimation, pour un seuil donné, de la proportion de fausses agrégations parmi l'ensemble des agrégations effectuées (FDR). Une fausse agrégation apparaît dans notre cas quand, par exemple, deux voxels n'appartenant pas à la même région, c'est-à-dire présentant deux signaux effectivement différents l'un de l'autre, sont tout de même agrégés. Cette agrégation est faite sur la base que le bruit présent dans leurs séries temporelles respectives est suffisamment fort pour causer une corrélation d'un ordre suffisant à agréger ces deux voxels dans un même cluster. Il convient donc de faire une estimation de la corrélation induite par le bruit. Cette estimation est faite de manière numérique. L'algorithme de classification hiérarchique est tout d'abord appliqué à un volume synthétique de séries temporelles aléatoires (voir 3.3.3). Le dendrogramme résultant ne contient alors, par définition, que de fausses agrégations.

Pour un seuil donné  $s$ , on peut alors estimer le nombre  $A_s$  d'agrégations pour le dendrogramme calculé avec les données synthétiques et le nombre  $A$  d'agrégations pour le dendrogramme estimé avec les données réelles. Sous l'hypothèse qu'il y ait  $A_s$  fausses agrégations parmi les  $A$  obtenus, on peut alors calculer le FDR comme étant  $A_s/A$ . Il est à noter que la valeur de  $A$  est importante lorsque la corrélation spatiale présente dans les données est impor-

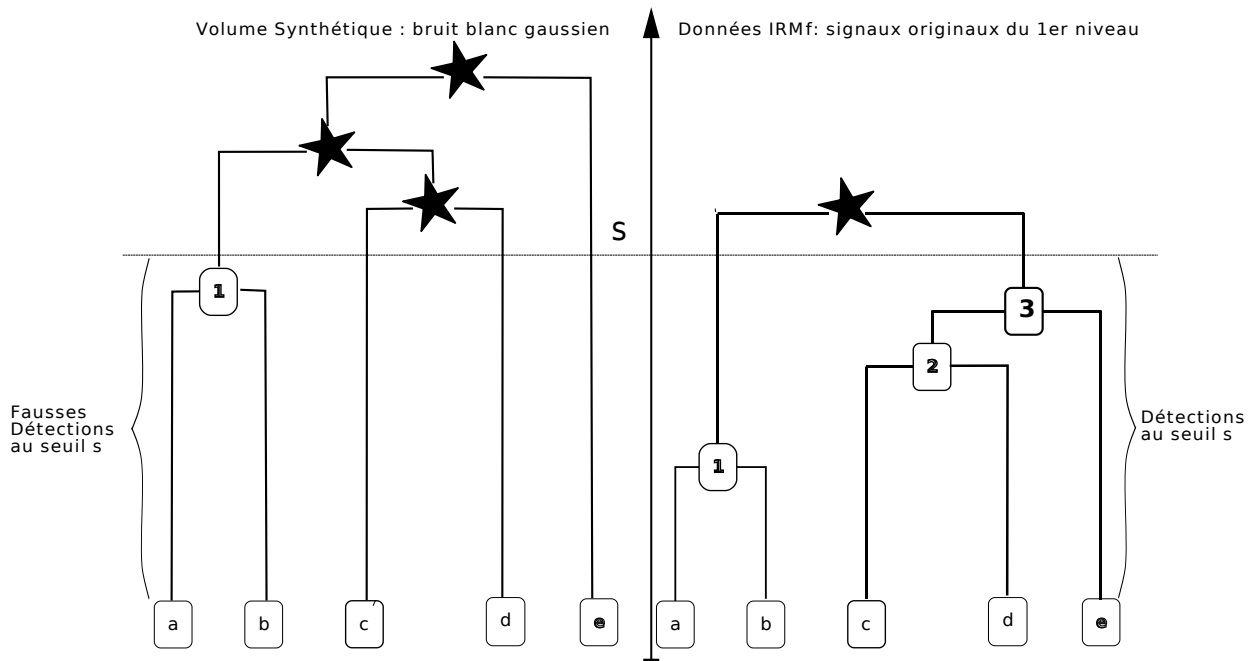


FIG. 3.4 – Principe de détermination du seuil par FDR : au seuil  $s$ , le volume synthétique présente 1 seule agrégation alors que les données réelles présentent 3 agrégations. Ainsi, on fait l’hypothèse qu’il existe 1 fausse agrégation dans les données réelles si bien que le FDR pour le seuil  $s$  est estimé à  $\frac{1}{3}$ .

tante, faible sinon (cela dépend ainsi de la séquence IRMf considérée). Un exemple d’estimation du FDR est représenté Fig. 3.4.

Il est possible, comme on vient de le voir, d’estimer le FDR pour une valeur de seuil. En pratique, c’est l’inverse dont on a besoin : il s’agit d’estimer la valeur du seuil pour une valeur du FDR. Cela peut être résolu facilement d’un point de vue numérique.

### 3.3.3 Création du volume synthétique de séries temporelles aléatoires

Comme nous l’avons vu à l’instant, la détermination d’un seuil par FDR nécessite de créer des données IRMf synthétiques. Plusieurs travaux (par exemple [53]) portent, dans le contexte des études d’activation, sur la simulation de données IRMf synthétiques. La principale difficulté est de modéliser correctement la corrélation temporelle et spatiale des données IRMf. Or, dans

notre cas, une estimation précise de cette corrélation n'est pas primordiale. En effet, l'objectif de cette étape est de définir un seuil de manière à obtenir des régions de taille réduite et suffisamment homogènes, qui pourront être agrandies et agrégées avec d'autres régions à des niveaux supérieurs de la procédure multi-niveaux (grâce à l'effet du filtrage). En conséquence de quoi, et dans un souci de simplicité, les signaux IRMf synthétisés ont été simulés par un bruit blanc gaussien.

### 3.4 Filtrage basé-région

L'étape de filtrage vise à réduire l'importance des différents bruits présents dans les signaux IRMf originaux. Pour cela, les signaux composant chacun des clusters obtenus sont remplacés par le signal moyen du cluster. Le nouveau jeu de données ainsi créé est alors utilisé pour définir un niveau de parcellisation supérieur.

A ce stade, deux remarques peuvent être faites. Tout d'abord, par construction, tous les signaux d'un cluster formé au niveau  $i$  sont identiques pour le jeu de données du niveau  $i + 1$ . Cela signifie que les clusters du niveau  $i$  vont être reformés au niveau  $i + 1$  avec une distance d'agrégation nulle. Les régions ne peuvent donc que s'agrandir au cours des itérations, ce qui nous conduit à la propriété suivante : si deux régions  $R_i$  et  $R_j$  sont obtenues respectivement à des niveaux  $i$  et  $j$  avec ( $j > i$ ), on a alors :  $R_j \cap R_i \neq \emptyset \iff R_i \subseteq R_j$ , c'est-à-dire que si un voxel de  $R_i$  appartient aussi à  $R_j$  alors  $R_i$  est une sous-région de  $R_j$  (voir Figure 3.5). Des régions non disjointes sont donc obligatoirement incluses l'une dans l'autre.

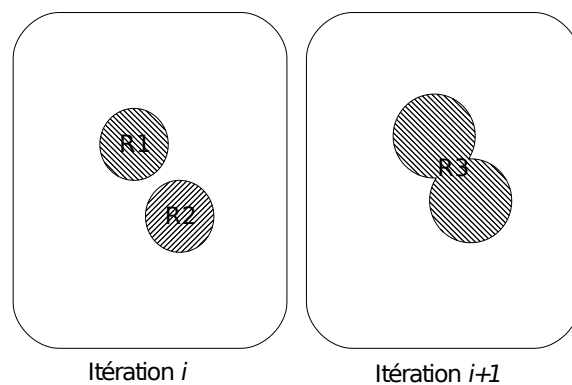


FIG. 3.5 – Parcellisation multi-niveaux : dans le cas présent,  $R_1 \subset R_3$ , et  $R_2 \subset R_3$ . Deux régions non-disjointes sont toujours incluses l'une dans l'autre.

La seconde remarque concerne l'effet du filtrage au cours des itérations. A chaque niveau, nous utilisons le même critère d'homogénéité pour seuiller le dendrogramme et c'est grâce au



filtrage que l'on s'attend à ce que les régions grandissent au cours des itérations. Prenons l'exemple de deux régions voisines  $R_1$  et  $R_2$  obtenues au premier niveau de parcellisation. La distance  $D_1(R_1, R_2)$  est calculée au niveau 1 à partir de la paire de voxels, l'un de  $R_1$ , l'autre de  $R_2$ , la plus différente. Au niveau suivant, le calcul de la distance  $D_2(R_1, R_2)$  deviendra simplement la distance entre le signal moyen de  $R_1$  et celui de  $R_2$ . Ainsi, par construction on aura  $D_1(R_1, R_2) \leq D_2(R_1, R_2)$  puisque  $D_1(R_1, R_2) = \max_{i \in R_1} \max_{j \in R_2} D_{i,j}$  (Equation 3.3). On comprend ainsi pourquoi les régions vont s'agrandir au cours des itérations, et cela, même si le critère d'homogénéité reste le même au cours de la procédure : le seuil utilisé reste le même mais ce sont les signaux qui évoluent.

### 3.5 Conclusion partielle

La méthode de parcellisation développée dans ce chapitre se caractérise par ses aspects exploratoire (guidée par les données), itératif (multi-niveaux) et adaptatif (choix du seuil automatique). Elle est d'abord exploratoire parce qu'elle se base uniquement sur les signaux IRMf, et parce qu'aucun *a priori* (de taille ou de nombre final de régions) n'est nécessaire. Elle peut donc rendre compte de la variabilité de la taille et de l'homogénéité des aires cérébrales chez un individu. Elle est ensuite itérative et multi-niveaux : les régions produites à un niveau servent de base à la création des régions produites aux niveaux suivants. Cela permet ainsi de s'affranchir du compromis taille-homogénéité dans le sens où l'on peut obtenir une petite région  $R$  très homogène au premier niveau, et une région plus grande qui inclut  $R$ , et donc moins homogène, lors du second niveau. Enfin, la méthode de parcellisation multi-niveaux est adaptative car elle intègre une procédure permettant de définir un seuil d'homogénéité données-dépendant. Il est à noter que ce seuil d'homogénéité est fixe au cours des itérations, et que ce sont les données elles-mêmes qui évoluent au cours des itérations grâce à une procédure de filtrage basée sur la parcellisation courante.



# 4

## Résultats expérimentaux de parcellisation

**C**E chapitre présente des résultats de parcellisation multi-niveaux issus de quatre études menées sur des données IRM fonctionnelles cérébrales réelles. Ces études ont été réalisées en collaboration avec le Dr. Jack Foucher, neuropsychologue de l'unité INSERM U666 du Département de Psychiatrie des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg.

La première étude vise à caractériser la méthode de parcellisation proposée, en apportant notamment des informations relatives à la taille et au nombre de régions produites par la méthode, et cela, pour différents niveaux de parcellisation.

La seconde étude, la plus conséquente, s'inscrit dans le cadre de la cartographie d'activation fonctionnelle, laquelle vise à détecter les aires cérébrales impliquées dans la réalisation d'un processus moteur, sensitif ou cognitif. Nous avons souhaité 1) comparer les effets du filtrage basé région de notre méthode avec ceux du filtrage utilisé traditionnellement dans l'environnement SPM (cf. Chapitre 1, Section 1.2.3), à savoir le filtrage spatial gaussien, et 2) évaluer qualitativement la correspondance anatomo-fonctionnelle entre les parcelles produites par notre méthode et détectées actives, et les données fournies par IRM anatomique.

La troisième étude se propose de comparer les résultats de parcellisation avec ceux obtenus par une approche de parcellisation de type croissance de régions. Nous avons employé pour cette comparaison la méthode proposée par Bellec et *al* [44].

Enfin, la dernière étude concerne la sensibilité de la méthode proposée vis-à-vis des paramètres utilisés. Le chapitre se clôture par une discussion des résultats présentés, suivie d'une conclusion.

## 4.1 Données et prétraitements

### 4.1.1 Données

La méthode de parcellisation multi-niveaux a été appliquée à des données provenant d'une étude sur la mémoire de travail. Cette étude, conduite par le Dr. Jack Foucher, vise à dévoiler les différences de connectivité fonctionnelle qui peuvent exister entre un ensemble de témoins et un ensemble de patients schizophrènes. On s'attend en particulier à détecter des fonctionnements anormaux dans les processus d'association de la mémoire de travail.

Le paradigme de stimulation (voir Chap.1, Section 1.2.1) est ici divisé en micro-blocs qui sont associés à l'observation d'un stimulus visuel, à sa mémorisation, et enfin à sa restitution (d'une durée respective de 4, 5 et 4 secondes). Les stimuli visuels correspondent, soit à une suite de lettres, soit à une suite de positions par rapport à une croix (haut, bas, droite, gauche), soit à différentes associations de stimuli telles qu'une suite de lettres avec différentes positions. Après la phase de mémorisation, la restitution consiste à répondre « oui » ou « non » à une proposition concernant les éléments mémorisés. Une description plus complète du paradigme peut être trouvée dans [54].

La méthode proposée a finalement été appliquée sur un groupe de 12 témoins. Pour chacun des sujets (patients et témoins), 6 séquences de 158 scans ( $64 \times 64 \times 28$  voxels, taille du voxel :  $4 \times 4 \times 4$  mm, TE/TR = 43 ms/2.9 s) ont été acquises sur un système d'IRM 2T S200 Bruker utilisant une séquence EPI.

### 4.1.2 Prétraitements

Avant parcellisation, les six séquences de chaque témoin ont été prétraitées séparément suivant la procédure d'usage suivante :

1. Correction des mouvements : les images de chaque séquence sont recalées sur la première image en utilisant un recalage rigide.
2. Sélection des signaux d'intérêt : une étape de segmentation matière grise/matière blanche est conduite sur l'image anatomique du sujet. Cette segmentation est ensuite transportée dans le repère EPI. On ne traite alors que les signaux associés aux voxels contenus dans le masque de la matière grise.
3. Centrage et suppression de la dérive de ligne de base : la dérive de ligne de base est estimée par un polynôme de second degré, puis retranchée de la série originale. Il s'agit d'une pratique courante, car l'utilisation de modèles de plus haut niveau ne montre pas d'amélioration systématique. L'étude de Tanabe [55] montre qu'une solution plus satisfaisante consisterait à utiliser plusieurs modèles (linéaire, cubique, quadratique, splines et ondelettes) puis à sélectionner *a posteriori*, pour chaque voxel, le traitement qui fournit le

meilleur résultat. Les Figures 4.1 et 4.2 montrent des exemples de suppression de la dérive de ligne de base.

4. Filtrage passe-bande  $[0.001-0.1]$ Hz et normalisation en amplitude : cette plage de fréquence est généralement utilisée dans les études IRMf, car elle permet d'atténuer de nombreux bruits physiologiques, tout en laissant passer une grande partie de la réponse hémodynamique [56].
5. Recalage des six séquences : chacune des six séquences est recalée sur la première en utilisant une transformation affine.
6. Concaténation : les six séquences EPI sont concaténées de façon à obtenir pour chaque voxel, une seule et unique série temporelle de longueur  $L = 948$  échantillons. Cette concaténation se justifie par le fait que l'on souhaite obtenir une seule et même parcellisation par sujet, et non une parcellisation pour chacune des six séquences par sujet.

Il convient de noter que, devant le nombre et la taille des données (plus de 4 000 fichiers par sujet pour un total de 5 à 6 Go), plusieurs outils *ad hoc* d'automatisation des traitements ont été développés, tant pour la manipulation des fichiers (langage de script unix, shell bash) que pour les prétraitements (langage Matlab ®).

Une partie des prétraitements (recalage et extraction du masque de la matière grise) a été effectuée au sein du Laboratoire d'Imagerie et de Neurosciences Cognitives (LINC), en utilisant le logiciel Medimax (aujourd'hui MediPy). La suite des traitements s'est déroulée au LSIT (laboratoire d'accueil) sur des serveurs de calcul (Intel Xeon, Système GNU/linux 64 bits, Matlab V. 7.1.0.183 (R14) Service Pack 3). L'utilisation des outils d'automatisation permet de traiter un sujet en une dizaine d'heures environ suivant le nombre de voxels retenus dans le masque de la matière grise (ce nombre peut varier de 13 000 à 18 000 voxels environ).

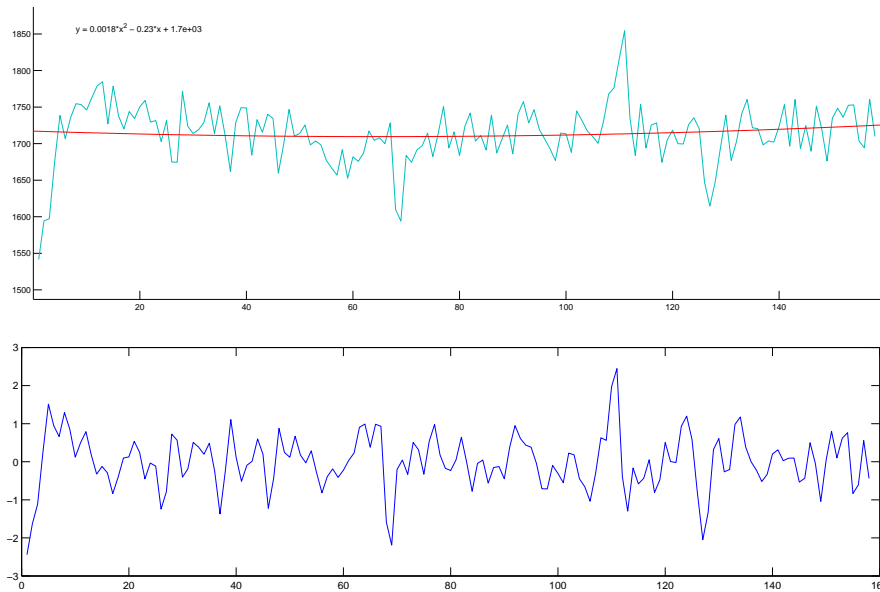


FIG. 4.1 – Exemple de suppression de dérive de la ligne de base. Le signal original se trouve en haut, et le signal traité en bas.

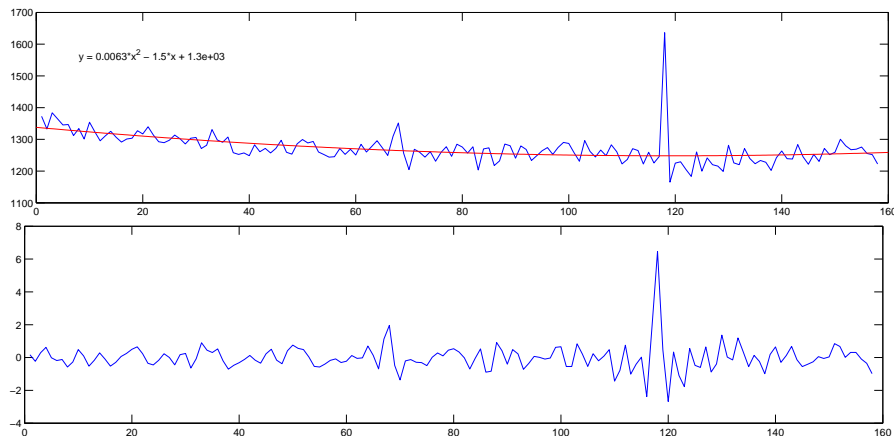


FIG. 4.2 – Exemple de suppression de dérive de la ligne de base. Le signal original se trouve en haut, et le signal traité en bas.

## 4.2 Caractérisation de la méthode

Dans cette première étude, nous proposons de caractériser la méthode de parcellisation au travers du nombre et de la taille des régions produites aux différents niveaux de parcellisation. Avant cela, notons qu'une centaine d'itérations sont nécessaires pour converger, c'est-à-dire pour atteindre une parcellisation invariante d'une itération à la suivante (voir Chapitre 3, Section 3.4). En pratique, et pour tous les sujets étudiés, seules les toutes premières itérations (niveaux) de parcellisation présentent un intérêt. En effet, ces premières itérations passées, on observe l'apparition de parcelles de taille très importante, regroupant les régions obtenues aux itérations précédentes. Ces grandes régions, de l'ordre de plusieurs milliers de voxels, présentent une évolution en taille, de niveau en niveau, très lente, de quelques voxels par itération. L'étendue et la localisation de ces régions ne permettent aucune association avec des structures corticales. Ce phénomène peut s'expliquer par le filtrage basé-région qui, appliqué à ces régions de grande taille, produit des signaux dépourvus d'information (le signal moyen est alors proche d'un signal aléatoire). Dans la suite, compte tenu du phénomène que nous venons de décrire, les résultats de parcellisation ne sont présentés que pour les quatre premiers niveaux.

### 4.2.1 Résultats

Un exemple de parcellisation multi-niveaux est représenté à la Figure 4.3, pour le sujet SX2, avec de gauche à droite, les premier, deuxième, troisième et quatrième niveaux de parcellisation. Les parcelles de chaque niveau sont colorées de manière aléatoire. La sélection des signaux d'intérêt (étape n°2 des prétraitements) laisse apparaître le masque de la matière grise (régions blanches symétriques dans les deux hémisphères).



FIG. 4.3 – Exemple de parcellisations multi-niveaux (sujet SX2) avec, de gauche à droite, les niveaux 1, 2, 3 et 4. Les différentes régions sont colorées de manière aléatoire.

D'un point de vue qualitatif, on observe que la méthode produit des régions de taille croissante au fur et à mesure des itérations. Ceci s'explique par le fait que les régions obtenues au niveau 2 résultent de la fusion de régions plus petites du niveau 1, ce processus se répétant de niveau en niveau (voir Chapitre 3, Section : 3.4).

On observe également un nombre très réduit de pixels isolés, c'est-à-dire de pixels qui n'appartiennent à aucune région. Enfin, la forme particulière des régions (plutôt longiligne que circulaire, peu isotrope dans l'espace) permet de conjecturer une organisation complexe dans le volume cérébral, similaire à l'organisation des aires cérébrales réparties en couches autour des sulci et des gyri (aires de Brodmann par exemple).

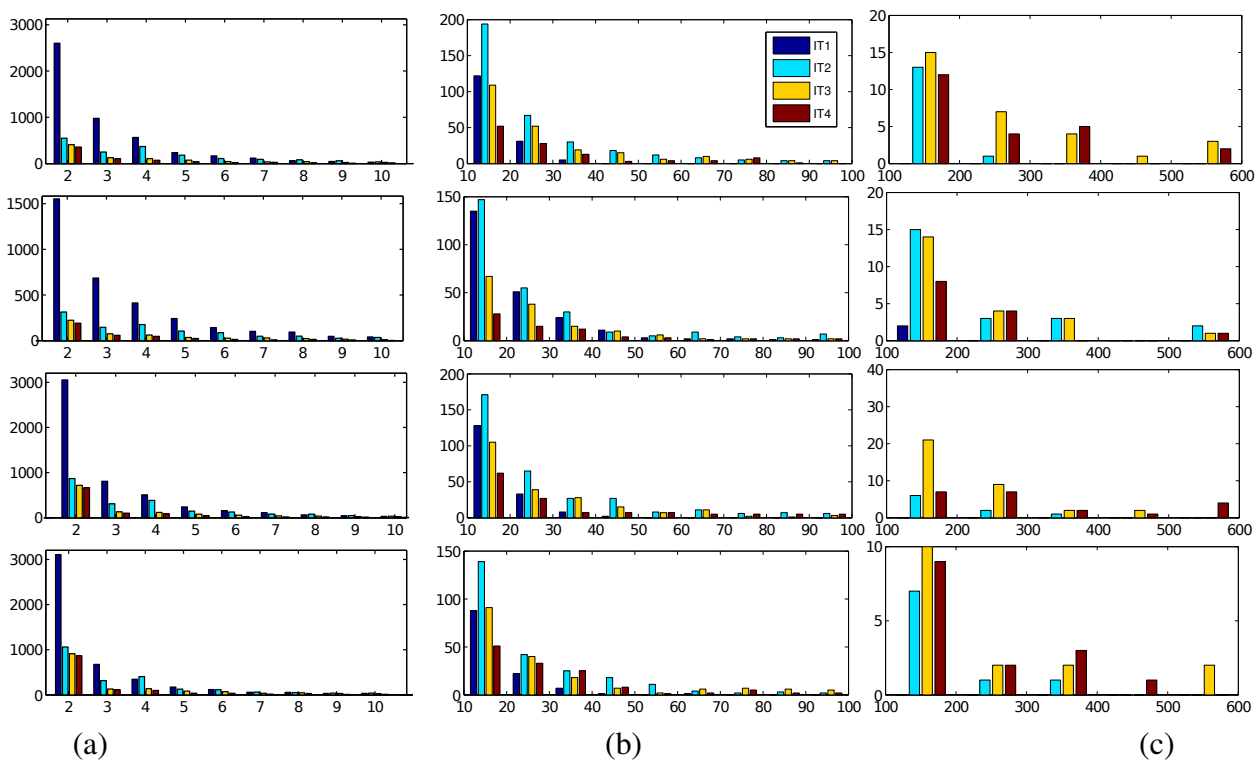


FIG. 4.4 – Histogrammes fractionnés de la taille des régions obtenues, pour les petites, moyennes et grandes régions (colonnes (a) à (c)), pour les sujets SX1 à SX4 (lignes 1 à 4)

La Figure 4.4 représente la distribution de la taille des régions, pour les petites (de 2 à 10 voxels, colonne (a)), les moyennes (de 20 à 100 voxels, colonne (b)) et les grandes régions (> 100 voxels, colonne(c)) des sujets SX1 à SX4. La grande dispersion des régions en termes de taille, ce qui nous a conduit à représenter cette distribution de façon fractionnée sur la Fig-



ure 4.4. D'un côté (Figure 4.4, colonne (a)), apparaît, pour chacun des quatre sujets étudiés, un nombre très important (de l'ordre de 1 000) de régions de petite taille (moins de 10 voxels). De l'autre (Figure 4.4, colonne (c)), apparaît un nombre réduit (de l'ordre d'une dizaine) de régions composées de plus de 100 voxels. Ce double constat s'explique par la présence ou non d'activité neuronale dans ces régions. Pour un paradigme donné, la majorité du cortex cérébral ne présente qu'une activité résiduelle erratique. Cette absence d'activité synchrone produit des régions de petite taille dont les signaux IRMf sont essentiellement composés de bruit (variations aléatoires du signal BOLD et bruit d'acquisition), et présentent donc une faible homogénéité qui défavorise leur agrégation. Pour la raison inverse, les régions de moyenne et de grande taille, en nombre réduit, présentent des signaux IRMf plus forts rendant ces régions plus homogènes, parce qu'impliquées dans l'exécution de la tâche étudiée. Cette grande variabilité dans la taille des régions, illustrée Figure. 4.4, est également à rapprocher de la variabilité dans la taille et de l'homogénéité physiologique des régions fonctionnelles cérébrales, que l'on peut observer pour les aires de Brodmann. Il existe en effet de grandes différences, par exemple entre les aires motrices primaires de taille réduite, et fonctionnellement très homogènes, comme le cortex moteur M1 (BA 4), et les aires motrices supplémentaires, moins homogènes, et de taille plus élevée, comme le cortex prémoteur (BA 6, près de cinq fois la taille de BA4 sur l'atlas AAL [30]). Enfin, cette variabilité souligne clairement la principale motivation de la méthode de parcellisation proposée : relaxer le compromis taille-homogénéité des parcelles.

Une dernière analyse, verticale, de la Figure 4.4, révèle un nombre similaire de parcelles au travers des quatre sujets présentés, à savoir de l'ordre de plusieurs centaines pour les petites régions à une dizaine pour les grandes régions. Cette similarité est également observée dans l'évolution, au cours des itérations, de ces distributions. Cette observation est particulièrement visible pour les régions de taille moyenne (Figure 4.4, colonne (b)), par exemple pour les régions d'une taille comprise entre 10 et 20 voxels, ou encore, dans le cas des régions de grande taille (Fig. 4.4, colonne (c)), pour les régions comprises entre 100 et 200 voxels. Ce comportement, identique chez les différents sujets, ne serait sans doute pas observable si l'on avait utilisé le même seuil d'homogénéité pour tous les sujets. En effet, la corrélation de fond entre les signaux IRMf, varie très fortement entre les différentes séquences. C'est pour cette raison que nous avons proposé l'utilisation d'un seuil adapté à chaque sujet. Pour rappel, ce seuil est estimé par FDR (voir Chapitre 3, Section 3.3). A titre d'exemple, la Figure 4.5 montre comment le choix d'un FDR donné permet de déterminer un seuil d'homogénéité adapté au sujet.

## 4.2.2 Discussion

Cette première étude visait à caractériser la méthode de parcellisation et nous avons pu observer qu'elle permet tout d'abord de détecter de nombreuses régions de taille réduite dans les premiers niveaux. On observe également que les régions détectées deviennent de plus en plus

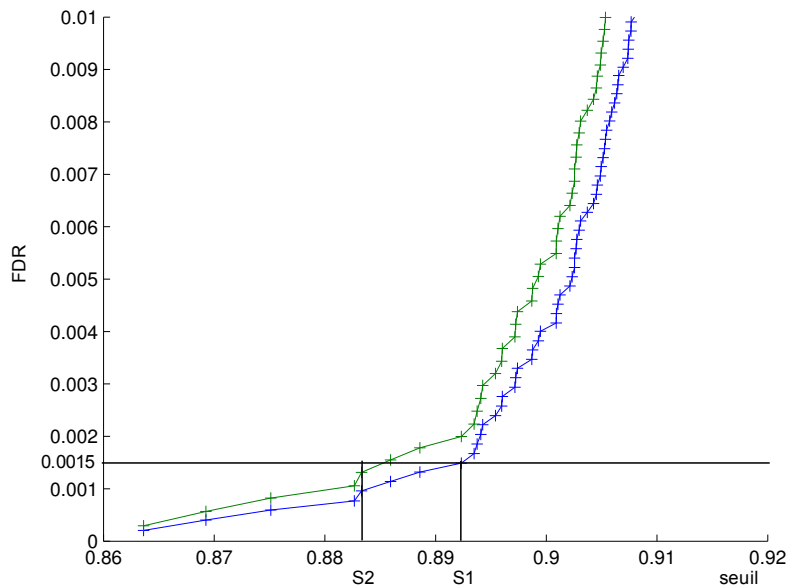


FIG. 4.5 – Exemple de détermination du seuil avec un FDR de 0.015 pour 2 sujets.

grandes au fil des itérations. La variabilité de la taille des régions détectées met en valeur notre approche dont l'un des objectifs était de s'affranchir de connaissances *a priori* sur la taille des régions. De plus, en apprenant des seuils d'homogénéité pour chaque sujet (par l'utilisation du FDR), les parcellisations des différents sujets présentent le même profil de distribution de la taille des régions, et ce sur l'ensemble des niveaux présentés.

### 4.3 Études d'activation fonctionnelle

Les études d'activation fonctionnelle visent à détecter, à partir de données IRM fonctionnelles, les aires cérébrales impliquées dans la réalisation d'un processus moteur, sensitif ou cognitif. Dans ce cadre, nous avons souhaité comparer les effets du filtrage basé région de notre méthode de parcellisation avec ceux du filtrage utilisé traditionnellement dans l'environnement SPM (cf. Chapitre 2, Section 1.2.3), à savoir le filtrage spatial gaussien. Ces effets ont été comparés sous deux angles, celui du réhaussement des statistiques de détection d'activité d'une part, et celui de la précision de la localisation des régions actives d'autre part. Pour terminer, nous avons voulu mettre en correspondance les régions actives, fonctionnellement homogènes produites par la méthode de parcellisation, avec leur substrat anatomique fourni par

IRM anatomique.

### 4.3.1 Comparaison filtrage basé-région et filtrage spatial gaussien

Pour 7 des 12 sujets témoins traités (voir Section 4.1.1), une étude standard d'activation est conduite. Pour chacun des 7 sujets, 6 jeux de données sont produits. Le premier jeu (DS0) est obtenu à la fin de la procédure de prétraitement, sans aucun filtrage spatial. On détermine ensuite deux autres jeux de données, notés respectivement DSG6 et DSG8, en appliquant à DS0 un filtrage spatial gaussien d'une largeur à mi-hauteur respectivement de 6 mm et de 8 mm. Enfin, à titre de comparaison, trois versions dérivées de DS0, nommées respectivement DSL1, DSL2 et DSL3 sont produites : elles correspondent respectivement aux niveaux 1, 2 et 3 de la procédure de parcellisation conduite sur DS0.

#### Réhaussement des statistiques

Une étude d'activation est ensuite lancée, pour chaque sujet, en utilisant les six jeux de données DS0, DSG6, DSG8, DSL1, DSL2 et DSL3. Le Tableau 4.1 présente, sur l'ensemble des sept sujets traités et pour les six jeux de données, le nombre de voxels significatifs, c'est-à-dire ceux qui présentent un  $z$ -score  $> 3$  : il s'agit d'une valeur standard correspondant à une  $p$ -valeur d'environ  $10^{-3}$  (en réalité 0.001349).

sujet	nombre de voxels significatifs					
	DS0	DSG6	DSG8	DSL1	DSL2	DSL3
SX1	6	65	113	27	126	318
SX2	14	29	50	57	151	357
SX3	21	165	301	179	593	834
SX4	47	214	320	324	424	894
SX5	10	37	89	40	147	0
SX6	12	45	93	69	58	259
SX7	40	146	236	163	429	282

TAB. 4.1 – Tableau de synthèse de l'étude d'activation menée sur les sujets SX1 à SX7, comparant le nombre de voxels actifs obtenus sur les signaux d'origine (DS0), avec filtrage gaussien d'une largeur à mi-hauteur de 6 et 8 mm (DSG6 et DSG8) et pour les trois premiers niveaux de parcellisation (DSL1 à 3).

On observe que les résultats obtenus sans filtrage spatial (première colonne du Tableau 4.1) ne sont pas satisfaisants puisque seulement quelques voxels présentent une valeur de  $z$ -score

significative. Ceci traduit la présence d'un bruit important au sein des signaux originaux. En revanche, le filtrage gaussien accroît les valeurs de  $z$ -score pour les voxels des zones actives. Le filtrage basé région accroît également le nombre de voxels significatifs, c'est-à-dire que le signal moyen issu des régions définies par la méthode de parcellisation, comporte moins de bruit que les signaux originaux (DS0). Il apparaît également que les jeux de données DSL2 et DSL3 permettent généralement d'obtenir un nombre plus important de voxels actifs que les jeux de données obtenus avec un filtrage gaussien.

Pour deux sujets (SZ7 et SZ5), on remarque que la troisième itération présente moins de voxels que la seconde. Ce comportement s'explique par la fusion, au cours des itérations, des régions actives apparues dès les deux premières itérations, avec des régions inactives. Ce comportement est observé pour les itérations ultérieures (4ème ou 5ème) chez les autres sujets. Le sujet SZ5 représente un cas extrême, puisqu'aucun signal n'est significatif dès la troisième itération. Le sujet SZ6 présente également ce comportement entre la première itération et la seconde : des régions actives ne le sont plus, et de nouvelles apparaissent à la troisième. Enfin, environ la moitié des voxels déclarés significatifs avec un filtre gaussien (DSG6 et DSG8) sont déclarés significatifs pour le filtrage basé régions, et ce sur l'ensemble des trois niveaux. Ce comportement indique que les régions obtenues dès les premiers niveaux de parcellisation recouvrent de moitié les « régions » trouvées par filtrage gaussien. On peut alors estimer que la moitié des voxels déclarés significatifs avec le filtrage gaussien le sont par le fait unique du filtrage gaussien.

Ceci démontre la capacité de la méthode de parcellisation, et en particulier de son étape de filtrage basé région, à réhausser les statistiques d'activation.

### Précision des cartes d'activation

De manière à comparer plus finement les différentes méthodes de filtrage, les Fig. 4.6 à 4.9 représentent, pour les sujets SX1 à SX4, des exemples de cartes de  $z$ -score obtenues pour les jeux de données DS0, DSG6, DSG8, DSL1, DSL2 et DSL3.

Bien que les régions actives des cartes DSG6 et DSG8 soient retrouvées dans les cartes des jeux DSL1, 2 et 3, on observe des différences importantes quant à la forme et la taille apparentes de ces régions. En effet, les régions détectées à partir de DSG6 et DSG8 présentent l'inconvénient de définir des contours flous. En revanche, le filtrage basé région introduit dans la méthode de parcellisation limite considérablement cet effet. La forme des régions issues du filtrage multi-niveaux contraste en effet fortement avec les "taches" aux contours flous pour les régions obtenues par filtrage gaussien. De plus, nous avons observé que les régions obtenues par la méthode proposée présentent des formes proches des circonvolutions anatomiques du cortex : les régions latérales droites de la Fig. 4.7 ligne *DSL2*, colonne  $z = 19$  semblent suivre les gyri et sulci. Des exemples plus précis de cette correspondance seront donnés ultérieurement dans une analyse qualitative des régions actives obtenues. On observe donc finalement une meilleure

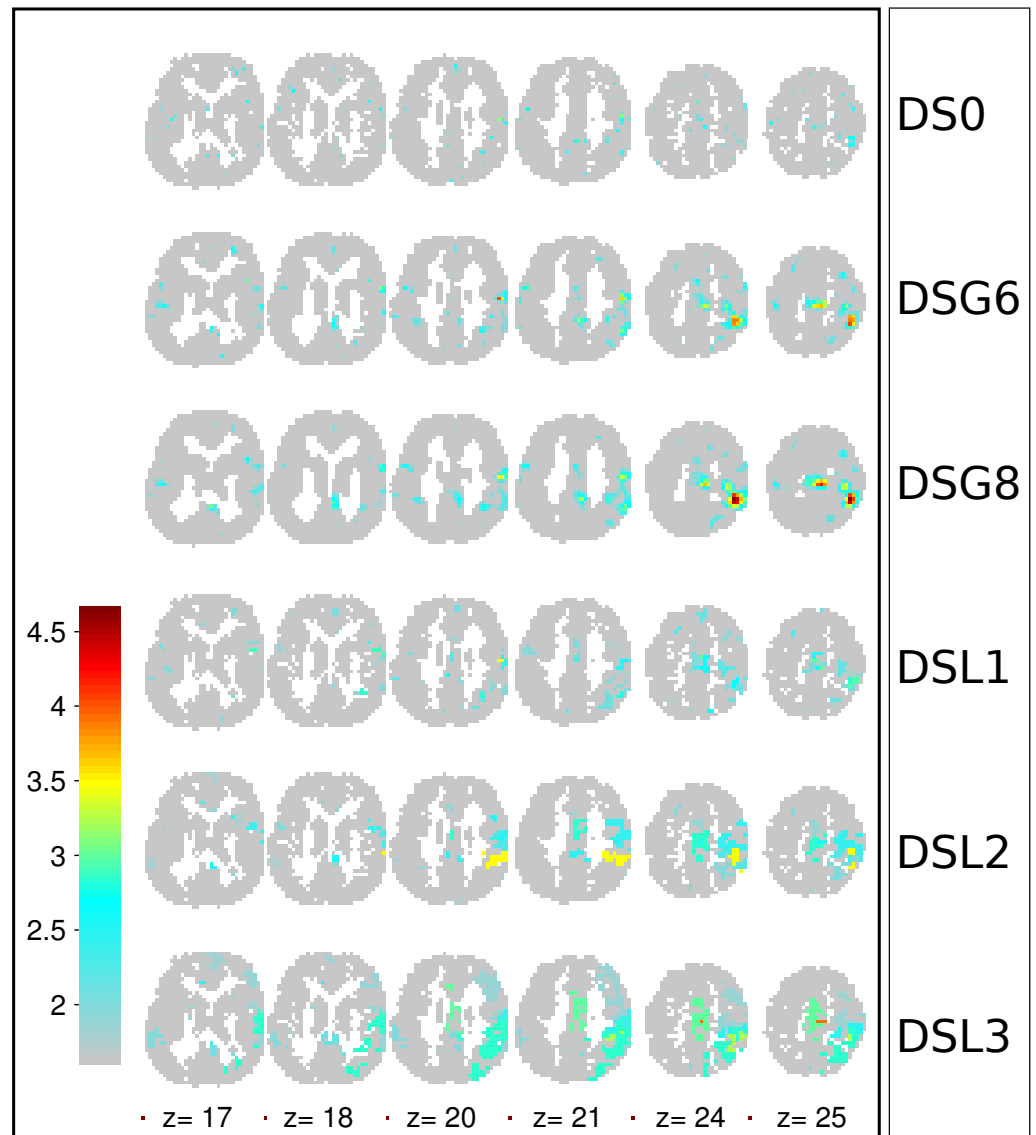


FIG. 4.6 – Exemples de coupes sagittales (seuillées pour un  $z$ -score  $> 1.6$ ) obtenues avec l'étude d'activation pour le sujet SX1, sur les différents jeux de données DS0, DSG6 et 8, et DSL1 à 3.

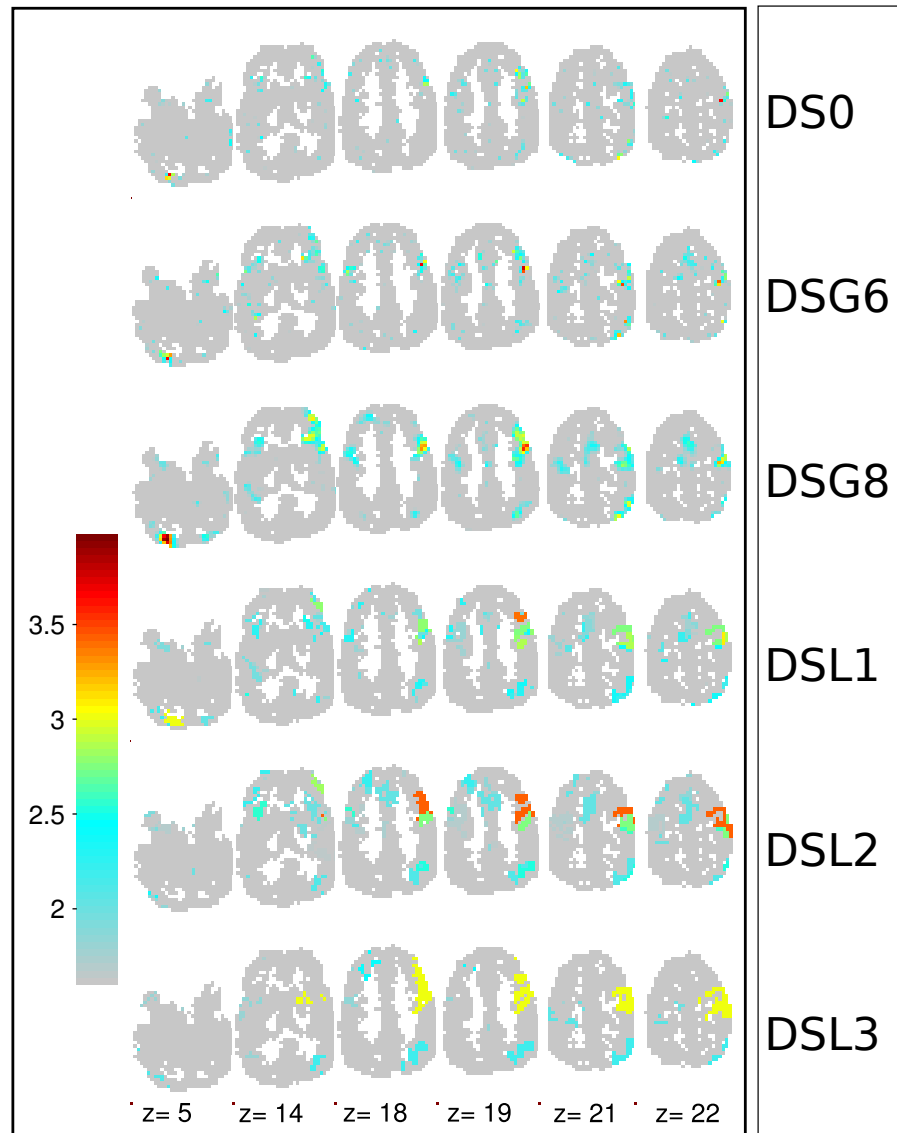


FIG. 4.7 – Exemples de coupes sagittales (seuillées pour un  $z$ -score  $> 1.6$ ) obtenues avec l'étude d'activation pour le sujet SX2, sur les différents jeux de données DS0, DSG6 et 8, et DSL1 à 3.

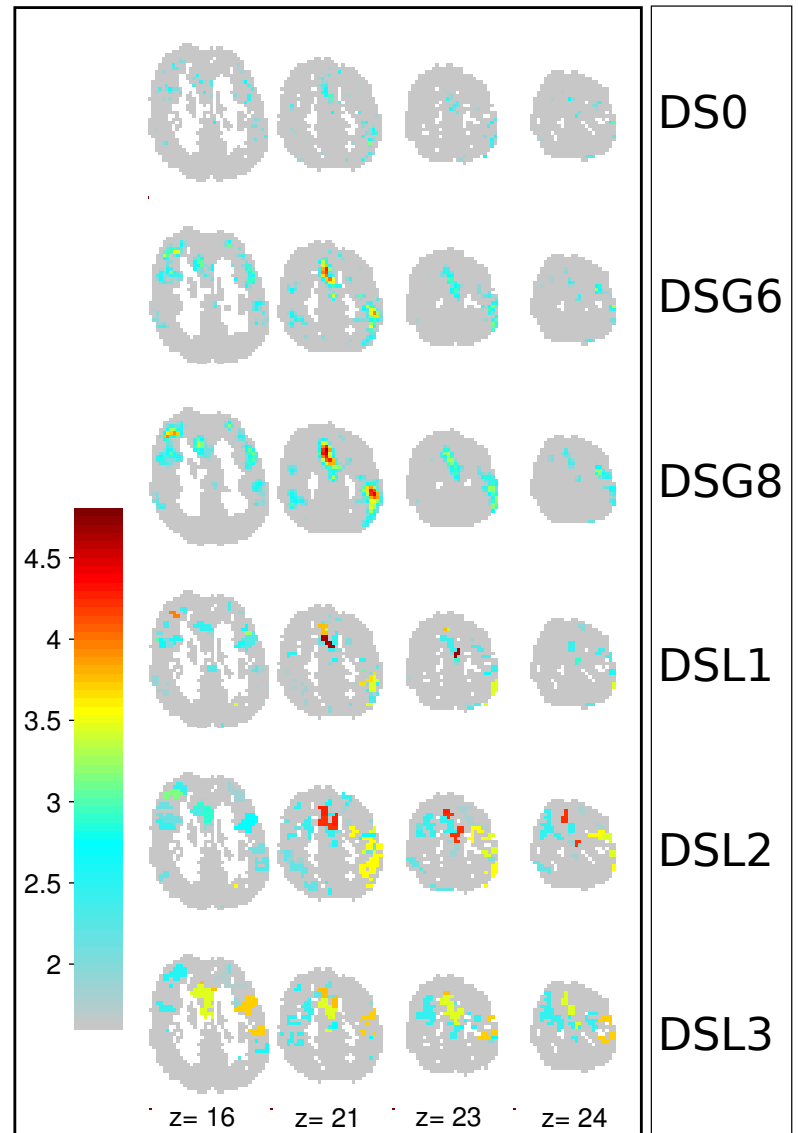


FIG. 4.8 – Exemples de coupes sagittales (seuillées pour un  $z$ -score  $> 1.6$ ) obtenues avec l'étude d'activation pour le sujet SX3, sur les différents jeux de données DS0, DSG6 et 8, et DSL1 à 3.

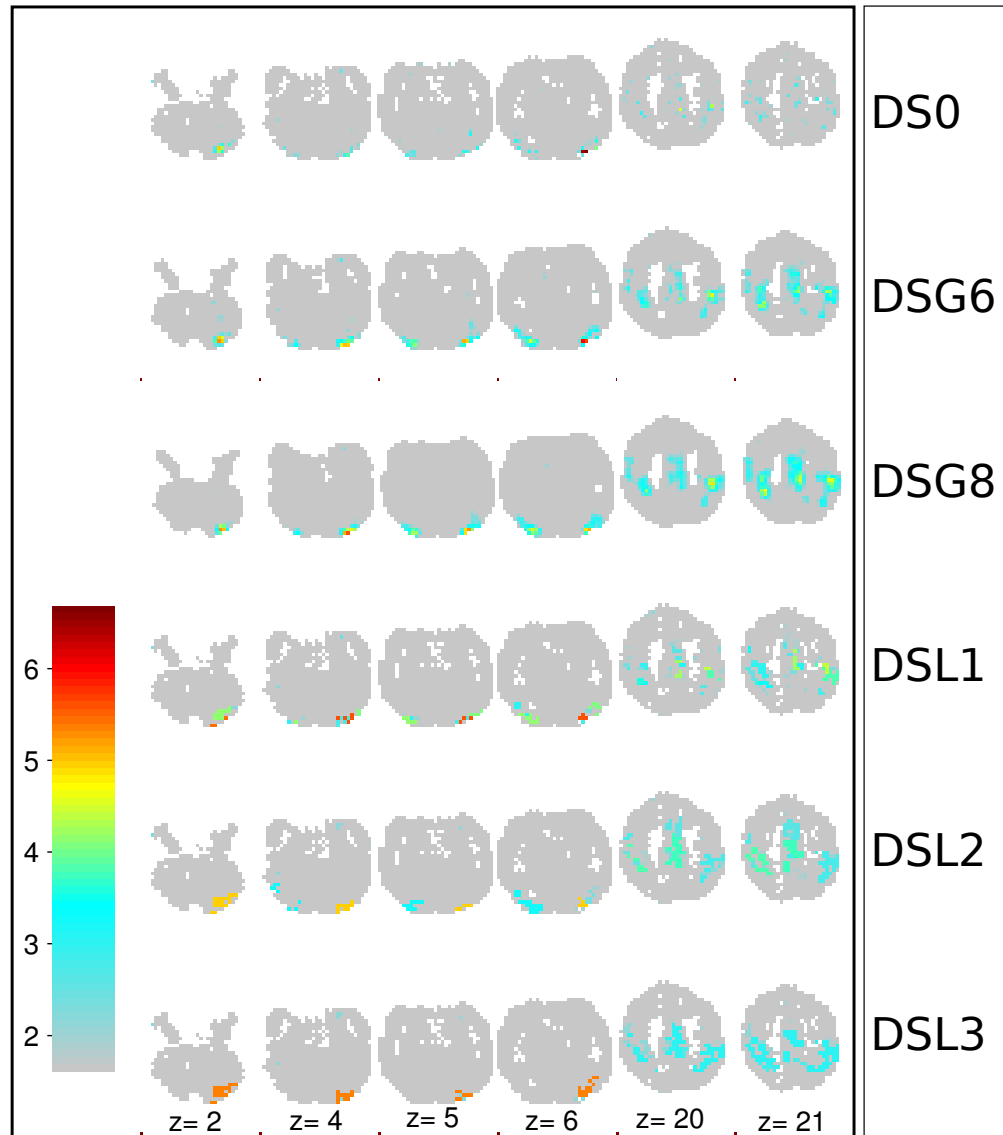


FIG. 4.9 – Exemples de coupes sagittales (seuillées pour un  $z$ -score  $> 1.6$ ) obtenues avec l'étude d'activation pour le sujet SX4, sur les différents jeux de données DS0, DSG6 et 8, et DSL1 à 3.



délimitation des régions dans l'espace en utilisant le filtrage spatial proposé.

On peut également observer chez plusieurs sujets qu'une unique région active obtenue avec le jeu de données DSG8 est associée avec plusieurs régions actives issues de DSL1, DSL2 ou DSL3. Par exemple, la ligne *DSL2* de la Figure 4.7, colonne  $z = 19$  du sujet SX2, montre deux zones actives alors que la coupe correspondante pour la ligne *DSG8* n'en présente qu'une. Plusieurs exemples similaires peuvent être observés, par exemple pour le sujet SX1 (Figure 4.6), la région active du lobe pariétal droit de la coupe  $z = 25$  pour *DSG8* est divisée en plusieurs régions pour *DSL2*. La même observation peut être faite pour le sujet SX3 (Figure 4.8) en  $z = 21$ , où la même région active du lobe pariétal droit sur la ligne *DSG8* est constituée de sous-régions sur la ligne *DSL2*.

L'observation pour DSL1, 2 et 3 de plusieurs zones actives de tailles réduites au lieu d'une seule plus large en DSG8, pourrait être attribuée à une sous-détection des régions actives, conduisant à deux zones réduites au lieu d'une seule, plus large. Cependant, cette hypothèse est peu probable puisque les cartes de  $z$ -score obtenues avec notre méthode présentent bien plus de voxels significatifs ( $z$ -score  $> 3$ ) aux niveaux de parcellisation 2 et 3 que les cartes obtenues après filtrage gaussien : c'est ce que montre le Tableau 4.1, sur l'ensemble des sujets sauf SX5. Au contraire, cette observation montre une conséquence bien connue du filtrage gaussien, à savoir l'agglomération de zones actives différentes proches. Ce phénomène ne se produit pas dans le cas de notre filtrage, car seuls les voxels présentant des signaux proches sont agrégés.

Nous pouvons également noter que les cartes présentées ont été seuillées pour une meilleure lisibilité. Il aurait été également intéressant de montrer les cartes non seuillées. On noterait alors le net contraste de significativité entre les régions actives et leur voisinage direct (pour les données DSL1, DSL2 et DSL3), ce qui est tout à fait concordant avec la ségrégation fonctionnelle du cerveau.

Finalement, en observant les cartes obtenues avec notre méthode, on peut facilement remarquer que des régions apparaissent ou encore disparaissent au travers des niveaux. Le premier phénomène s'explique par le fait que le signal moyen d'une région produite par l'agrégation de plusieurs régions *a priori* inactives peut alors révéler une activité plus élevée, en présentant un bruit plus réduit. Le second phénomène s'explique quant à lui par le fait que l'agrégation de voxels peu actifs à des régions actives conduit à réduire l'activité moyenne dans la région. Ces deux phénomènes montrent encore une fois l'intérêt de l'approche multi-niveaux, dans la mesure où le choix d'un unique "niveau d'homogénéité" est délicat, et qu'il est ainsi préférable d'en considérer plusieurs.

## Discussion

Finalement, cette première étude a clairement mis en évidence les avantages du filtrage basé-région de l'approche proposée. Le filtrage gaussien présente l'inconvénient majeur de flouter

les zones actives, ce qui conduit à des limitations bien connues (non-détection de petites zones, agglomérations de zones actives différentes...), alors que l'approche proposée ne souffre pas de ces limitations. De plus, cette étude a montré que l'approche proposée permettait une meilleure réduction du bruit. Une explication de ce résultat pourrait provenir du fait que l'on filtre les signaux sur des régions plus volumineuses que le filtrage gaussien. Il convient alors de comparer la taille des régions sur lesquelles le signal moyen est déterminé dans notre approche, avec le nombre de sites (de signaux) pris en compte lors du filtrage gaussien. Utiliser un noyau gaussien d'une largeur à mi-hauteur de 8 mm (soit la taille de 2 voxels de manière isotrope dans les trois directions), revient à effectuer la somme pondérée de plus de 100 signaux (en considérant que la taille du filtre est de 6 écart-types dans les trois directions de l'espace). Par comparaison, la Figure 4.10 décrit, pour les quatre sujets présentés, la distribution de la taille des régions actives détectées pour les différents jeux de données DS0, DSG6 et 8, DSL1, 2 et 3. La boîte représente les quartiles (haut et bas) de la distribution, ainsi que le valeur médiane (ligne rouge). Les pattes supérieures et inférieures représentent l'étendue de la distribution, les croix rouges étant les valeurs extrêmes (*outliers*) exclues de la distribution. Il est à noter que ces résultats sont obtenus après seuillage ( $z$ -score  $>3$ ) et après une étape de labellisation en composantes connexes (26-connexité en trois dimensions). On constate que les régions actives des jeux de données *DSL1* et *DSL2* présentent dans la majorité des cas (excepté pour le jeu de données *DSL2* des sujets SX2 et SX4) des tailles inférieures ou égales à la taille du voisinage spatial utilisé lors du filtrage gaussien (de l'ordre de 100 sites pour une largeur à mi-hauteur de 8 mm). L'observation d'un grand nombre de voxels significatifs dès les deux premiers niveaux (dont les régions sont de taille encore réduite) ne peut donc s'expliquer que par une meilleure prise en compte de l'information spatiale dans le filtrage par région.

### 4.3.2 Correspondance anatomo-fonctionnelle

Dans cette étude, on se propose de confronter les parcelles fonctionnellement homogènes produites par notre méthode et détectées actives avec les données anatomiques, à savoir l'architecture sulco-gyrale du sujet considéré, telle que révélée par IRM anatomique avec un contraste T1. En effet, cette mise en correspondance anatomo-fonctionnelle ne peut se faire uniquement sur la base des images IRM fonctionnelles, car la localisation anatomique des régions fonctionnelles est particulièrement difficile sur ces images : elles sont de faible résolution spatiale et ne présentent pas les repères anatomiques principaux sur lesquels s'appuient les experts pour localiser une région. En revanche, les images IRM anatomiques sont, quant à elles, de meilleure résolution spatiale et présentent le contraste et les éléments structurants « habituels » (matière grise, matière blanche, liquide céphalo-rachidien...).

Pour réaliser la mise en correspondance de ces informations chez un même sujet, il suffit d'estimer la transformation entre le repère EPI et le repère de l'image anatomique. Dans cet objectif,

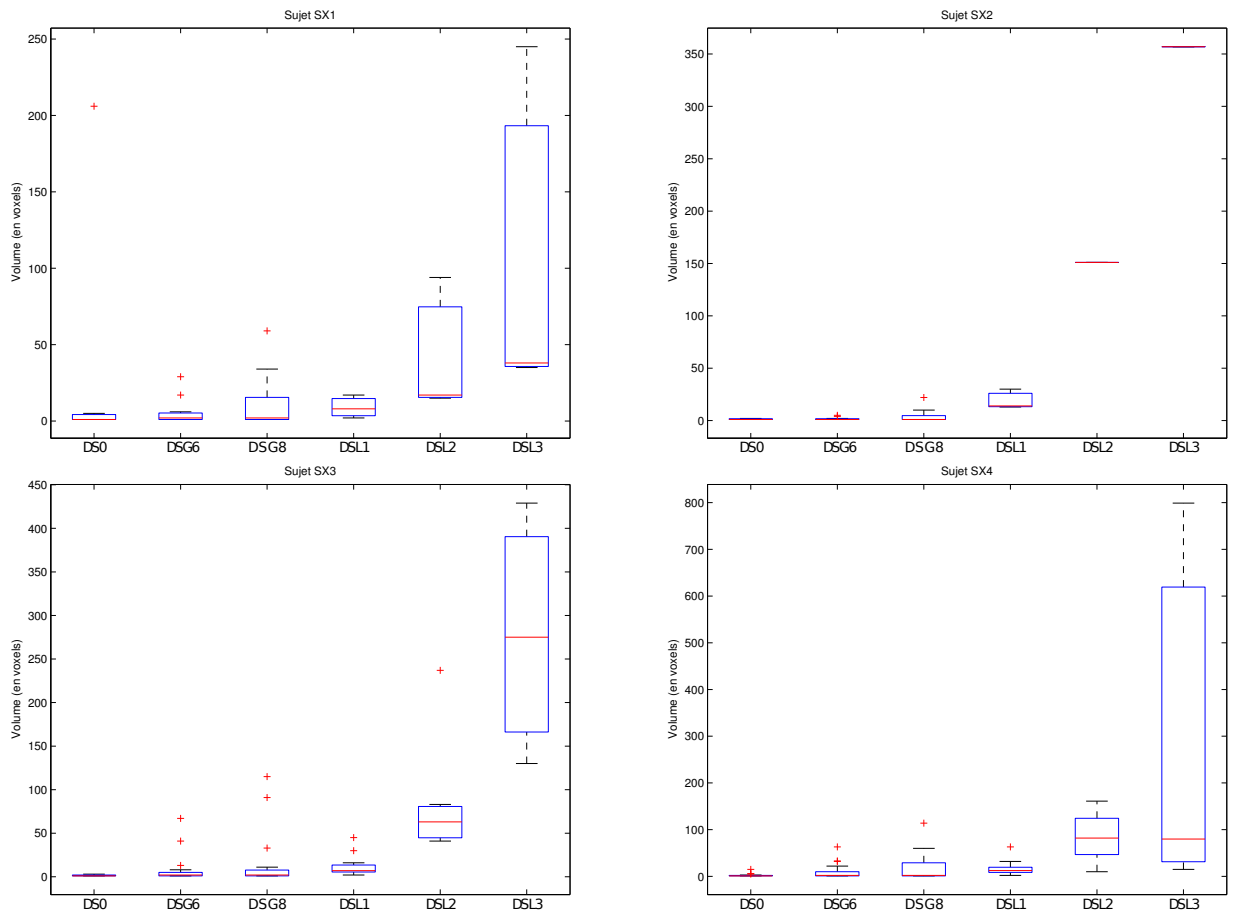


FIG. 4.10 – Représentation en diagramme ("scatter-box" ou boîte à moustache) des distributions de la taille des régions actives pour les jeux DS0, DSG6 et 8 et DSL1 à 3, pour les sujets SX1 à SX4 présentés dans l'ordre lexicographique.

nous mettons à profit le champ de déformation déjà estimé lors de l'étape de prétraitement où l'on a transporté la carte de segmentation de la matière grise (disponible dans le repère anatomique) dans le repère des images EPI.

## Résultats

Les Figures 4.11 à 4.14 présentent, pour les sujets SX1 à SX4, des exemples de mise en correspondance anatomo-fonctionnelle.

On remarque d'abord que la forme des régions obtenues est relativement en accord avec

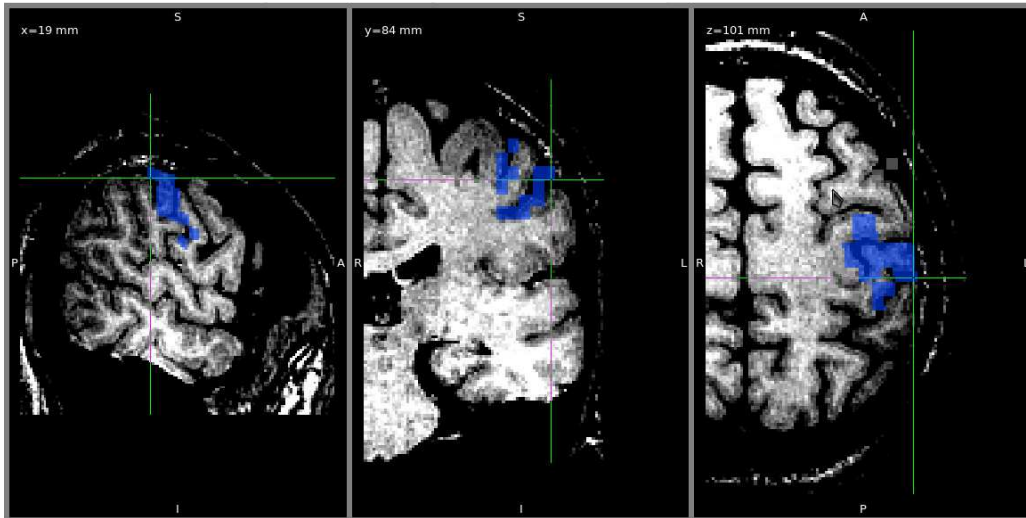


FIG. 4.11 – Exemple de correspondance anatomo-fonctionnelle, montrant la superposition de régions actives sur les images anatomiques, pour le sujet SX1

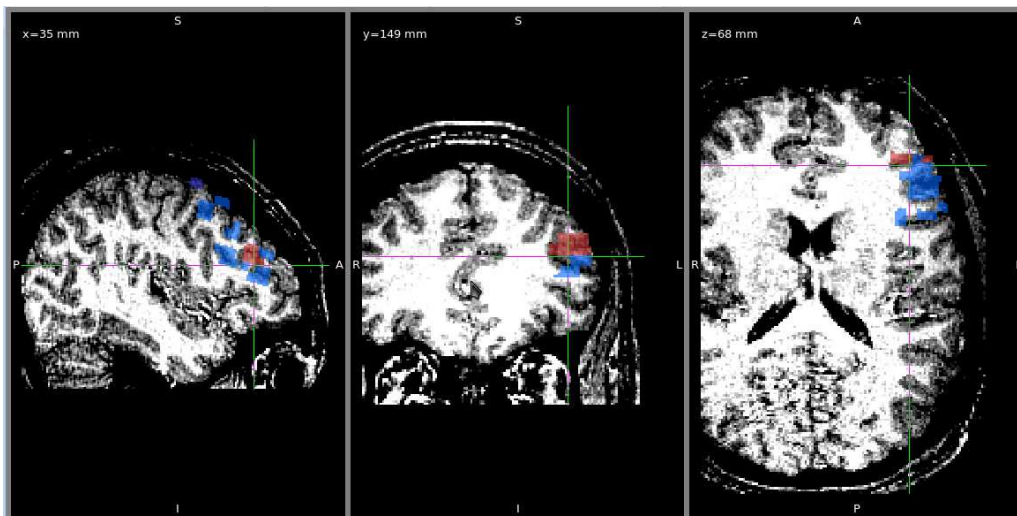


FIG. 4.12 – Exemple de correspondance anatomo-fonctionnelle, montrant la superposition de régions actives sur les images anatomiques, pour le sujet SX2

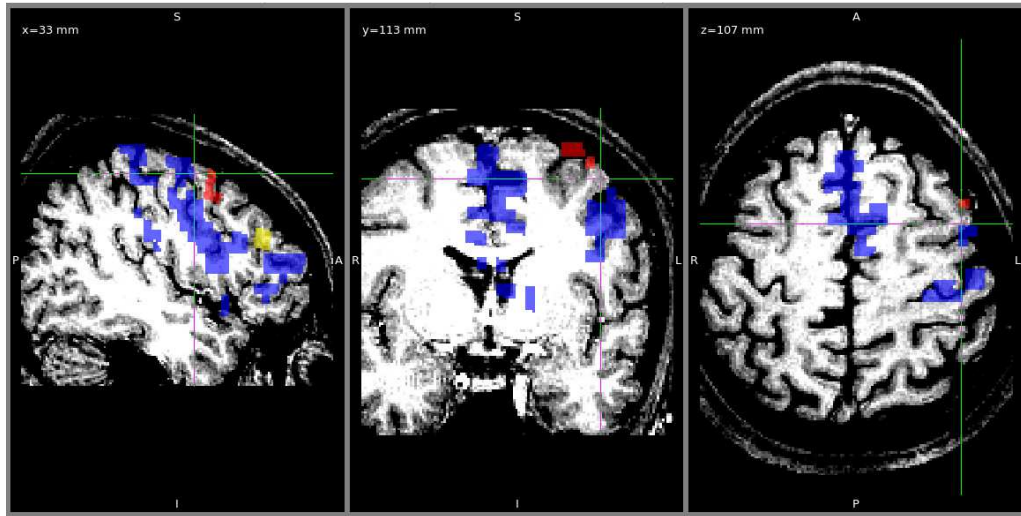


FIG. 4.13 – Exemple de correspondance anatomo-fonctionnelle, montrant la superposition de régions actives sur les images anatomiques, pour le sujet SX3

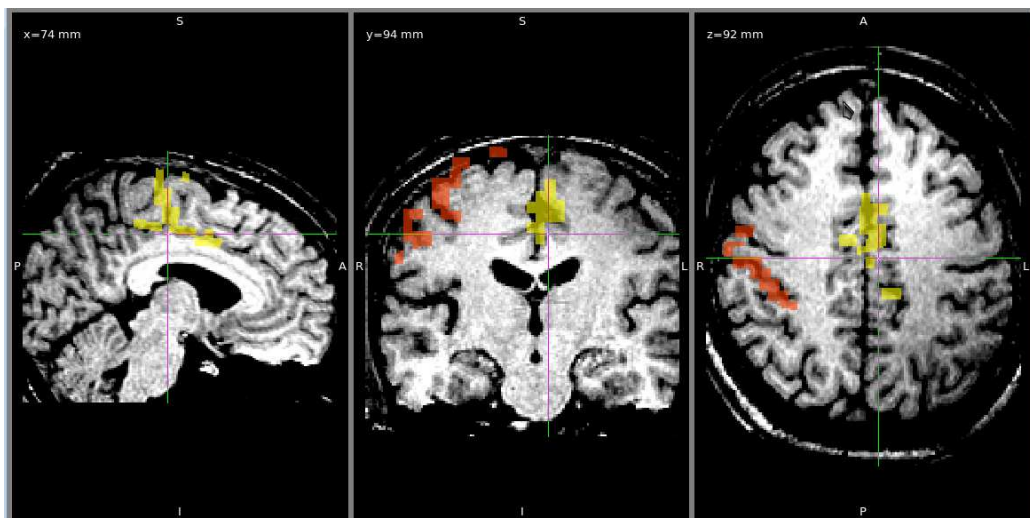


FIG. 4.14 – Exemple de correspondance anatomo-fonctionnelle, montrant la superposition de régions actives sur les images anatomiques, pour le sujet SX4

l'image anatomique : sur les différents plans de coupes représentés, la forme des régions recouvre largement un ou plusieurs sillons : les régions « suivent » les sillons. Ceci est cohérent dans la mesure où l'essentiel de l'activité se situe dans les sillons, qui permettent de mettre en relation les « unités » cognitives (colonnes corticales, assemblées de Hebb. . .).

On remarque ensuite que, lorsqu'une région est significativement active, elle se retrouve généralement à la position attendue compte tenu de la tâche cognitive réalisée, impliquant ici la mémoire de travail verbale. Cette position correspond au sulcus frontal inférieur gauche. Elle est marquée par les régions bleue et rouge chez le sujet SX2 (Fig. 1.12), et par la région jaune chez le sujet SX3 (Fig. 1.13).

De façon plus générale, les premières images de parcellisation présentées dans ce chapitre pouvaient montrer des régions aux contours relativement complexes comparativement aux régions actives aux contours "lissés" obtenues par filtrage gaussien. La mise en correspondance des informations fonctionnelles et anatomiques en fournit ici une explication claire : la forme de ces régions épouse celle d'un sulcus. En outre, ces régions de forme complexe peuvent donc être légitimement considérées comme représentatives d'une zone fonctionnelle.

## Discussion

L'étude met donc clairement en valeur l'intérêt de l'approche, mais signalons qu'une manière cette fois quantitative de comparer les régions détectées actives avec leur substrat anatomique aurait été de segmenter le volume cérébral du sujet en sillons/gyri plutôt qu'en matière blanche/matière grise. La mesure de la proportion de voxels appartenant à la fois aux régions actives et aux sillons devrait davantage faire ressortir la correspondance attendue et observée entre, d'une part, les parcelles fonctionnellement actives et homogènes produites par notre méthode, et d'autre part, les sillons corticaux. Pour des raisons de simplicité, et parce que les méthodes de détection de sillons sont encore expérimentales, nous nous sommes résolus à utiliser une approche manuelle pour cette validation.

## 4.4 Comparaison à une approche par croissance de région

On se propose de comparer notre approche de parcellisation multi-niveaux avec celle utilisée par Bellec et *al.* [44], initialement proposée par Benali et *al.* dans [57]. Ce choix se justifie par le fait que les deux méthodes présentent de fortes similarités : il s'agit de deux algorithmes agglomératifs ascendants, basés sur la corrélation des signaux. Pour autant, les deux approches de parcellisation se distinguent sur quatre points :

- Le premier point concerne la mesure de similarité utilisée entre les régions. Bien que les deux méthodes se basent sur la corrélation entre signaux, la mesure de similarité,  $s(R_1, R_2)$ , entre deux régions  $R_1$  et  $R_2$ , est calculée dans [44] comme la moyenne des

corrélations entre signaux :

$$s(R_1, R_2) = \frac{1}{\#R_1\#R_2} \sum_{(v,w) \subset R_1 \times R_2} r(y_v, y_w),$$

où  $\#R_1$  (resp  $\#R_2$ ) représente la taille en voxels de la région  $R_1$  (resp.  $R_2$ ) et où  $r(y_v, y_w)$  est le coefficient de corrélation de Pearson entre les signaux  $y_v$  et  $y_w$  associés aux voxels  $v$  et  $w$ . Au contraire, notre algorithme utilise un critère d'homogénéité « stricte » entre régions

$$s(R_1, R_2) = \max_{(v,w) \subset R_1 \times R_2} r(y_v, y_w).$$

Il est à noter que cette différence est identique à celle qui existe entre les algorithmes de classification hiérarchique *single-link* et *complete-link* (cf. [50] et Chap.4, Section 3.2).

- Une seconde différence concerne le choix de la région à agréger. La méthode proposée dans [44] agrège deux régions dès lors que ces régions sont « plus proches voisines », si bien que l'ordre de parcours des régions peut avoir une influence sur les résultats. Au contraire, notre méthode sélectionne, parmi l'ensemble des agrégations possibles, l'agrégation des deux régions pour laquelle la mesure de similarité est la plus basse. Notre méthode n'est donc pas dépendante d'un ordre de parcours.
- Une troisième différence concerne le critère d'arrêt. Pour ce qui est de l'algorithme de croissance de régions compétitive défini dans [44], une taille  $t_s$  est définie au-delà de laquelle les régions ne peuvent plus être agrégées. Cet algorithme fournit des régions dont la taille est dans l'intervalle  $[1; (2.t_s) - 1]$ . La valeur  $t_s = 10$  a été proposée dans [44] ce qui correspond à une surface<sup>1</sup> d'environ 90 mm<sup>2</sup>. La correspondance avec nos données (en termes de résolution spatiale) donne une taille d'environ 5 à 6 voxels, et notre choix s'est porté sur la valeur de  $t_s = 6$  pour la comparaison. Notre algorithme, quant à lui, se base sur un critère d'homogénéité. Pour rappel, le critère d'homogénéité minimal est estimé à partir des données en utilisant une approche basée sur le FDR au premier niveau.
- La dernière différence concerne le fait que notre approche est une approche multi-niveaux, où à la fin de chaque itération, un filtrage basé région est réalisé.

Nous comparons dans la suite les deux approches de parcellisation suivant deux critères, à savoir la taille des régions détectées et les résultats d'activation obtenus pour chacune des parcellisations.

### Taille des régions

La Figure 4.15 compare, pour un sujet, les distributions de la taille des régions qui ont été obtenues par la méthode décrite dans [44] et par notre approche (les trois premiers niveaux de parcellisation sont représentés).

<sup>1</sup>Ce calcul se fait dans le cas idéal d'une région collant parfaitement au cortex.

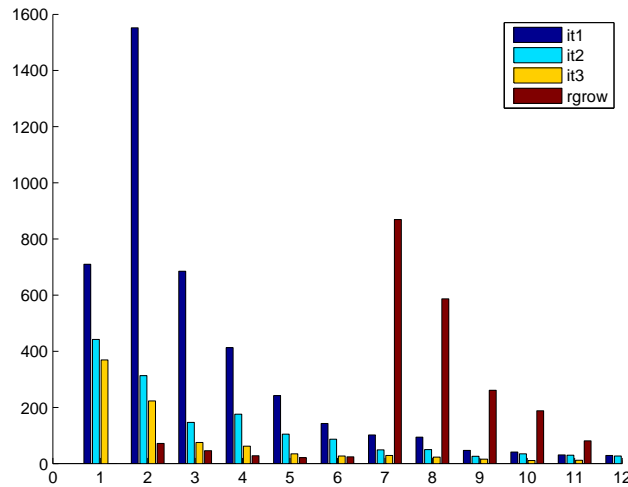


FIG. 4.15 – Histogramme de la taille des régions obtenues aux niveaux 1, 2 et 3 de la parcellisation multi-niveaux (it1, 2 et 3) et par la méthode de croissance compétitive de régions (rgrow)

La méthode par croissance de région permet d'obtenir une majorité de régions dont la taille est comprise entre  $t_s + 1 = 7$  et  $2t_s = 12$  voxels, ainsi qu'un faible nombre de régions plus petites. Dans la méthode originale, les auteurs proposent d'exclure les régions qui n'ont pas au moins  $t_s + 1 = 7$  voxels. Cependant, la présence de régions de petite taille ne pose pas de problème dans notre cas : on les considèrera pour l'étude d'activation. La distribution de la taille des régions obtenues avec [44] est très différente de celle que l'on obtient avec notre méthode, où l'on observe un nombre très important de très petites régions (de l'ordre de 2-3 voxels), et un nombre très faible de grandes régions. De plus, comme décrit dans la Figure 4.4, la méthode permet d'obtenir des régions de taille conséquente ( $> 100$  voxels). Cette différence est liée au fait que l'approche décrite dans [44] se base sur un critère de taille, alors que nous nous basons sur un critère d'homogénéité. Ainsi, par exemple, dans les aires cérébrales peu homogènes, les agglomérations sont peu nombreuses dans notre approche, et l'on obtient ainsi des régions de très petite taille. Inversement, dans les aires cérébrales homogènes, les agglomérations sont permises, conduisant à la formation de parcelles de grande taille. Par contre, en se basant uniquement sur un critère de taille, les résultats ne dépendent plus de la variabilité de l'homogénéité spatiale qui peut exister dans les données. Il est également à noter que fixer une taille pour le critère d'arrêt est problématique dans la mesure où il existe naturellement une grande variabilité dans la taille des régions fonctionnelles cérébrales.



### Étude d'activation

Nous proposons ici de comparer uniquement le premier niveau de parcellisation (DSL1) avec les résultats provenant de la méthode de croissance de régions définie dans [44]. Cela se justifie, d'une part, parce que le premier niveau de parcellisation ("it1" sur la Figure 4.4) présente le nombre le plus élevé de régions de taille comprise entre 7 et 12 voxels, mais également, parce que les régions obtenues à des niveaux plus élevés prendraient en compte la procédure de filtrage basée régions, absente de la méthode proposée dans [44].

De façon strictement similaire à l'étude d'activation précédente (cf. Section 4.3.1), une nouvelle étude d'activation est menée à partir du jeu de données DSL1, produit par notre méthode de parcellisation, et du jeu de données DSCC produit par la méthode de croissance de régions compétitive. Les cartes d'activation obtenues avec chacune des deux méthodes sont présentées Figure 4.16 et représentent différentes coupes sagittales pour quatre sujets (parmi les sept) de l'étude précédente notés pour l'étude actuelle SY1 à SY4 (car  $SX_i$  ne correspond pas forcément à  $SY_i$ ).

On peut tout d'abord observer que les deux approches donnent des résultats relativement similaires. Un certain nombre de régions sont déclarées actives par les deux méthodes. Il s'agit, par exemple, pour le sujet SY1 de la région antérieure droite de la coupe  $z = 20$ . Pour le sujet SY2, il s'agit de la région médiane en  $z = 21$  et pour le sujet SY3, de la région pariétale droite des coupes  $z = 3, 4$  et  $6$ . Enfin, pour le sujet SY4 il s'agit de la région temporale droite visible sur les coupes  $z = 24$  et  $25$ .

On peut également remarquer des régions dont la localisation est similaire mais qui sont plus étendues avec la méthode multi-niveaux. Il s'agit par exemple, pour le sujet SY1, de la région temporale droite de la coupe  $z = 22$ , pour le sujet SY2, de la région médiane des coupes  $z = 22$  et  $23$ , et pour le sujet SY3, de la région médiane de la coupe  $z = 23$ . Enfin, pour le sujet SY4, on observe ce phénomène pour la région pariétale de la coupe  $z = 21$ .

Le tableau 4.2 qui résume pour chaque sujet le nombre de régions et de voxels actifs permet d'aboutir à la même conclusion : le premier niveau de parcellisation présente un plus grand nombre de voxels significatifs, même si le nombre de régions actives est assez proche pour les deux méthodes. Cette différence majeure s'explique une nouvelle fois par la différence entre les critères d'arrêt utilisés par les deux méthodes. En se basant sur un critère d'homogénéité et non un critère de taille, notre approche permet d'obtenir de plus grandes zones dans les régions actives, ces dernières étant plus homogènes du fait de la présence d'activité neuronale.

## 4.5 Sensibilité de la méthode aux hyperparamètres

La méthode de parcellisation multi-niveaux proposée dépend d'un unique paramètre, la valeur du FDR. Dans cette étude, menée sur un unique sujet, nous avons voulu évaluer la sensibilité de

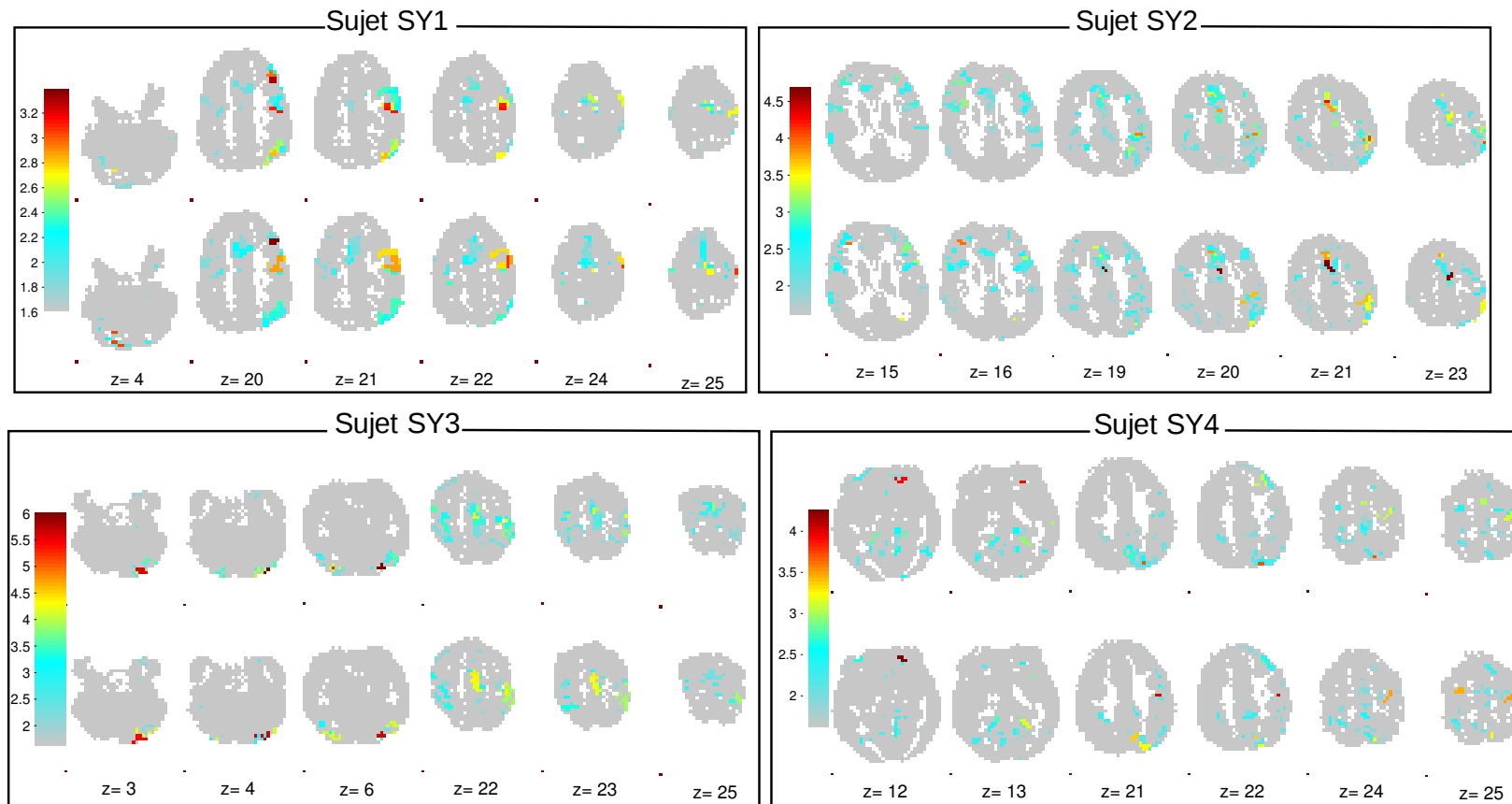


FIG. 4.16 – Coupes sagittales des cartes d'activation, pour les sujets SY1 à SY4, obtenues avec la méthode par croissance de région (DSCC, lignes du haut de chaque encart) et avec le premier niveau de parcellisation (DSL1, lignes du bas de chaque encart)

	Nombre de voxels actifs		Nombre de régions actives	
	DSL1	DSCC	DSL1	DSCC
SY1	57	33	3	3
SY2	179	143	9	8
SY3	324	256	8	9
SY4	69	41	6	4

TAB. 4.2 – Nombre de voxels actifs et de régions actives, pour le premier niveau (DSL1) et la croissance de région (DSCC)

la méthode au choix de ce paramètre.

Il est évident que les régions obtenues avec des valeurs différentes de FDR ne peuvent pas être identiques. En utilisant de fortes valeurs de FDR, on s'attend à obtenir, dès le premier niveau, des régions de taille importante, si bien que peu d'itérations (niveaux) seront nécessaires pour que l'algorithme de parcellisation converge. En utilisant de faibles valeurs de FDR, de très petites régions seront obtenues au niveau 1, et le processus itératif va converger très lentement. On aura ainsi un nombre de régions beaucoup plus important dans ce cas. En utilisant des valeurs de FDR extrêmement faibles, il est finalement possible de converger rapidement vers des solutions peu intéressantes, c'est-à-dire composées de régions de taille extrêmement faibles.

En pratique, nous avons observé qu'avec un FDR de  $10^{-3}$ , quatre ou cinq itérations étaient suffisantes pour obtenir une parcellisation multi-niveaux d'intérêt. Notons au passage que le processus de parcellisation converge relativement rapidement. Nous proposons ici d'utiliser des valeurs de FDR plus faibles. Nous avons ainsi défini quatre seuils d'homogénéité : deux ont été choisis en se basant sur une valeur de FDR, les deux autres ont été choisis manuellement. Ce choix manuel est nécessaire car l'estimation précise du FDR, pour des seuils faibles, aurait nécessité un nombre trop important de simulations. Le Tableau 4.3 représente la valeur du seuil ( $1 - r$ , où  $r$  est la valeur du coefficient de corrélation) et les valeurs approchées ou non du FDR associé.

	FDR1	FDR2	FDR3	FDR4
FDR	$\ll 10^{-4}$	$< 10^{-4}$	$5 \cdot 10^{-4}$	$10^{-3}$
seuil	0.71	0.78	0.87	0.88

TAB. 4.3 – Seuils utilisés pour les parcellisations et leurs FDR correspondants

On peut observer que les valeurs de FDR les plus élevées (par exemple  $5 \cdot 10^{-4}$  à  $10^{-3}$ ) sont associées à des valeurs de seuil très proches. Ceci tient à l'allure quasi exponentielle de la fonction qui relie un FDR à un seuil. La Figure 4.5 en représente un parfait exemple. La fonction  $y$

présente une forte pente pour des FDR supérieurs à  $10^{-3}$ .

A partir du Tableau 4.3, une parcellisation multi-niveaux a d'abord été conduite sur le jeu de données DS0 d'un seul sujet. On dispose alors, à chaque niveau, de quatre jeux de données notés FDR1 à 4.

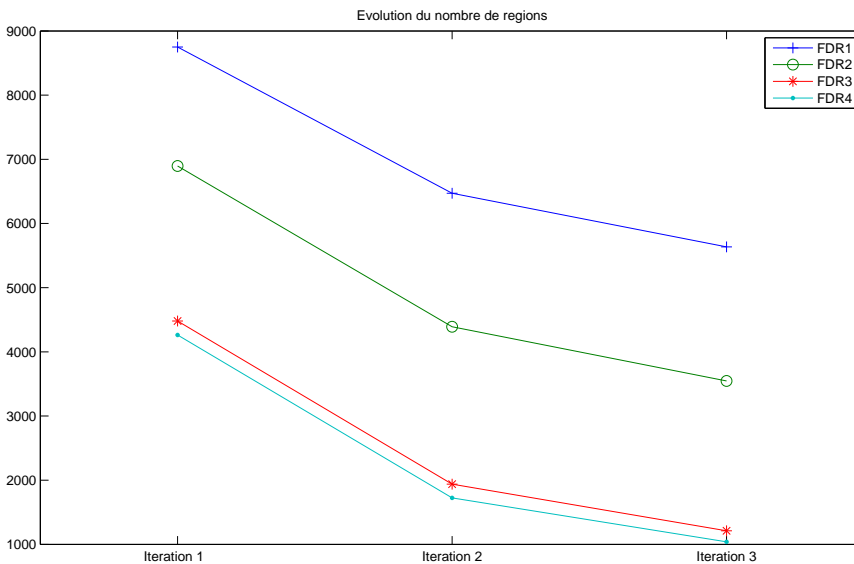


FIG. 4.17 – Étude de la sensibilité à l'hyperparamètre (FDR) : évolution du nombre de régions à travers les trois premières itérations sur les jeux de données FDR1 à 4

La Figure 4.17 représente l'évolution du nombre de régions produites au sortir des trois premières itérations, et pour chacun des quatre FDR sélectionnés. On observe que l'utilisation de petites valeurs de FDR conduit, comme attendu, à l'apparition de très nombreuses régions. Cependant, il est à remarquer que l'évolution au cours des itérations est, quel que soit le FDR, très similaire. De plus, pour ce sujet, il apparaît dans tous les cas de figure, que la quatrième itération n'est pas pertinente, les parcelles d'intérêt devenant trop grandes. Afin d'évaluer l'impact du choix du FDR sur les régions obtenues, nous avons mené une nouvelle étude d'activation fonctionnelle, similaire aux précédentes (voir Sections 4.3.1 et 4.4)

La Figure 4.18 qui en résulte, présente l'histogramme du nombre de voxels significatifs, pour les trois premières itérations, et pour les quatre valeurs de FDR. Notons tout d'abord, à l'itération 1, que les résultats sont d'autant plus satisfaisants que le FDR est important. Ce résultat est cohérent dans la mesure où les régions produites lors de la première itération sont plus petites avec un petit FDR, si bien que le filtrage du bruit est réduit. Ce comportement est toujours observé à l'itération 2, mais plus à l'itération 3. Les résultats de la troisième itération

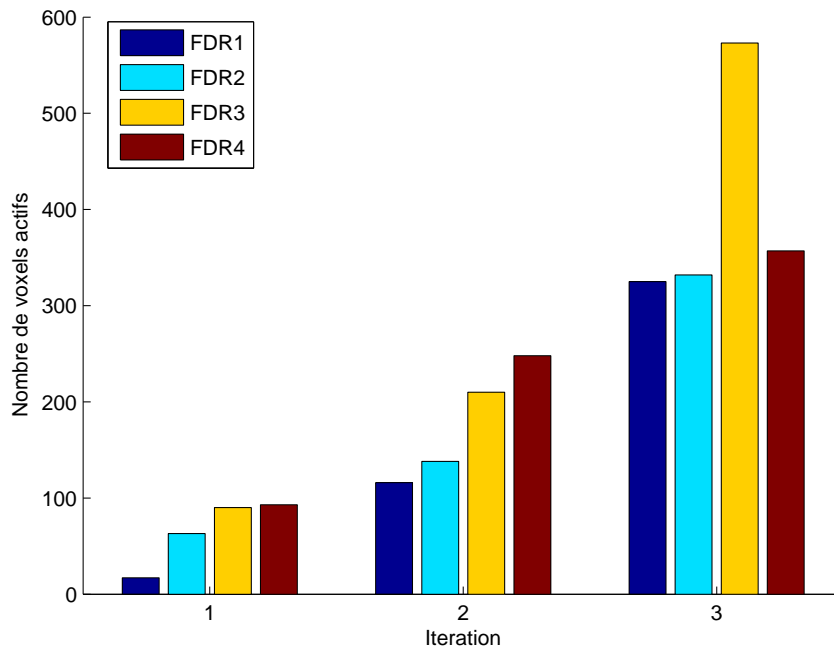


FIG. 4.18 – Histogrammes du nombre de voxels actifs au travers des trois premiers niveaux de parcellisation (IT1, 2 et3) pour les jeux de données FDR1 à 4

souligne la capacité de la méthode à produire des régions de grande taille (au fil des itérations) même à partir de régions initialement très petites.

Il est à noter que le jeu FDR3 présente un nombre bien plus élevé de voxels actifs pour le troisième niveau. Cependant, seules des études complémentaires sur plusieurs autres sujets peuvent indiquer si ce comportement est systématiquement observé chez les autres sujets, et aucune caractéristique de notre méthode ne conduit à s’y attendre. De plus, il est à noter que l’effectif des voxels qui dépasse un seuil est une mesure relativement instable étant donné qu’il peut exister un nombre important de voxels présentant des valeurs élevées de  $z$ -score mais déclarés non-significatifs par l’utilisation d’un seuil arbitraire.

Par ailleurs, il est intéressant de remarquer qu’aucune région significative ( $z$ -score  $> 3$ ) n’est détectée au-delà du troisième niveau : les régions obtenues au-delà de ce niveau deviennent trop grandes et présentent donc un signal moyen “atténué” par des signaux moins actifs. La procédure d’agrégation de régions (à partir du filtrage basé-région) produit donc des régions d’homogénéité relativement faible (pas de signaux actifs) en quelques itérations. On notera que ce comportement n’est pas systématiquement observé chez les autres sujets, certains sujets des études précédentes

présentant toujours des régions actives au niveau 4. Ici encore, aucune caractéristique de notre méthode ne conduit à attendre que le niveau présentant le plus de voxels significatifs soit le même pour l'ensemble des sujets.

Pour conclure, il apparaît évident que le choix du FDR impacte directement la détection de régions actives. Cependant, il est à souligner que, pour une large gamme de valeurs de FDR, on retrouve les régions attendues.

## 4.6 Conclusion partielle

Les méthodes d'analyse de la connectivité fonctionnelle recherchent des interactions entre régions. Les méthodes de parcellisation qui définissent ces régions imposent de choisir, avec des contraintes plus ou moins fortes, soit leur taille soit leur nombre. Cependant, ce choix ne rend compte ni de la variabilité réelle des régions au sein du cortex cérébral ni de leur organisation hiérarchique. C'est dans ce cadre que nous avons présenté une méthode originale de parcellisation fonctionnelle du cortex cérébral. Son principal avantage est de produire différents niveaux de parcellisation rendant inutile le compromis taille-homogénéité imposé par les méthodes actuelles. Nous avons ainsi pu observer que l'approche proposée permet de détecter de nombreuses régions de taille réduite dans les premiers niveaux puis de taille de plus en plus importante au fil des itérations. La variabilité de la taille des régions obtenues met alors en valeur notre approche dont l'un des objectifs était de s'affranchir d'*a priori* sur la taille des régions.

Nous avons également clairement mis en évidence les avantages de l'approche multi-niveaux par rapport au filtrage spatial gaussien communément utilisé. Ce dernier présente l'inconvénient majeur de flouter les zones actives, ce qui conduit à des limitations bien connues (non-détection de petites zones, agglomérations de zones actives différentes...), alors que l'approche proposée ne souffre pas de ces limitations. Une mise en correspondance entre les régions fonctionnelles détectées actives et les données anatomiques a aussi permis d'illustrer la bonne adéquation de forme des parcelles produites par notre méthode avec l'architecture sulco-gyrale du sujet considéré.

Finalement, la comparaison avec une approche de croissance de régions a mis en évidence l'intérêt de se fonder sur un critère basé sur l'homogénéité des régions, et non sur leur taille. Notons que l'utilisation d'un filtrage basé région à chaque niveau permet de relâcher l'hypothèse d'homogénéité au cours des niveaux. Enfin, en apprenant des seuils d'homogénéité pour chaque sujet (cf. utilisation du FDR), les parcellisations des différents sujets présentent le même profil de distribution de la taille des régions, et ce sur l'ensemble des niveaux présentés, marquant clairement la consistance de l'approche adaptative proposée.

# 5

## Analyse de la connectivité fonctionnelle cérébrale : éléments de l'état de l'art

**N**OUS présentons dans ce chapitre des éléments d'état de l'art concernant les approches d'analyse de la connectivité fonctionnelle cérébrale à partir de données IRM fonctionnelles. Dans ce cadre, trois grandes familles d'approche ont été proposées. Tout d'abord, des approches exploratoires se basent sur une décomposition du signal par analyse en composantes indépendantes (ACI) ou par analyse en composantes principales (ACP). Les résultats fournis par ces méthodes sont souvent relativement difficiles à analyser. Pour lever cette limitation, des méthodes de segmentation-classification cherchent à définir des classes pour lesquelles le signal IRMf est homogène, chaque classe pouvant être associée à un réseau fonctionnel. Cependant, ces méthodes ne fournissent que des informations partielles sur les réseaux mis en jeu. Une approche plus récente vise donc à identifier les liens significatifs au sein d'un ensemble prédéfini de régions cérébrales, par exemple l'ensemble des régions obtenues par la méthode de parcellisation présentée dans la partie précédente.

Nous présentons successivement ces trois familles d'approches. Cependant, avant de présenter les approches par classification-segmentation et les approches orientées réseaux, lesquelles nécessitent de définir une mesure qui reflète la connectivité, nous présenterons les différentes mesures de connectivité fonctionnelle qui ont été proposées dans la littérature.

## 5.1 Les approches par décomposition des signaux

L'idée générale des approches par décomposition des signaux IRMf est de décomposer les données IRMf sous forme de différentes composantes, à partir desquelles il est possible d'estimer les réseaux de connectivité fonctionnelle. L'Analyse en Composantes Principales (ACP) décompose l'ensemble des signaux IRMf comme une somme pondérée de composantes spatiales orthogonales, alors que dans le cas de l'Analyse en Composantes Indépendantes (ACI), les composantes spatiales ne sont plus orthogonales mais indépendantes. Par la suite, nous notons  $\mathbf{X}$  la matrice de taille  $N \times T$  qui représente les données IRMf ( $N$  correspond au nombre de voxels et  $T$  au nombre d'échantillons du signal IRMf). Ainsi, chaque colonne de  $\mathbf{X}$  représente une image et chaque ligne un signal IRMf.

### 5.1.1 Analyse en Composantes Principales

L'analyse en composantes principales est basée sur la décomposition en valeurs singulières (singular value decomposition (SVD)), qui vise à créer un nouvel espace de données de dimension plus faible que celle du jeu de données originelles. Cet espace est déterminé de manière à expliquer le maximum de la variance des données de départ. Un centrage des données  $\mathbf{X}$  est au préalable effectué de manière à ce que la somme de chaque colonne soit nulle. On a alors :

$$\mathbf{X} = \mathbf{U}\mathbf{\Lambda}\mathbf{V}^T \quad (5.1)$$

où  $\mathbf{U}$  et  $\mathbf{V}$  sont des matrices orthonormales de taille  $N \times N$  et  $T \times T$  respectivement et  $\mathbf{\Lambda}$  est une matrice diagonale de taille  $N \times T$ . Chaque vecteur colonne de  $\mathbf{V}$  représente un parcours temporel ( $\mathbf{V} = [\mathbf{V}_1, \mathbf{V}_2, \dots, \mathbf{V}_T]$ ) alors que chaque vecteur colonne de  $\mathbf{U}$  ( $\mathbf{U} = [\mathbf{U}_1, \mathbf{U}_2, \dots, \mathbf{U}_N]$ ) représente une image. A chaque couple ou effet  $\{\mathbf{U}_i, \mathbf{V}_i\}_{i \in [1, \min(N, T)]}$  est associée la valeur propre  $\lambda_i = \Lambda(i, i)$  correspondant à la contribution de l'effet à la variance des données. Les données sont donc décomposées en une somme de différents effets ordonnés par les valeurs propres. Une fois les données réduites, ces dernières sont directement laissées à l'interprétation du spécialiste. Chaque vecteur colonne de  $\mathbf{U}$  représente une image qui peut être considérée comme un réseau fonctionnel. L'ACP a tout d'abord été utilisée pour l'analyse de données TEP [58], mais elle est appliquée presque aussitôt aux données IRMf dans [59].

L'analyse en composante principale est majoritairement associée à l'étude de la connectivité fonctionnelle. Aussi, il faut noter que cette même technique a été utilisée pour l'étude de la connectivité effective. Dans ce cadre, la décomposition ne se fait pas directement sur les données. De plus, puisque l'ACP est linéaire, elle permet de modéliser des interactions linéaires entre régions [60]. Enfin, un certain nombre d'études étendent le concept de ces analyses à des familles d'ACP non-linéaires [61, 62] pour modéliser une interaction non-linéaire (du second ordre) entre les différentes aires.



### 5.1.2 Analyse en Composantes Indépendantes

L'analyse en composantes indépendantes (ACI) est une approche exploratoire qui cherche à décomposer les données IRMf en composantes indépendantes, soit spatialement soit temporellement. En pratique, l'indépendance spatiale est utilisée dans la mesure où le nombre de voxels dans une image est beaucoup plus important que le nombre  $T$  d'images de la séquence à analyser, rendant ainsi l'estimation de l'indépendance plus robuste. L'objectif est alors d'estimer  $K$  images indépendantes ou  $K$  sources ( $K < T$ ), chaque image IRMf pouvant alors être décrite comme une combinaison linéaire des  $K$  sources à laquelle se rajoute un terme d'erreur. Si  $\mathbf{X}$  dénote les données IRMf (matrice de taille  $N \times T$ ), on obtient alors :

$$\mathbf{X}^T = \mathbf{M}\mathbf{S} + \mathbf{E} \quad (5.2)$$

où  $\mathbf{M}$ ,  $\mathbf{S}$  et  $\mathbf{E}$  sont des matrices de taille  $T \times K$ ,  $K \times N$  et  $T \times N$ . Différents critères d'indépendance ont été testés et comparés pour l'estimation de la matrice  $\mathbf{M}$  et  $\mathbf{S}$  dans le cadre des données IRMf [63]. La matrice  $\mathbf{S}$  représente un ensemble d'images, chaque image ou source étant associée à un effet présent dans les données. Un effet peut être relié à une composante de bruit (mouvement, bruits physiologiques) ou à un réseau de connectivité fonctionnelle. L'interprétation des résultats, à savoir la séparation des effets d'intérêt de ceux associés au bruit est souvent effectuée de manière manuelle par le spécialiste même si des traitements sont proposés [64].

L'approche ACI est largement utilisée pour l'étude de l'état de repos ([65] par exemple). D'ailleurs, notre approche, qui sera validée avec des données sur l'état de repos, sera comparée avec l'ACI. L'approche ACI a aussi été étendue aux études d'activation [66], et au débruitage de données IRMf [67]. Le débruitage revient à supprimer les composantes de non-intérêt. Notons que nous utilisons également une approche de type ACI pour filtrer les composantes de non-intérêt dans le cadre de nos travaux.

Les cartes de connectivité fournies par l'ACI sont des cartes non segmentées. Elles sont ainsi bien adaptées aux études de second niveau, c'est-à-dire aux études de groupe, dans la mesure où il est possible d'utiliser directement les approches définies pour les cartes d'activation. Ces études de groupe ont deux objectifs. Le premier est de déterminer un ou plusieurs réseaux de connectivité fonctionnelle que l'on retrouve de manière reproductible pour une population [15, 16, 68, 69]. Le second est de comparer deux populations, ce qui permet de caractériser certaines pathologies comme la schizophrénie [21].

## 5.2 Mesures de la connectivité fonctionnelle

La principale limitation des approches basées sur l'ACI ou l'ACP concerne l'analyse des résultats. Cette dernière est faite de manière manuelle à partir d'un nombre important d'images

non seuillées, un réseau fonctionnel pouvant potentiellement se retrouver parfois sur plusieurs images. Dans ce contexte, d'autres méthodes permettant de détecter les réseaux fonctionnels ont été proposées. Toutes nécessitent la définition d'une mesure de la connectivité fonctionnelle. Cette section est dédiée à une présentation de ces différentes mesures, avec la corrélation pour mesure pivot.

### 5.2.1 La corrélation

Comme les approches de connectivité fonctionnelle étudient les corrélations temporelles entre des événements neurophysiologiques spatialement distants, il n'est pas étonnant de noter que la corrélation entre deux signaux IRMf est la mesure la plus couramment utilisée pour définir la connectivité fonctionnelle, comme dans [70] par exemple. Elle mesure la relation linéaire (et au premier ordre) de type  $a.Y(t) = r.X(t) + b$ , où  $r$  est le coefficient de corrélation entre deux séries temporelles  $X(t) = [X(1), \dots, X(T)]$  et  $Y(t) = [Y(1), \dots, Y(T)]$  :

$$r = \frac{E [(X(t) - \mu_x) \times (Y(t) - \mu_y)]}{\sigma_X \sigma_Y}, \quad (5.3)$$

où  $E$  est l'opérateur espérance,  $\mu_X$  et  $\sigma_X$  la moyenne et l'écart-Type de la v.a.  $X(t)$ . La corrélation entre deux séries temporelles  $X(t)$  et  $Y(t)$  peut varier entre -1 ( $Y(t) = \alpha X(t) + cte, \alpha < 0$ ) et 1 ( $Y(t) = \alpha X(t) + cte, \alpha > 0$ ).

### 5.2.2 Limitations de la corrélation et solutions associées

La corrélation fonctionnelle possède quatre limitations majeures. Tout d'abord, la corrélation permet uniquement de mesurer une relation linéaire entre les signaux. Ainsi, même si les signaux  $y_1(t) = t^2$  et  $y_2(t) = |t|$  varient d'une manière « similaire » (les signaux  $y_1$  et  $y_2$  sont croissants et décroissants sur les mêmes intervalles), leur corrélation peut être très faible si elle est calculée sur des intervalles de grande taille. Cela signifie que cette mesure permet uniquement de « détecter » les régions qui covarient linéairement. Pour résoudre ce problème, [71] propose d'utiliser la corrélation de Spearman. Elle est estimée en se fondant sur les rangs des valeurs prises par les deux séries temporelles.

Ensuite, une forte corrélation entre deux signaux IRMf n'implique pas forcément une activité neuronale similaire. Ceci est par exemple le cas lorsque les composantes de non-intérêt (bruits physiologiques par exemple) sont fortement corrélées. Pour résoudre ce problème, l'analyse de la corrélation doit être effectuée sur une bande de fréquence pertinente, à savoir une bande de fréquence qui est représentative de la réponse hémodynamique que l'on sait en relation avec l'activité neuronale. Il est courant d'utiliser la fenêtre de fréquence  $[0.01Hz, 0.8Hz]$ . Plus précisément, il apparaît que des aires homologues (entre les deux hémisphères) et que des aires

éloignées d'un même hémisphère sont principalement connectées à des fréquences faibles, alors que des aires proches sont reliées à des fréquences plus importantes [72]. Différentes stratégies peuvent alors être mises en place pour analyser les signaux sur une fenêtre spectrale donnée. La première consiste à utiliser un filtrage fréquentiel des signaux d'intérêt ([70] par exemple). Une seconde solution est de se baser sur une approche fréquentielle. Ainsi, certains travaux se basent sur la cohérence spectrale des signaux [73, 74]. Elle est calculée, à un facteur de normalisation près, comme étant le module de la transformée de Fourier de la covariance des signaux. Ainsi, par définition, elle prend en compte tous les retards possibles entre les deux signaux sous analyse. Comme la cohérence spectrale est une fonction de la fréquence, une cohérence moyenne peut être calculée sur la bande d'intérêt. Une dernière solution est d'utiliser une transformée en ondelettes et de se baser sur la corrélation entre les coefficients de l'ondelette, le choix des fréquences des ondelettes permettant de définir la fenêtre spectrale [75].

Une troisième limitation de la corrélation est qu'elle est sensible à la forme de la réponse hémodynamique qui peut varier au travers de différentes régions, conduisant ainsi à réduire artificiellement le coefficient de corrélation. Ainsi, par exemple, si deux régions ont une activité neuronale similaire mais des réponses hémodynamiques très différentes, la corrélation entre les deux signaux IRMf ne reflétera pas véritablement l'activité neuronale sous-jacente. Cette variabilité de la réponse hémodynamique n'est pas un véritable problème pour les paradigmes en bloc, mais elle peut le devenir pour les paradigmes événementiels. Il s'avère que les approches basées sur la cohérence sont beaucoup moins sensibles à ce phénomène [73].

Une dernière limitation de la corrélation est qu'elle permet de capturer uniquement la « ressemblance » entre deux signaux IRMf. Ainsi, si un stimulus auditif et visuel est présenté au même instant lors du paradigme, la corrélation des signaux associés au cortex primaire visuel et auditif sera importante. Cependant, cette corrélation n'est pas le résultat d'un réel « couplage fonctionnel » entre les deux régions, mais elle tire son origine dans un stimulus extérieur (cet exemple est tiré de [73]). Pour résoudre ce problème, [73] propose de se baser sur une mesure de cohérence partielle. Cette dernière estime la cohérence qui existe entre deux signaux, sans prendre en compte celle induite par un troisième signal qui correspond dans ce cas au paradigme d'activation. Ainsi, la cohérence partielle permet de déterminer si la relation qui existe entre deux processus  $X(t)$  et  $Y(t)$  est uniquement due à la conséquence d'une entrée commune (le paradigme), ou s'il existe réellement une « association » entre  $X(t)$  et  $Y(t)$ . Notons également qu'il existe une mesure de corrélation partielle [76], mais elle a été utilisée à notre connaissance uniquement pour l'étude de la connectivité effective. Il s'agit dans ce cas d'estimer si la corrélation existante entre deux régions est due ou non à une troisième région. Il s'agit ainsi de comprendre l'interaction qui existe entre les différentes régions (connectivité effective).

### 5.3 Les approches par classification-segmentation

Les méthodes de classification-segmentation cherchent à estimer les régions qui possèdent un décours temporel « similaire ». Certaines méthodes de classification-segmentation [77, 78] font l'hypothèse que le signal IRMf est la somme pondérée de plusieurs composantes temporelles. Il s'agit donc à la fois d'estimer les composantes temporelles et de segmenter la carte de l'effet de chaque composante temporelle pour obtenir les réseaux. Les composantes temporelles et les réseaux sont estimés dans [77] en se basant sur l'algorithme EM. Dans l'approche développée dans [78], les composantes temporelles sont estimées à partir de différentes régions graines, et un modèle de Potts sur l'image des réseaux permet de régulariser la solution.

D'autres méthodes de classification ne considèrent plus que le signal IRMf est une somme pondérée de composantes temporelles. Notons tout de même que, dans ce cas, il est très courant d'utiliser en prétraitement, des approches permettant de réduire au maximum le niveau de bruit au travers d'une approche telle que l'ACI par exemple. On peut citer les travaux de Cordes et al [47], qui ont utilisé une approche de classification hiérarchique de type *single link*. Les distances entre voxels (cluster de taille 1) sont basées sur le coefficient de corrélation pour des plages de fréquences inférieures à 0.1 Hz. Le seuillage de l'arbre de liaison est enfin défini à partir d'un critère empirique d'inconsistance. Notons ici que notre approche de parcellisation est basée sur une approche de classification hiérarchique. Le principe de notre approche est donc similaire à l'approche de [47], mais il existe des différences fondamentales, la principale étant que notre objectif était de parcelliser le cerveau. Ainsi, les clusters associés à l'arbre de liaison doivent donc, dans notre cas, correspondre à des régions connexes, ce qui n'est pas le cas de [47].

On peut également citer l'utilisation des réplicateurs dynamiques [71], qui représentent un modèle d'évolution biologique. Partant d'une matrice de similarité (qui mesure la connectivité fonctionnelle entre chaque pixel), l'algorithme détermine itérativement l'ensemble de voxels les plus fortement connectés : les voxels appartenant à la première classe sont retirés de l'ensemble de départ et le même algorithme est utilisé pour déterminer une seconde classe, etc. . .

### 5.4 Les approches orientées réseaux

Les approches citées jusqu'à maintenant fournissent des réseaux fonctionnels qui sont représentés sous forme d'images. Ces méthodes ne fournissent donc que des informations partielles sur les réseaux mis en jeu. Les approches présentées ci-après visent à représenter un réseau fonctionnel comme un graphe non-dirigé partiellement connecté. Chaque réseau est représenté par un couple  $G = (V, E)$  où  $V$  est un ensemble de *nœuds* (de régions) et  $E$  un ensemble de *liens* (ou arêtes). Il existe un lien entre deux régions du réseau si ces dernières ont un signal IRMf « similaire ».

### 5.4.1 Principe

Les méthodes présentées ci-après se basent, pour la plupart, sur une parcellisation préalable du cerveau, un unique signal étant représentatif de la parcelle (le signal moyen est en général utilisé). Notons tout de même que certaines méthodes [79,80] ne nécessitent pas de parcellisation. Dans ce cas, une région peut être considérée comme un unique voxel. Ainsi, sans perdre en généralité, on peut dire que les approches orientées réseaux se basent sur les étapes suivantes :

- (i) Une mesure de similarité représentative de la connectivité fonctionnelle est calculée entre toutes les paires de régions. Ces mesures de similarité (ou éventuellement les  $p$ -valeurs qui leur sont associées) sont regroupées dans une matrice symétrique  $M = \{m_{i,j}\}_{1 \leq i,j \leq N}$  où  $m_{i,j}$  est la mesure de connectivité ou la  $p$ -valeur qui est associée au couple de régions  $i$  et  $j$ .
- (ii) La matrice  $M$  est *seuillée* pour ne garder que l'ensemble des liens significatifs. Cet ensemble définit un graphe  $G = (U, V)$ , où  $U$  représente les régions et où  $V$  représente les liens significatifs entre les régions. Plusieurs réseaux fonctionnels peuvent bien évidemment être estimés à partir de  $G$ . Ils sont en effet considérés comme étant des sous-graphes de  $G$ . On peut envisager deux possibilités [79]. La plus courante consiste à dire qu'un réseau fonctionnel est associé à une composante connexe de  $G$  (étant donné deux nœuds du réseau fonctionnel, il existe nécessairement au sein du réseau un chemin reliant ces deux nœuds). Il est également possible de définir le réseau fonctionnel comme les réseaux entièrement connectés de  $G$  (chaque nœud du réseau fonctionnel est dans ce cas relié à tous les nœuds du réseau fonctionnel).

A partir de ce type d'approches, différentes études ont cherché à estimer les propriétés des réseaux détectés (dans ce cas, on considère bien évidemment que le réseau fonctionnel n'est pas contraint à être fortement connecté). Pour différents types de réseaux de connectivité fonctionnelle, [80] montre que le nombre de connections associé à un nœud suit une loi en puissance (réseau sans échelle ou *scale-free network*). Cela signifie que certaines régions en nombre relativement faible jouent un rôle prépondérant car elles sont reliées à un nombre très important de régions. [80] montre également que la taille du plus court chemin permettant de relier deux nœuds du réseau est faible (réseau en petit monde ou *small world network*), et que le coefficient de densité du réseau (*clustering coefficient*) est important. Des résultats similaires sont obtenus pour le réseau de repos [75, 81], mais également pour des réseaux anatomiques [82, 83] (les réseaux anatomiques sont obtenus, soit grâce à l'imagerie de diffusion [82], soit en se fondant sur des mesures de largeur corticale à partir d'images anatomiques de pondération  $T1$  [83]). Notons finalement que de nombreuses études associent des propriétés particulières des réseaux à des pathologies (cas du réseau de repos et de l'épilepsie [84]).

### 5.4.2 Questions soulevées

Les approches orientées réseaux soulèvent deux questions majeures. La première question concerne l'influence de la méthode de parcellisation sur les résultats. En particulier, [85] a montré que les propriétés du réseau de repos (réseau sans échelle typique en petit monde) sont conservées pour un large choix de parcellisations différentes (en termes du nombre de régions totales). Cependant, les quantités estimées (la taille du plus court chemin permettant de relier deux nœuds, la densité du réseau. . .) varient de manière très importante suivant la parcellisation utilisée. Les conclusions sur l'influence de la méthode de parcellisation sont enfin similaires pour le cas des réseaux anatomiques [82].

Une seconde question concerne la confiance que l'on peut accorder à la détection d'un réseau. La méthode traditionnelle consiste à estimer la distribution de la mesure de connectivité fonctionnelle sous l'hypothèse  $\mathcal{H}_0$  d'absence de connectivité fonctionnelle entre deux régions. Cette distribution est généralement apprise à partir des données sous l'hypothèse que la plupart des mesures estimées sont représentatives de  $\mathcal{H}_0$ . Notons que la distribution de cette mesure peut dépendre de la distance entre le couple de régions considéré [44]. Il est ensuite possible d'associer à chaque mesure de connectivité fonctionnelle une p-valeur. Si l'on note  $f$  la distribution sous  $\mathcal{H}_0$  de la mesure  $M$ , et si cette mesure est grande sous l'hypothèse de connectivité fonctionnelle, alors la p-valeur  $p$  associée à une mesure particulière  $m$  est donnée par :

$$p = \int_m^{+\infty} f(x)dx. \quad (5.4)$$

La p-valeur associée à la mesure  $m$  correspond ainsi à la probabilité, sous  $\mathcal{H}_0$  d'observer une valeur au moins égale à  $m$  (on rappelle que  $m$  est supposé grand en cas de connectivité fonctionnelle). La matrice des mesures de similarité peut donc être facilement convertie en une matrice de p-valeurs. En seuillant cette matrice avec un seuil  $\alpha$ , l'espérance du nombre de fausses alarmes (nombre de liens déclarés significatifs à tort), sous  $\mathcal{H}_0$ , et sous l'hypothèse d'indépendance des tests, est égale à  $\frac{\alpha \cdot N \cdot (N-1)}{2}$ , à savoir le nombre de tests réalisés multiplié par le seuil  $\alpha$ . Il s'agit du problème de comparaison multiple. La solution la plus courante consiste alors à utiliser la correction de Bonferroni. Cela revient à utiliser un seuil de  $\frac{2\alpha}{N \cdot (N-1)}$  ( $\alpha$  divisé par le nombre de tests) pour chaque test, de manière à ce que l'espérance du nombre de fausses alarmes soit de  $\alpha$ . Plus  $N$  est grand, plus le seuil devient petit, augmentant ainsi le risque de non détection des liens d'intérêt. Dans le but d'obtenir une approche moins conservatrice, [86] propose une approche basée sur la théorie des champs aléatoires. Il s'agit d'estimer, sous l'hypothèse  $\mathcal{H}_0$ , la distribution de la corrélation maximale que l'on peut observer, ainsi que la distribution de la taille d'une composante connexe qui dépasse un certain seuil. Notons tout de même que cette approche est adaptée au cas où aucune parcellisation n'a été effectuée.

### 5.4.3 Approches similaires

Les approches présentées ci-avant peuvent être considérées comme une généralisation des approches par région d'intérêt. La première approche proposant d'explorer l'activité de l'ensemble du cortex cérébral en regard de celle d'une région d'intérêt est l'étude proposée en 1995 par Biswal [70] sur l'état de repos. Dans cette étude, la région cible est située dans l'aire motrice M1, et la mesure de similarité utilisée est l'inter-corrélation. Les corrélations sont alors cherchées entre le signal IRMf associé à une région d'intérêt et les autres signaux IRMf. Ainsi, il s'agit d'une approche similaire des approches par réseau à la différence que l'ensemble de la matrice  $M$  n'est pas estimée. Seuls les liens associés à la région d'intérêt sont considérés. Après les travaux de [70], de nombreuses études ont proposé des analyses similaires en faisant varier les régions cibles : amygdale, cortex pré-frontal et scissure calcarine [87], ou les aires sensorimotrices, de Broca ou de l'audition [88, 89], ou encore les centres de l'attention [90]. On peut également citer des travaux similaires qui se rapportent à l'étude de la connectivité dans le cadre de certaines maladies, comme par exemple la sclérose en plaques [91]. Notons finalement que ces approches fournissent des cartes de connectivité qui peuvent, en quelque sorte, se rapprocher des études par ACI et des études par ACP si ces dernières ne sont pas seuillées.

Pour finir, nous pouvons également citer la méthode développée dans [74]. Cette approche se base également sur la matrice de connectivité. Cependant, au lieu de seuiller cette dernière, une étape de réduction de dimension est effectuée sur la matrice de connectivité. Ensuite, une classification dans l'espace réduit est utilisée (approche par mélange de gaussiennes), à partir de laquelle les réseaux peuvent facilement être déduits.

## 5.5 Conclusion partielle

Comme nous venons de le voir, il existe de nombreuses méthodes permettant d'analyser la connectivité fonctionnelle cérébrale à partir de la modalité IRMf. Ces méthodes peuvent être classées en trois grandes familles.

Les approches par décomposition des signaux, telles que l'ACP ou l'ACI, fournissent des résultats très intéressants mais nécessitent une analyse visuelle des résultats. Les études par ACI sont de loin les plus courantes. L'approche par ACI est en particulier très utilisée pour l'étude des réseaux de repos. Cependant elle a pour point faible qu'il est parfois difficile d'associer de manière objective une composante ACI à un réseau fonctionnel, ce dernier pouvant contenir plusieurs composantes indépendantes à la fois. Enfin, les approches par ACI, même si largement répandues dans l'étude des réseaux de repos, restent peu adaptées à l'étude d'autres réseaux fonctionnels pour lesquels un paradigme de stimulation est nécessaire.

Les approches par classification-segmentation sont d'une utilisation plutôt rare. Quant aux approches orientées réseaux, elles présentent l'avantage de fournir des informations riches sur

les réseaux détectés. Par exemple, de nombreuses études indiquent que les réseaux fonctionnels sont des réseaux sans échelle typique en petit monde.

Au final, il est intéressant de noter que la plupart des approches de connectivité fonctionnelle nécessitent d'effectuer de nombreux choix. Ils peuvent concerner la mesure de connectivité à utiliser ainsi que de nombreux prétraitements à réaliser (recalage, filtrage fréquentiel et parcellisation si nécessaire). De plus, l'ACI nécessite de définir le nombre de sources, et l'analyse des résultats reste visuelle. A cela s'ajoute également une grande variabilité des données à traiter : certaines données IRMf ne sont associées à aucun paradigme (étude des réseaux de repos), ou à un paradigme événementiel ou en bloc. Dans ces conditions, on comprend aisément qu'il est actuellement difficile de pouvoir comparer entre elles, de manière objective, toutes ces approches.



# 6

## Une nouvelle approche pour l'analyse des réseaux de connectivité fonctionnelle cérébrale

**C**E CHAPITRE présente deux contributions en matière de détection des réseaux de connectivité fonctionnelle cérébrale. Ces contributions sont présentées dans le même chapitre car elles forment une suite logique rendant leur présentation difficilement séparable. La première contribution, développée dans les sections 6.2 à 6.3, vise à détecter des réseaux de connectivité chez un sujet donné. L'approche proposée s'appuie sur la méthode de parcellisation multi-niveaux de données IRM fonctionnelles, introduite au Chapitre 3. La seconde contribution, présentée en section 6.4, est orientée étude de groupe. Elle vise à classifier les réseaux cérébraux détectés dans une population de sujets par l'approche précédente, pour en déterminer les réseaux de connectivité les plus partagés au sein de cette population.

### 6.1 Motivations - Principes généraux

Comme il a été montré dans les éléments de l'état de l'art du chapitre précédent, les méthodes qui cherchent à estimer des réseaux de connectivité fonctionnelle à partir d'un ensemble de régions se basent sur (*i*) le calcul d'une mesure de similarité pour chaque couple de régions

avec éventuellement sa traduction en  $p$ -valeur, et sur (ii) le choix d'un seuil au-delà duquel le lien entre deux régions est considéré comme significatif. Les réseaux sont alors extraits à partir des liens significatifs.

Une première différence avec ces méthodes réside dans le choix que nous avons fait de parcelliser préalablement les données IRM fonctionnelles d'un sujet en multiples niveaux<sup>1</sup>. Comme le montre la Figure 6.1(a), les régions à analyser sont disjointes dans le cas standard : un voxel appartient alors à une et une seule région. Dans notre cas (Figure 6.1(b)), les parcelles sont issues de plusieurs niveaux de parcellisation. Elles ne sont donc plus forcément disjointes, et peuvent être incluses les unes dans les autres. Un voxel peut alors appartenir à plusieurs régions, par exemple à une région très homogène, mais également à des régions de taille plus importante, moins homogènes. Ce choix nous conduit à une problématique d'analyse plus complexe que dans le cas « standard ». Prendre en compte uniquement les liens fonctionnels entre régions tout en négligeant leurs éventuelles relations d'inclusion peut conduire *de facto* à une estimation erronée des réseaux, et en particulier à une estimation erronée de leur taille en nombre de régions participantes. On propose alors, au sein de la méthodologie générale, de prendre en compte cette spécificité. Elle intervient au niveau de deux étapes. La première est décrite au paragraphe 6.2.1. Il s'agit de distinguer, parmi l'ensemble des liens entre régions, ceux dont la mesure de connectivité viendrait fausser l'estimation de la distribution de la connectivité sous l'hypothèse nulle. La seconde étape est décrite au paragraphe 6.3.1. Il s'agit de prendre en compte les relations d'inclusion entre les régions pour extraire les réseaux à partir des liens significatifs.

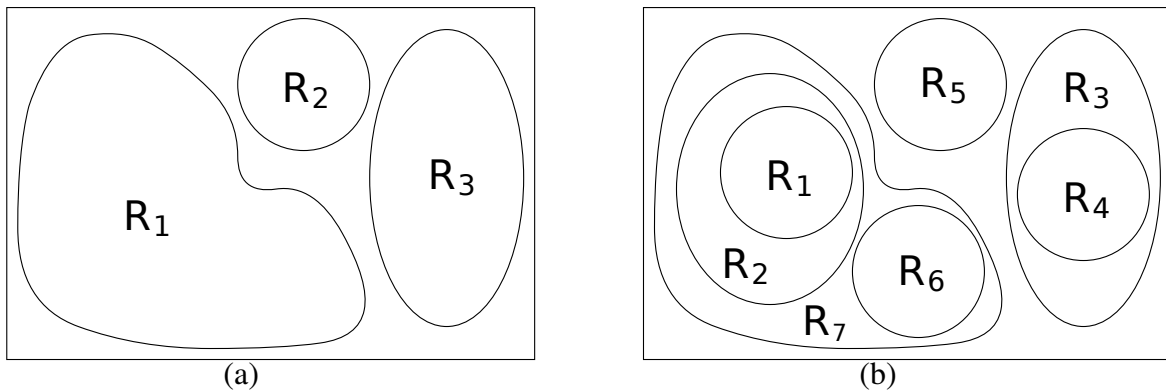


FIG. 6.1 – Schémas de parcellisation dans (a) le cas « standard » (les régions sont disjointes), et dans (b) le cas multi-niveaux (certaines régions peuvent être incluses les unes dans les autres).

<sup>1</sup>Ce choix, motivé au Chapitre 3, Section 3.1, est basé sur la volonté de s'affranchir du compromis taille-homogénéité. Rappelons que les méthodes de parcellisation vues au Chapitre 2 effectuent ce compromis par un choix arbitraire ou empirique du nombre de régions ou bien de la taille de ces dernières.

Une seconde originalité de l'approche proposée réside dans la solution apportée au problème des comparaisons multiples. Dans ce cadre, nous rappelons simplement que la correction de Bonferroni est largement utilisée. Cependant, elle s'avère beaucoup trop conservatrice<sup>2</sup>. Si l'on considère  $N=100$  régions, le nombre de liens à tester est  $K = \frac{N \cdot (N-1)}{2} = 4950$ . Conformément au principe de correction de Bonferroni, en se basant sur une  $p$ -valeur corrigée de 0.1, chaque test devra alors être réalisé en utilisant une  $p$ -valeur égale à  $0.1/4950$ , soit approximativement  $2.10^{-5}$ . Cette  $p$ -valeur est si faible qu'il y a alors un véritable risque de ne pas détecter les liens qui devraient l'être. Ce risque de non-détection est d'autant plus important que le nombre de régions augmente. Notons également que ce problème est crucial dans le cadre d'une parcellisation multi-niveaux, puisque le nombre de liens à tester peut vite devenir très important.

La solution que nous apportons à ce problème n'est plus de baser l'inférence des réseaux sur leurs liens considérés isolément, mais de la baser sur les réseaux considérés dans leur entier. Cette nouvelle technique de détection de réseaux de connectivité nous conduit à introduire une nouvelle statistique de décision représentative de la taille maximale des réseaux extraits avec le seuil  $t$  pouvant être produits par le hasard, c'est à dire sous l'hypothèse nulle  $\mathcal{H}_0$  d'absence de connectivité fonctionnelle. Cette statistique ne se substitue en aucun cas à celle de la mesure de connectivité sous l'hypothèse nulle. Elle vient en complément pour déterminer si les réseaux détectés pour tel et tel seuil comparé à la distribution des statistiques sous  $\mathcal{H}_0$ , sont significatifs ou pas eu égard à leur taille par rapport à ce que le hasard aurait pu produire. En résumé, l'approche standard déclare un réseau significatif quand tous ses liens le sont. De manière à obtenir une approche moins conservatrice, nous fondons notre approche sur la statistique de la taille maximale des réseaux (étant donné un seuil de détection pour les liens). Ainsi, c'est le réseau lui-même qui est déclaré significatif, et non plus ses liens. On peut alors simplement dire qu'il est relativement rare (en termes de  $p$ -valeur) que le hasard produise des réseaux de taille si importante.

Notons finalement que le choix du seuil permettant de détecter les réseaux est primordial. Le choix d'un seuil faible en termes de  $p$ -valeur permettra de détecter des réseaux de petite taille mais avec des liens très significatifs. Au contraire, un seuil plus élevé permettra de détecter des réseaux de taille plus importante mais avec des liens moins significatifs. Dans ce contexte, nous avons développé une approche de détection des réseaux fonctionnels cérébraux permettant d'utiliser plusieurs seuils. Nous présentons cette approche sous la forme d'un algorithme (voir Algorithme 2).

L'algorithme nécessite trois types de paramètres d'entrée. Tout d'abord, il est nécessaire de fixer une  $p$ -valeur corrigée  $p$  qui représente schématiquement un seuil de détection. Plus  $p$  est grand, plus le nombre de réseaux fonctionnels détectés sera important. Ensuite, un ensemble de seuils  $\{t_1, t_2, \dots, t_L\}$  doit être fixé. Ces derniers sont utilisés pour seuiller la matrice des  $p$ -

---

<sup>2</sup>La correction de Bonferroni s'avère d'autant plus conservatrice que les tests sont dépendants, ce qui est clairement le cas ici. En effet, si une région  $A$  est fortement liée à deux régions  $B$  et  $C$ , alors  $B$  et  $C$  ont de forte chance d'être liées également.

---

**Algorithme 2** Algorithme de détection des réseaux fonctionnels.

---

Entrée : signaux moyens associés à chaque parcelle, relations de voisinage et d'inclusion pour chaque parcelle,  $p$ -valeur :  $p$ , ensemble de seuils  $\{t_1, t_2, \dots, t_L\}$ .

Sortie : ensemble de réseaux de connectivité

*/\* ETAPE 1 : Calcul de la matrice de  $p$ -valeurs \*/*

Calcul de la distribution  $f_M$  de la mesure de connectivité fonctionnelle (corrélation) sous  $\mathcal{H}_0$

Calcul de la matrice de connectivité

Transformation de la matrice de connectivité en matrice de  $p$ -valeurs (grâce à  $f_M$ )

*/\* ETAPE 2 : Estimation d'un ensemble de tailles  $\{S_1, S_2, \dots, S_L\}$  \*/*

**for**  $i = 1$  à  $L$  **do**

Estimation de la distribution  $f_{t_i}$  de la taille maximale des réseaux obtenus avec le seuil  $t_i$  sous  $\mathcal{H}_0$

Estimation de la taille  $S_i$  (taille minimale à partir de laquelle un réseau obtenu avec le seuil  $t_i$  a une  $p$ -valeur inférieure à  $p$ ).

**end for**

*/\* ETAPE 3 : Détection des réseaux significatifs \*/*

**for**  $i = 1$  à  $L$  **do**

Seuillage de la matrice de  $p$ -valeurs avec le seuil  $t_i$

Détermination de la taille de chaque réseau détecté

Les réseaux dont la taille est plus grande ou égale à  $S_i$  sont déclarés significatifs.

**end for**

---

valeurs. Enfin, il est nécessaire, pour chaque parcelle, de connaître le signal IRMF qui lui est associé. De plus, pour prendre en compte le fait que l'on a une parcellisation multi-niveaux, les relations de voisinage et d'inclusion pour chaque parcelle sont essentielles.

**Etape 1** – Cette étape vise à calculer la matrice de  $p$ -valeurs. Pour cela, il s'agit tout d'abord d'estimer la distribution  $f_M$  de la mesure de connectivité sous l'hypothèse nulle d'absence de connectivité (Section 6.2). En pratique, la mesure de connectivité choisie est le coefficient de corrélation. Comme sa distribution peut présenter une variabilité importante suivant les séquences, elle est directement estimée à partir des données IRMF, sous l'hypothèse que les corrélations mesurées entre deux signaux sont, pour la plupart, représentatives de  $\mathcal{H}_0$ . De plus, pour ne pas biaiser cette estimation, cette étape prend en compte les relations de voisinage et d'inclusion pour

## 6.2. ESTIMATION DE LA DISTRIBUTION DE LA MESURE DE CONNECTIVITÉ SOUS L'HYPOTHÈSE NULLE

filtrer les mesures non représentatives de  $\mathcal{H}_0$ . Une fois la distribution  $f_M$  estimée, le calcul de la matrice de  $p$ -valeurs ne pose pas de problème particulier. Il suffit d'estimer la corrélation entre tous les couples de régions puis d'en déduire pour chaque couple la  $p$ -valeur associée grâce à la distribution  $f_M$ . Notons tout de même que les couples de régions non disjointes ne sont pas considérés : aucune  $p$ -valeur ne leur est associée. Ces couples auront un traitement particulier (section 6.3).

**Étape 2** – Cette étape, décrite à la Section 6.3, concerne la significativité des réseaux. Il s'agit d'estimer un ensemble de tailles  $\{S_1, S_2, \dots, S_L\}$ , où  $S_i$  représente la taille minimale qu'un réseau doit avoir pour que sa  $p$ -valeur soit inférieure à  $p$  sachant qu'il a été obtenu en seuillant une matrice de  $p$ -valeurs avec un seuil égal à  $t_i$ . Cette étape se base sur une approche de Monte-Carlo. L'idée est de générer suivant  $\mathcal{H}_0$  des matrices de  $p$ -valeurs et de les seuiller avec les différents seuils  $\{t_1, t_2, \dots, t_L\}$ . Pour un seuil donné et pour une matrice de  $p$ -valeur simulée, on calcule alors la taille maximale des réseaux détectés. Ainsi, en itérant ce processus, on peut estimer la distribution  $f_{t_i}$  de la taille maximale des réseaux obtenus avec le seuil  $t_i$ . L'estimation de la taille  $S_i$  à partir de la distribution  $f_{t_i}$  devient évidente. Notons finalement que la première étape (estimation de la matrice de  $p$ -valeurs) et que la seconde étape (estimation de l'ensemble des tailles) peuvent être interverties. En effet, la seconde étape n'utilise aucun résultat de la première.

**Étape 3** – Cette dernière étape, de détection des réseaux significatifs, n'est pas présentée ci-après car elle est très simple. Elle consiste simplement à seuiller la matrice de  $p$ -valeurs (celle obtenue lors de la première étape) pour chaque seuil  $t_i$  et à comparer la taille des réseaux détectés avec  $S_i$ . Les réseaux significatifs (ceux qui ont une  $p$ -valeur inférieure à  $p$ ) ont alors par définition une taille supérieure ou égale à  $S_i$ .

## 6.2 Estimation de la distribution de la mesure de connectivité sous l'hypothèse nulle d'absence de connectivité

### 6.2.1 Principe

L'objectif de la première étape est d'estimer une matrice de  $p$ -valeurs qui représente la connectivité fonctionnelle entre chaque couple de régions disjointes. La seule difficulté réside alors dans l'estimation, sous  $\mathcal{H}_0$ , de la distribution de la mesure de connectivité.

Une stratégie courante consiste à faire l'hypothèse qu'il n'existe pas de relation fonctionnelle entre la plupart des régions du cerveau. Cependant, dans le cadre d'une parcellisation multi-niveaux, il est clair que la mesure de connectivité entre deux signaux IRMf associés à des régions

non disjointes ne peut pas être représentative de  $\mathcal{H}_0$ . Les mesures entre régions non disjointes sont donc à écarter pour l'estimation de la distribution. Toujours dans le même cadre, il est possible d'avoir de petites régions homogènes voisines qui peuvent être, par la suite, agglomérées à un niveau supérieur de parcellisation. Ainsi, considérer les mesures associées à des régions voisines semble délicat car elles peuvent correspondre à une même région. Nous avons donc également exclu les mesures impliquant des régions voisines. En résumé, à partir des  $K = \frac{N(N-1)}{2}$  paires de régions possibles ( $N$  correspond au nombre de parcelles), on élimine les liens qui relèvent des deux cas suivants :

- (i) le lien est associé à un couple de régions non disjointes ;
- (ii) le lien est associé à un couple de régions voisines (au sens de la 26-connectivité).

Si les mesures relevant des cas (i) et (ii) sont inadéquates, car non représentatives de  $\mathcal{H}_0$ , notons que d'autres liens posent le même problème. On peut en effet s'attendre à ce que certaines régions soient connectées fonctionnellement, rendant ainsi des mesures non représentatives de  $\mathcal{H}_0$ . Il est donc nécessaire d'utiliser des estimateurs robustes, de manière à limiter l'influence des valeurs aberrantes.

## 6.2.2 Estimation robuste de la distribution des mesures sous $\mathcal{H}_0$

La mesure de connectivité fonctionnelle que nous avons choisie est la corrélation (coefficient de Pearson). Il s'agit, comme on l'a vu dans l'état de l'art, d'une mesure couramment utilisée. De plus, si  $X$  et  $Y$  sont deux variables aléatoires telles que le couple  $(X, Y)$  suit une loi normale bidimensionnelle dénotée  $f_{XY}$ , et si  $\{X_i, Y_i\}_{i=1\dots n}$  sont des échantillons indépendants tirés suivant  $f_{XY}$ , alors la transformée de Fisher de la corrélation entre  $\{X_i\}_{i=1\dots n}$  et  $\{Y_i\}_{i=1\dots n}$  suit une loi « approximativement » normale. Même si ces hypothèses ne sont pas valables dans le cadre des signaux IRMf, la transformée de Fisher est tout de même utilisée [44] dans la mesure où l'on peut observer que cette transformation permet de rendre la distribution « plus gaussienne ». Nous faisons ainsi l'hypothèse [44] que la transformation de Fisher  $F(r)$  de la corrélation  $r$  entre deux signaux IRMf suit, sous  $\mathcal{H}_0$ , une loi normale dénotée  $f_M$ , c'est-à-dire :

$$\mathcal{H}_0 : f_M \sim \mathcal{N}(\mu, \sigma) \quad (6.1)$$

La transformée de Fisher  $z = F(r)$  (R.A. Fisher, 1915) d'une mesure  $r$  est définie par :

$$z = \frac{1}{2} \ln \frac{1+r}{1-r} \quad (6.2)$$

Les paramètres de la distribution  $f_M$ , à savoir la moyenne et l'écart type peuvent finalement être estimés à partir des mesures observées entre paires de régions (après avoir écarté les mesures impliquant des régions non disjointes ou voisines), en utilisant des estimateurs robustes :

$$\mu = \text{med}(\{F(r_i)\}) \quad (6.3)$$

et

$$\sigma = 1.4826 \times \text{med}(|\{F(r_i)\} - \mu|) \quad (6.4)$$

où *med* représente la valeur médiane.

Finalement, après avoir estimé la distribution  $f_M$  du coefficient de corrélation sous  $\mathcal{H}_0$ , le calcul de la matrice des  $p$ -valeurs devient trivial. Pour chaque couple de régions disjointes, la corrélation  $r$  entre les deux signaux IRMf associés est calculée. On en déduit alors la  $p$ -valeur avec la formule :  $p = \int_{F(r)}^{+\infty} f_M(x)dx$ .

## 6.3 Significativité des réseaux détectés

L'objectif de l'étape 2 de l'algorithme de détection des réseaux fonctionnels (voir Algorithme 2) concerne l'estimation d'un ensemble de tailles  $\{S_1, S_2, \dots, S_L\}$ . La taille  $S_i$  est estimée en se fondant sur la distribution  $f_{t_i}$  de la taille maximale des réseaux obtenus avec le seuil  $t_i$  sous  $\mathcal{H}_0$ . L'estimation de  $f_{t_i}$  pose alors deux difficultés majeures. La première concerne l'extraction des réseaux et l'estimation de leur taille (Section 6.3.1). Ce n'est pas un problème simple à cause du caractère multi-niveaux de l'approche de parcellisation proposée. La seconde difficulté concerne directement l'estimation de la distribution sous  $\mathcal{H}_0$  (Section 6.3.2)

### 6.3.1 Extraction et détermination de la taille d'un réseau

Afin de mieux comprendre les problèmes posés, et de motiver les choix que nous avons faits, nous proposons, à l'aide d'un exemple simple, d'extraire les réseaux à partir d'une parcellisation multi-niveaux. Dans le cadre de cette parcellisation multi-niveaux, deux régions non disjointes sont obligatoirement incluses l'une dans l'autre :  $R_i \cap R_j \neq \emptyset \iff R_i \subseteq R_j$  ou  $R_j \subseteq R_i$ .

Nous avons également mentionné que les liens entre régions non disjointes ne sont pas considérés dans la matrice des  $p$ -valeurs. Cela semble naturel dans la mesure où ces liens peuvent difficilement exprimer une relation de connectivité fonctionnelle (les régions n'étant pas disjointes). Ainsi, dans l'exemple de la Figure 6.2(a), les liens  $E_{1,2}$  (liens entre la région  $R_1$  et  $R_2$ ),  $E_{1,7}$ ,  $E_{6,7}$ ,  $E_{2,7}$ , et  $E_{3,4}$  ne sont pas pris en compte dans la matrice des  $p$ -valeurs. Ces liens ne peuvent donc pas être déclarés significatifs.

Supposons maintenant que les liens  $E_{1,6}$ ,  $E_{2,5}$ , et  $E_{4,7}$  soient considérés comme significatifs (Figure 6.2(b)). En utilisant une approche standard, 3 réseaux fonctionnels de taille 2 sont détectés. Le premier est composé des régions  $R_1$  et  $R_6$  avec le lien  $E_{1,6}$ , le second, des régions  $R_2$  et  $R_5$  avec le lien  $E_{2,5}$  et enfin, le dernier est composé des régions  $R_4$  et  $R_7$  avec le lien  $E_{4,7}$  (Figure 6.2(c)). Un tel résultat n'est cependant pas très satisfaisant. Schématiquement, on

pourrait en effet penser que ces liens significatifs représentent un unique réseau mettant en jeu trois régions, à savoir  $R_4$ ,  $R_5$  et  $R_7$ . En effet, une sous-partie de  $R_7$  ( $R_2$ ) est connectée avec  $R_5$  alors que  $R_7$  est connectée avec  $R_4$ . Pour obtenir un tel réseau, il est nécessaire ici d'ajouter un lien entre la région  $R_2$  et  $R_7$ . Ce lien, un peu particulier, n'est pas fondé sur les signaux IRMF des deux régions, mais uniquement sur leur relation d'inclusion. Par la suite, ces liens seront qualifiés de liens « anatomiques ». Le principe de notre approche est de prendre en compte les

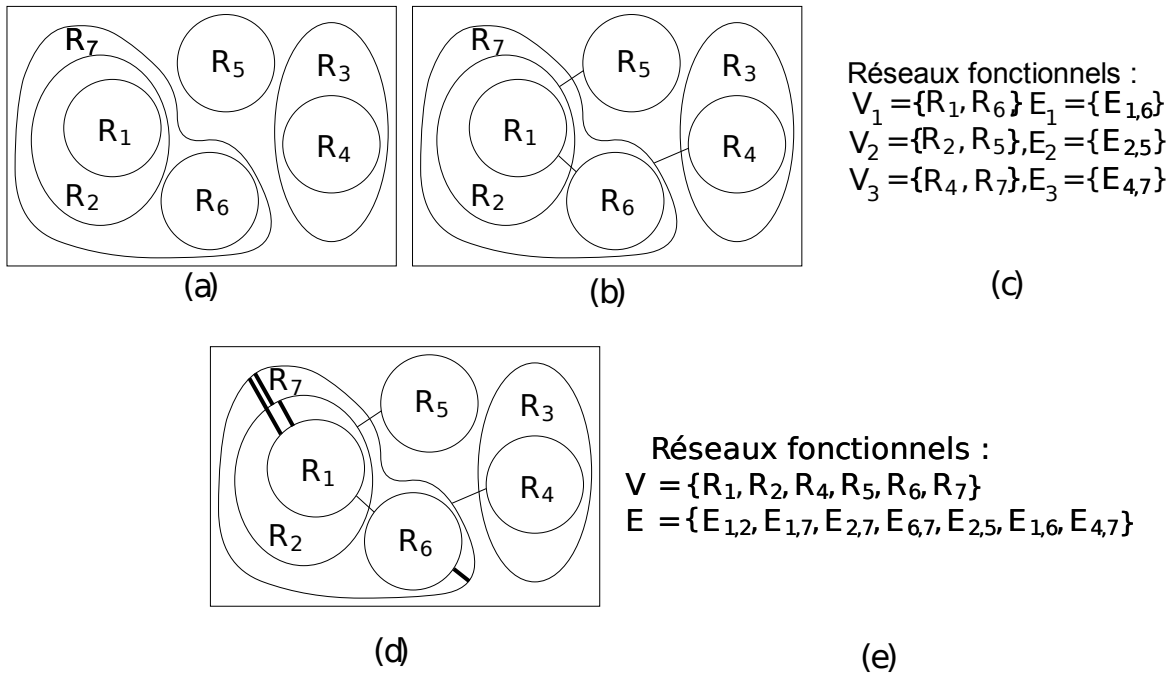


FIG. 6.2 – Introduction des liens anatomiques pour la détermination des réseaux fonctionnels : (a) parcellisation multi-niveaux, (b) liens fonctionnels significatifs (traits fins), (c) réseaux fonctionnels sans lien anatomique, (d) introduction des liens anatomiques (en gras), (e) : réseaux fonctionnels inférés après introduction de liens anatomiques

relations d'inclusion, en ajoutant des liens anatomiques aux liens déclarés significatifs. Cependant, il convient de souligner que tous les liens anatomiques ne sont pas à prendre en compte. Ils doivent être choisis de la manière suivante : pour toute région  $R_i$  présentant un lien significatif avec une autre région, on ajoute le lien anatomique  $E_{i,k}$  si  $R_k \subset R_i$ . Dans le cadre de l'exemple de la Figure 6.2, nous avons trois liens significatifs :  $E_{1,6}$ ,  $E_{2,5}$ , et  $E_{4,7}$ . Nous avons ainsi six régions qui présentent un lien significatif avec une autre région, à savoir les régions  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ , et  $R_7$ . Pour ce qui est de  $R_2$ , une unique région est incluse dans  $R_2$ . Il s'agit de  $R_1$  : le lien (anatomique)  $E_{1,2}$  doit être ajouté. Pour ce qui est de  $R_7$ , trois régions sont incluses



dans  $R_7$  ( $R_1$ ,  $R_2$  et  $R_6$ ). Il faut donc ajouter les liens  $E_{1,7}$ ,  $E_{2,7}$  et  $E_{6,7}$ . Enfin, aucune région n'est incluse dans les régions  $R_1$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  et  $R_6$ . Les liens anatomiques à prendre en compte sont finalement représentés en gras sur la Figure 6.2(d). L'approche traditionnelle pour extraire un réseau peut alors être appliquée en considérant l'union des liens fonctionnels significatifs et des liens anatomiques, soit dans l'exemple de la Figure 6.2, les liens  $E_{1,6}$ ,  $E_{2,5}$ , et  $E_{4,7}$ ,  $E_{1,2}$ ,  $E_{1,7}$ ,  $E_{2,7}$ , et  $E_{6,7}$ . Finalement, la prise en compte de l'ensemble de ces liens permet d'aboutir à un unique réseau fonctionnel représenté Figure 6.2(e).

Notons enfin que, comme une région peut être potentiellement divisée en plusieurs sous-régions, réduire l'estimation de la taille d'un réseau au simple nombre de régions participantes peut conduire à surestimer cette taille. Dans l'exemple de la Figure 6.2, cette approche conduirait à une taille estimée de 6. L'idée est donc de ne compter que les régions de  $V$  qui ne sont pas incluses dans une autre région de  $V$ . Ainsi, les régions  $R_1$ ,  $R_2$ , et  $R_6$  ne sont pas comptées, parce qu'incluses dans  $R_7 \in V$ . La taille du réseau est donc finalement de 3, ce qui était la quantité recherchée.

### 6.3.2 Estimation de la significativité d'un réseau

Il s'agit ici d'estimer la distribution  $f_t$  de la taille maximale des réseaux obtenus avec le seuil  $t$ . Pour saisir le sens de cette distribution, précisons que l'écriture  $f_t(10) = 0.01$  signifie que l'on a 1 chance sur 100 que la taille du réseau le plus grand soit de 10 lorsque l'on seuille une matrice de  $p$ -valeurs avec le seuil  $t$  sous l'hypothèse  $\mathcal{H}_0$ .

L'estimation de  $f_t$  repose sur une approche de Monte-Carlo qui consiste à générer sous  $\mathcal{H}_0$  des matrices de  $p$ -valeurs. Sous l'hypothèse d'indépendance des  $p$ -valeurs (cette hypothèse est discutée dans la section suivante), la génération d'une telle matrice est triviale puisqu'une  $p$ -valeur (continue) suit par définition une loi uniforme sur l'intervalle  $[0,1]$ . Pour chaque matrice de  $p$ -valeurs simulée, le traitement suivant est effectué : seuillage à la valeur  $t$  pour obtenir les liens significatifs et calcul de la taille du plus grand réseau détecté (cf. section précédente). Il faut noter ici que la génération d'une matrice de  $p$ -valeurs permet uniquement d'obtenir une réalisation de la taille (on considère uniquement la taille maximale, et non la taille de tous les réseaux extraits). En utilisant ce processus sur plusieurs matrices de  $p$ -valeurs, on peut facilement estimer la distribution  $f_t(\cdot)$ .

Le véritable objectif de la seconde étape de l'algorithme (voir Algorithme 1) ne concerne pas directement l'estimation de  $f_t(\cdot)$ . Il s'agit plutôt d'estimer un ensemble de tailles  $\{S_1, S_2, \dots, S_N\}$ , où  $S_i$  représente la taille minimale qu'un réseau doit avoir pour que sa  $p$ -valeur soit inférieure à  $p$  sachant qu'il a été obtenu avec un seuil égal à  $t_i$ . La taille  $S_i$  peut en fait être facilement estimée

à partir de la distribution  $f_{t_i}(\cdot)$  :  $S_i$  est la plus petite valeur de  $X$  qui vérifie la propriété suivante :

$$\sum_{k=X}^{+\infty} f_{t_i}(k) \leq \frac{p}{L} \quad (6.5)$$

On peut noter qu'une correction de Bonferroni est appliquée ici pour tenir compte du fait que  $L$  tests sont utilisés ( $L$  correspond au nombre de seuils utilisés).

Finalement, et pour rappel, les réseaux de connectivité fonctionnelle sont détectés de la manière suivante : la matrice de  $p$ -valeurs (la matrice estimée lors de la première étape de l'algorithme) est seuillée pour chaque seuil  $t_i$ , et la taille des différents réseaux obtenus est calculée. Les réseaux significatifs obtenus avec le seuil  $t_i$  sont alors ceux qui ont une taille supérieure ou égale à  $S_i$ .

Notons tout de même qu'un prétraitement est effectué sur chaque réseau détecté. En effet, comme c'est le réseau entier qui est déclaré significatif, et non chacun de ses liens, il est possible que certaines régions appartiennent à tort au réseau détecté. En particulier, au sein des réseaux de grande taille, on s'attend à trouver des régions impliquées dans des artefacts. Ces régions sont souvent fortement liées à un très petit nombre de régions du réseau (typiquement une ou deux régions peu éloignées ou qui partagent des vaisseaux sanguins). Cette procédure a pour but de déterminer, au sein des réseaux, les *hubs fonctionnels*, c'est-à-dire les régions qui sont fortement connectées entre elles. De récentes études ([46,84]) montrent que ces structures présentent des propriétés de réseaux en petit monde *small-world* (voir [92]), au sein desquels le transfert d'information est efficace. Ces régions sont identifiées à partir des composantes fortement connexes (CFC), c'est-à-dire les ensembles de régions au sein desquels il existe un lien direct entre chacune des régions (voir Figure 6.3) : ce sont des réseaux "tout-connectés".

Lorsqu'un réseau détecté avec le seuil  $t_i$  est de taille  $S$  strictement supérieure à  $S_i$ , on obtient un ensemble de réseaux de taille  $S_i, S_{i+1}, \dots, S$  à partir du réseau considéré. Chaque réseau créé est une sous-partie fortement connectée du réseau de départ, et chaque réseau créé est également significatif car il a une taille suffisante. Les réseaux les plus fortement connectés sont obtenus en étendant les CFC d'un réseau à des régions candidates : pour une CFC donnée, les régions candidates sont celles qui présentent le plus grand nombre de connections avec les régions de la CFC. Il est à noter que si une région présente des connections avec *toutes* les régions de la CFC, alors cette région *fait partie* de cette CFC. Sur l'exemple donné à la Figure 6.3, pour la CFC n°1, la première région candidate est par exemple la région de la CFC N°2 qui n'appartient pas à la CFC n°1, mais qui est liée à 2 de ses régions. La région candidate suivante est la région de la CFC n°3 liée à une seule région de la CFC n°1. Les réseaux sont alors étendus jusqu'à obtenir des réseaux de taille  $S_i, S_{i+1}, \dots, S$ .

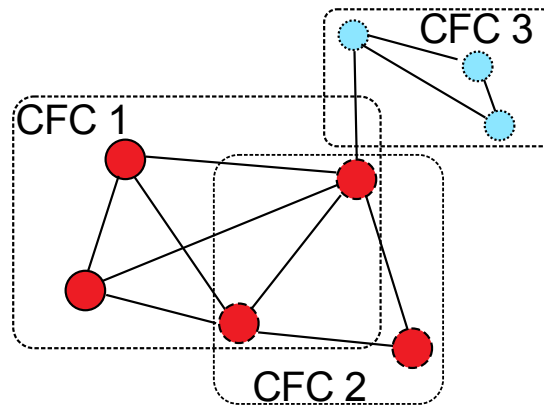


FIG. 6.3 – Exemple d’identification des Composantes Fortement Connexes (CFC) d’un graphe.

### 6.3.3 De l’hypothèse d’indépendance des $p$ -valeurs

Les matrices de  $p$ -valeurs sont générées sous  $\mathcal{H}_0$  en faisant l’hypothèse que les différentes  $p$ -valeurs composant la matrice sont indépendantes. Cependant, cette hypothèse est erronée. Pour s’en convaincre, il suffit de considérer trois régions  $R_1$ ,  $R_2$  et  $R_3$ . Si  $R_1$  et  $R_2$  sont fortement corrélées (lien entre  $R_1$  et  $R_2$  avec une  $p$ -valeur faible), et que  $R_2$  et  $R_3$  le sont également (lien entre  $R_2$  et  $R_3$  avec une  $p$ -valeur faible), il semble probable que  $R_1$  et  $R_3$  soient aussi fortement corrélées, conduisant à un lien entre  $R_1$  et  $R_3$  présentant aussi une  $p$ -valeur faible.

Puisque l’estimation de la distribution  $f_t(\cdot)$  repose sur des simulations de matrices de  $p$ -valeurs, il convient de se demander comment cette hypothèse simplificatrice d’indépendance des  $p$ -valeurs biaise l’estimation de  $f_t$ . Notons que si les valeurs de  $f_t(k)$  sont surestimées pour les grandes valeurs  $k$  de taille de réseau, la taille  $S$  (cf Section 6.3.2 pour la définition de  $S$ ) sera également surestimée, conduisant à une approche trop conservatrice. Au contraire, une sous-estimation des  $f_t(k)$  pour les grandes valeurs de  $k$  produira un grand nombre de fausses alarmes. Des réseaux de taille trop faible seront déclarés significatifs : l’approche se révélera alors trop permissive. On peut donc se poser la question suivante : ***l’hypothèse d’indépendance des  $p$ -valeurs utilisée au cours des simulations des matrices de  $p$ -valeurs favorise-t-elle ou non l’observation de réseaux de grande taille ?*** Pour tenter de répondre à cette question nous avons conduit les expérimentations présentées ci-après.

## Expérimentations

Il n'existe pas de réponse simple à la question précédente. En effet, étant donné la nature des données et la structure du graphe qui les modélise, les propriétés statistiques de la taille des réseaux ne sont pas accessibles de manière analytique. Cependant, ces propriétés peuvent être estimées par simulation en utilisant un modèle de parcellisation. Pour des raisons de simplicité, on considère 100 régions disjointes. Nous avons alors défini trois méthodes de simulation des matrices de  $p$ -valeurs :

- La méthode  $M_1$  utilise l'hypothèse d'indépendance des  $p$ -valeurs. Comme précédemment, chaque  $p$ -valeur est donc tirée suivant une loi uniforme sur  $[0, 1]$ .
- La méthode  $M_2$  n'utilise plus l'hypothèse d'indépendance. Pour cela, on associe à chaque région un signal IRMF synthétique, qui consiste en une série temporelle de bruit blanc gaussien de  $T = 400$  points. La transformée de Fisher des inter-corrélations de ces signaux peut alors être modélisée par une distribution gaussienne dénotée  $f$  ( $\mu = 0$  et  $\sigma = \sqrt{1/(T-3)}$ ). La matrice des  $p$ -valeurs est alors obtenue comme précédemment : pour chaque couple de régions, il suffit d'estimer la corrélation  $r$  entre leurs deux signaux, la  $p$ -valeur étant ensuite définie par  $\int_{x=F(r)}^{+\infty} f(x)dx$ .
- La méthode  $M_3$  est similaire à la méthode  $M_2$ , à l'exception que la taille du signal IRMF est fixée à  $T = 100$  points.

Notons ici que la simulation des signaux IRMF associés à chaque région est très primaire. Cependant, le point important était de créer une matrice de  $p$ -valeurs, pour lesquelles les  $p$ -valeurs étaient dépendantes les unes des autres de manière plausible.

Finalement, on simule  $N_{sim} = 10^6$  réalisations pour chaque méthode. On note  $P(S, t, M_i)$  la probabilité que le réseau le plus grand ait une taille au moins égale à  $S$  en utilisant la méthode  $M_i$  de simulation, et le seuil  $t$ . Sans considérer le problème du choix de la méthode de simulation, on peut noter que  $P(S, t, M_i) = \sum_{k=S}^{+\infty} f_t(k)$  (cf Eq. 6.5).

## Résultats et discussion

Les résultats sont représentés au Tableau 6.1. On observe que les trois méthodes produisent

Méthode	M1	M2	M3
N=100 régions	liens indépendants	bruit blanc T=400	bruit blanc T=100
$P(k=6, t=10^{-3}, M_i)$	0.00104	0.00108	0.00129
$P(k=7, t=10^{-3}, M_i)$	0.00016	0.00018	0.00022

TAB. 6.1 – Résultats sur données synthétiques : simulations avec et sans indépendance des liens

des résultats similaires. Dans les trois cas, la taille minimale à partir de laquelle les réseaux seront déclarés significatifs (avec une  $p$ -valeur de  $10^{-3}$  et en considérant que  $L = 1$ ) est de 7, avec  $L$  le nombre de seuils utilisés. La  $p$ -valeur associée à un réseau de taille 6 est légèrement supérieure à  $10^{-3}$ . Des résultats très similaires ont également été obtenus en utilisant deux autres seuils  $t_2$  et  $t_3$ . Pour les trois méthodes, la taille minimale à partir de laquelle les réseaux sont déclarés significatifs avec une  $p$ -valeur de  $10^{-3}$  en utilisant  $t_2 = 0.0001$  et  $t_3 = 0.005$  est respectivement de  $S = 4$  et  $S = 21$ <sup>3</sup>. En conclusion, la méthode de simulation  $M_1$ , qui utilise l'hypothèse d'indépendance des  $p$ -valeurs, permet d'obtenir des résultats tout à fait satisfaisants, qui sont en accord avec des méthodes de simulation plus complexes.

Il est à noter que le cas d'une parcellisation contenant des régions incluses les unes dans les autres n'est pas simple. On peut cependant penser que la méthode de simulation basée sur l'indépendance des  $p$ -valeurs conduit alors, dans ce cas précis, à une méthode trop conservatrice<sup>4</sup>. Par exemple, si l'on suppose que deux régions incluses l'une dans l'autre ont des signaux IRMf quasi-similaires, alors, ces deux régions devraient dans le cas limite être considérées comme une unique région. Le fait de les considérer comme deux régions indépendantes dans les simulations conduit donc à surévaluer le nombre de « régions indépendantes », ce qui aboutit à former, lors des simulations, des réseaux de taille trop importante sous  $\mathcal{H}_0$ . Il en découle que l'approche de détection de réseaux fonctionnels proposée est *in fine* un peu plus conservatrice qu'attendue.

## 6.4 Classification des réseaux et étude de groupe

### 6.4.1 Motivation, principes généraux

Un nombre important de réseaux peut être détecté grâce à l'approche que l'on vient de présenter, et cela même pour un unique individu. Parmi les réseaux détectés, certains peuvent être associés à des artefacts (bruits physiologiques), alors que d'autres correspondent aux réseaux fonctionnels d'intérêt. Nous faisons ici l'hypothèse tout à fait vraisemblable que seuls les réseaux d'intérêt sont détectés pour la majorité des sujets analysés. Nous proposons ainsi une méthode de classification des réseaux extraits à partir d'un ensemble d'individus. En recherchant les réseaux qui sont reproductibles au sein de la population, la méthode de classification devrait permettre de discriminer les réseaux d'intérêt des autres et de déterminer les classes de réseaux caractéristiques de la population.

En raison de leur très bonne performance dans la classification de données complexes [93] (pas d'*a priori* concernant la distribution des classes, pas de problème de minima locaux dans

<sup>3</sup>Ceci montre que choisir des petits seuils permet de détecter des réseaux de faible taille mais avec des liens très significatifs, alors que des seuils plus importants permettent de détecter des réseaux plus grands mais avec des liens moins significatifs.

<sup>4</sup>C'est ce qui est le moins grave car on peut tout de même « avoir confiance » dans les réseaux détectés.

l'optimisation), un algorithme de classification spectrale a été utilisé. Nous présentons très brièvement leur principe. Ces algorithmes partent d'une matrice de similarité (ou de distance dans certains cas) qui modélise la ressemblance entre chaque couple d'échantillons à classer. Ces algorithmes sont composés de deux étapes : la première est une étape de réduction de données et la seconde est une étape de classification dans l'espace réduit.

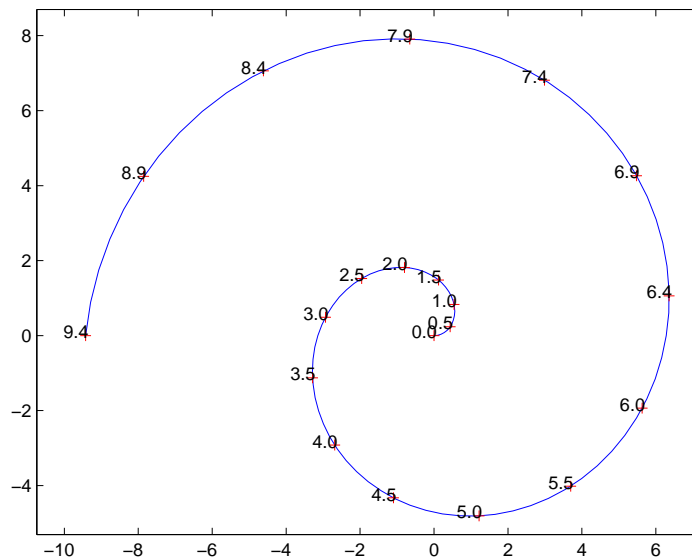


FIG. 6.4 – Exemple d'échantillons regroupés sur une spirale (variété de dimension 1 plongée dans un espace de dimension 2). La distance euclidienne entre deux échantillons dans l'espace de dimension 2 ne prend pas en compte la géométrie de la variété.

L'objectif de l'étape de réduction des données est de créer un espace réduit dans lequel la distance euclidienne a un sens. En effet, nous pouvons tout d'abord noter que l'utilisation d'une distance euclidienne dans l'espace original n'est pas satisfaisante dans le cas général. Par exemple, considérons que les échantillons (de dimension 2) soient regroupés sur une spirale (variété de dimension 1 plongée dans un espace de dimension 2, voir Figure 6.4), alors, la distance euclidienne entre deux échantillons (dans l'espace de dimension 2) ne prend pas en compte la géométrie de la variété. Pour résoudre ce problème, il est nécessaire d'utiliser une distance géodésique (distance sur la variété).

Pour estimer une telle distance, il est courant de faire l'hypothèse que la distance euclidienne est une bonne approximation dès lors que les échantillons sont proches. La distance géodésique d'un échantillon à un autre est donc estimée par le plus court chemin dans le graphe des distances entre voisins. Il s'agit finalement d'estimer un espace de dimension réduite dans lequel les distances géodésiques entre les échantillons originaux sont bien approximées par les distances

euclidiennes entre les échantillons projetés (dans le nouvel espace). En pratique, cette étape de réduction des données est effectuée grâce à l'Isomap (*Isometric feature mapping*) proposé par Tenenbaum et al. en 2000 [94]. Cette méthode consiste tout d'abord à (i) calculer les graphes des plus proches voisins, (ii) à calculer les plus courts chemins (distance géodésique), et enfin, (iii) à réduire la dimension par l'algorithme MDS (multidimensional scaling). A noter que la dimension de l'espace réduit peut être identifiée en analysant la décroissance de la variance résiduelle en fonction du nombre de dimensions de l'espace réduit.

La seconde étape d'un algorithme de classification spectrale est l'étape de classification. Il s'agit simplement d'utiliser des approches traditionnelles de classification dans l'espace réduit. Par la suite, nous utiliserons un algorithme de classification hiérarchique de type « complete-link ». Dans ce cadre, on peut noter que l'étape (iii) de l'Isomap n'est pas obligatoire, dans la mesure où la méthode de classification hiérarchique nécessite uniquement de calculer des distances entre échantillons (il suffit donc de considérer les distances géodésiques).

Outre ces considérations générales, il faut noter que, dans le cadre de notre application, la principale difficulté est de former la matrice de similarité, à savoir définir une mesure de similarité entre les réseaux détectés. Ce n'est pas un problème simple en raison de la forte variabilité inter-sujets des réseaux obtenus. D'une part, les résultats d'activation observés dans la littérature montrent que des régions fonctionnelles homologues (présentant la même fonction) peuvent ne pas correspondre, en termes de localisation, entre deux individus. D'autre part, deux réseaux homologues provenant de deux individus différents peuvent impliquer un nombre différent de régions pour plusieurs raisons : utilisation d'une parcellisation multi-niveaux spécifique à un sujet, niveau et localisation du bruit différents entre deux acquisitions. . .

Notons que, pour des raisons de simplicité, l'algorithme de classification prend uniquement en compte les régions qui appartiennent au réseau, et non les liens qui existent entre les régions. Ainsi, un réseau peut être modélisé par une image binaire (ou labellisée si l'on cherche à identifier les différentes régions). Enfin, tous les réseaux sont placés dans le même espace de référence.

Nous commençons par présenter dans la Section 6.4.2 l'algorithme de classification spectrale que nous avons utilisé. Pour garder en généralité ainsi qu'en lisibilité, nous supposons dans cette première section que la mesure de similarité entre deux réseaux est déjà définie. Ce n'est que dans la section suivante (Section 6.4.3, dans laquelle un algorithme de classification spectrale est également utilisé), que nous définirons cette mesure, en prenant notamment en compte le cadre d'application qui est le nôtre, celui de l'inférence des réseaux fonctionnels de repos.

## 6.4.2 Une approche hiérarchique pour la classification des réseaux

Sous l'hypothèse que l'on dispose d'une mesure de similarité entre deux réseaux, on peut calculer la matrice de similarité  $M_N$  de dimension  $n \times n$  à partir des  $n$  réseaux disponibles. L'algorithme de classification spectrale est alors lancé sur cette matrice : la méthode Isomap [94] est

utilisée pour réduire la dimension du problème et un algorithme de classification hiérarchique, de type « complete-link » est utilisé dans l'espace réduit. Le choix du seuil s'effectue alors manuellement de manière à obtenir des classes dont les réseaux proviennent d'un nombre important de sujets tout en évitant que soient ajoutés à ces classes des réseaux d'artéfacts ou d'autres catégories de réseaux fonctionnels. En effet, choisir un seuil élevé produira des classes dont les réseaux proviendront d'un grand nombre d'individus, mais qui risqueront de contenir plusieurs types de réseaux fonctionnels ou différents réseaux d'artéfacts. Au contraire, choisir un seuil faible produira de nombreuses classes, représentatives d'un faible nombre de sujet.

Pour ce qui est de la présentation des résultats, il peut être utile de déterminer un réseau « moyen » associé à chaque classe. Étant donné un ensemble de réseaux d'une même classe, l'objectif est de les représenter par un unique réseau. Trois possibilités peuvent être envisagées.

La première consiste à faire la moyenne dans l'espace réduit, et d'en déduire un réseau moyen dans l'espace original. Une seconde éventualité est de faire la moyenne directement dans l'espace d'origine des images. De la même manière que l'utilisation d'une distance euclidienne dans l'espace d'origine n'est pas adaptée, le calcul d'une image moyenne dans l'espace d'origine n'est bien évidemment pas recommandée. Cependant, dans le cadre de notre application, l'avantage d'effectuer la moyenne dans l'espace d'origine est que l'image obtenue est facilement interprétable en termes d'occurrences de l'appartenance d'un pixel aux réseaux de la classe. Une dernière solution est d'estimer la moyenne de Fréchet dans l'espace réduit. Cette moyenne est définie comme l'échantillon de l'ensemble qui est le plus proche des autres échantillons (la moyenne quadratique des distances est utilisée). Comme la moyenne de Fréchet correspond à un « vrai » échantillon dans l'espace réduit, le réseau moyen associé dans l'espace d'origine correspond donc à un « réseau détecté ». Ce réseau peut être considéré comme le réseau le plus représentatif de la classe. Lors du chapitre suivant, nous utiliserons la seconde et la troisième possibilité.

### 6.4.3 Application à la classification des réseaux de repos

La méthode de classification présentée à la section précédente présuppose l'existence d'une mesure de similarité entre deux réseaux. Nous présentons ici une distance adaptée aux réseaux de repos. Le principe général est de se baser sur un *dictionnaire*  $\mathbb{D}$  de composantes spatiales d'ACI, à savoir  $N_c$  images, chacune représentative d'un réseau de repos. Nous commençons par présenter l'obtention du dictionnaire d'ACI, et nous finissons par montrer comment ce dernier est utilisé pour définir la mesure de similarité entre deux réseaux.



### Création du dictionnaire d'ACI

Le dictionnaire est appris à partir de 766 composantes d'ACI qui ont été estimées à partir de données issues de 62 sujets. Ces composantes ont été choisies par un expert : chacune d'entre elles est représentative d'un réseau de repos. Ces composantes sont normalisées spatialement dans un espace de référence (MNI305) où une parcellisation en  $L = 100$  régions (AAL, [30]) est disponible (en pratique on n'utilise que les  $L = 90$  plus grandes régions). On dispose ainsi de 766 images représentatives de différents réseaux de repos, chaque image pouvant être divisée en  $L$  régions. De manière à obtenir une image représentative de chacun des réseaux de repos que l'on peut observer dans la population, nous proposons de classer les différentes composantes en utilisant l'algorithme de classification spectrale présenté à la section précédente. Pour cela, il s'agit simplement de définir la mesure de similarité entre deux composantes ACI. La distance entre deux composantes ACI est calculée en utilisant la distance euclidienne sur les paramètres de leur connectogramme respectif. Un connectogramme associé à une composante ACI est une matrice de taille  $L \times L$  où l'élément de coordonnées  $(i, j)$  rend compte de la similarité entre la distribution des valeurs de la composante ACI pour la  $i$ -ème région et celle associée à la  $j$ -ème région. On utilise pour cela une version modifiée de la divergence de Kullback-Leibler [95] discrète  $KL(R_a, R_b)$  de manière à ce qu'elle prenne également en compte les valeurs moyennes  $\mu_a$  et  $\mu_b$  de la composante pour les deux régions :

$$d(R_a, R_b) = \mu_a \cdot \mu_b \cdot \sum_{i=1}^k P_a(i) \cdot \log \frac{P_a(i)}{P_b(i)} \quad (6.6)$$

où  $P_x(\cdot)$  correspond à l'estimation par un histogramme à  $k$  colonnes de la distribution des valeurs de la composante pour la région  $R_x$  de la composante sous analyse. Cette mesure permet de rendre compte de la similarité des distributions associées à ces deux régions mais également de l'importance (en termes de valeur moyenne) de ces régions au sein la composante ACI. Cette mesure de similarité permet donc de définir le connectogramme de chaque composante, à partir desquelles la matrice de similarité peut facilement être calculée en utilisant une distance euclidienne. L'algorithme de classification spectrale est ensuite utilisé. Le seuillage du dendrogramme est ensuite effectué par un expert de façon à ce que chaque classe représente un type de réseau de repos ( $N_c = 12$  classes ont été obtenues). Enfin, à chaque classe est associée une image moyenne qui est calculée comme la moyenne des images de la classe. Les  $N_c$  images de moyenne correspondent à des prototypes de réseau fonctionnel de repos et forment le dictionnaire  $\mathbb{D}$  des composantes ACI.

### Calcul de la distance entre deux réseaux à partir du dictionnaire d'ACI

Nous présentons dans un premier temps comment il est possible d'estimer une mesure de similarité entre un réseau détecté (image binaire) et une composante du dictionnaire ACI. On

se base sur la *caractéristique opérationnelle de réception*, ou courbe COR. La courbe COR est calculée en considérant que l'image binaire du réseau détecté joue le rôle de l'image de référence (vérité terrain), et la composante spatiale du dictionnaire ACI correspond à l'image de détection. La mesure de similarité est alors calculée comme l'aire sous la courbe COR [96]. Comme illustrée sur la Figure 6.5, cette mesure est calculée sur l'ensemble des seuils possibles sur la composantes  $C_k$ , ici 100 valeurs entre le minimum et le maximum de cette composante. Par

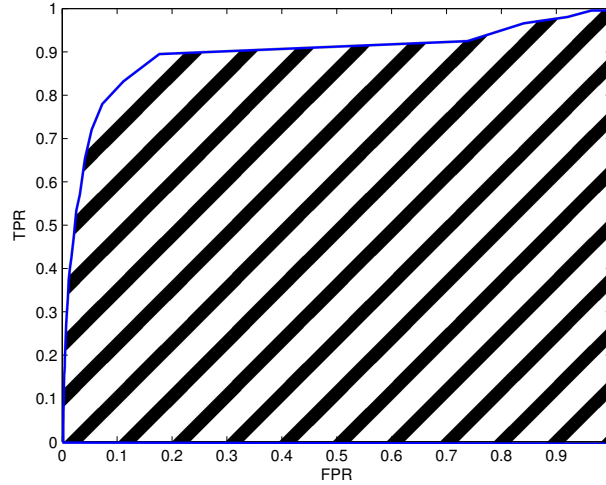


FIG. 6.5 – Calcul de la distance ASC (aire sous la courbe) entre un réseau et une composante spatiale ACI  $C_k$ . Les taux de détections (TPR) et de fausses alarmes (FPR) sont calculés pour 100 seuils de  $C_k$ .

la suite, on note  $x_{i,j}$  la mesure de similarité calculée entre le  $i$ -ème réseau et la  $j$ -ème composante du dictionnaire. La mesure de similarité entre deux réseaux  $N_i$  et  $N_j$  est finalement définie par :

$$d(N_i, N_j) = \sqrt{\sum_{k=1}^{N_c} (x_{i,k} - x_{j,k})^2} \quad (6.7)$$

De manière à attribuer une importance similaire à chaque composante ACI, on utilise une distance euclidienne « normalisée » qui prend en compte la variance  $\sigma_k^2$  de la variable aléatoire  $x_{.,k}$  :

$$d(N_i, N_j) = \sqrt{\sum_{k=1}^{N_c} \frac{(x_{i,k} - x_{j,k})^2}{\sigma_k^2}} \quad (6.8)$$

## 6.5 Conclusion partielle

La première contribution de ce chapitre concerne l'extension des approches classiques d'estimation des réseaux fonctionnels à partir d'un ensemble de régions, au cas où les régions ne sont plus disjointes. Ainsi, utiliser cette nouvelle approche de détection des réseaux fonctionnels avec la méthode de parcellisation multi-niveaux proposée au Chapitre 3 devrait permettre de mieux rendre compte de la variabilité, en termes d'homogénéité et de taille, des aires cérébrales.

Ensuite, dans le cadre d'une parcellisation multi-niveaux, le nombre de régions peut devenir très important, rendant ainsi le problème des comparaisons multiples crucial. Par conséquent, dans une seconde contribution, nous proposons de définir une approche moins conservatrice que la traditionnelle correction de Bonferroni. Dans ce but, nous avons proposé de fonder notre détection sur la statistique de la taille des réseaux détectés pour un seuil donné.

Finalement, un nombre important de réseaux peut être détecté pour un unique individu, certains réseaux pouvant être associés à des artefacts, d'autres à des réseaux fonctionnels d'intérêt. La dernière contribution propose l'utilisation d'une méthode de classification spectrale des réseaux détectés chez un groupe de sujets. Cela permet de déterminer les classes de réseaux qui sont partagés au sein de la population. Notons que la méthode de classification est basée sur une distance entre des réseaux, et que cette distance est adaptée au cas de l'étude de l'état de repos. Notons toutefois que des pistes seront données dans la conclusion générale pour définir d'autres types de distance.



# 7

## Résultats expérimentaux de connectivité fonctionnelle cérébrale

**C**E chapitre présente des résultats d'analyse de la connectivité fonctionnelle cérébrale obtenus avec les méthodes développées au chapitre précédent. Les données IRM fonctionnelle utilisées dans cette partie ont été acquises dans le cadre de l'étude des réseaux fonctionnels cérébraux de repos, dont fait partie le réseau du mode par défaut (RMD). Notre choix s'est porté sur ces réseaux pour plusieurs raisons : d'abord, les données relatives à ces réseaux nous étaient disponibles immédiatement, ensuite ces données portaient sur un grand nombre de sujets (sains comme pathologiques), et enfin, les réseaux fonctionnels de repos sont aujourd'hui bien documentés dans la littérature (voir Chapitre 1, Section 1.3). Ce travail a été réalisé en partenariat avec l'équipe du Dr Jack Foucher de l'unité Inserm U666 (Département de Psychiatrie de l'Hôpital Civil de Strasbourg).

Une première étude présente, sujet par sujet, les réseaux fonctionnels de repos identifiés par notre méthode. Ces réseaux sont tour à tour comparés à une composante spatiale ACI unique, sélectionnée par un expert comme étant représentative du RMD. Dans une seconde étude, les réseaux fonctionnels cérébraux obtenus pour chaque sujet sont utilisés conjointement comme données d'entrée d'une étude de groupe visant à déterminer les réseaux de repos représentatifs de la population.

## 7.1 Données, prétraitements, parcellisation et extraction des réseaux

### 7.1.1 Données

Les données ont été acquises dans le cadre d'une étude sur la schizophrénie, menée au sein de l'UMR INSERM U666 du département de Psychiatrie de l'Hôpital Civil de Strasbourg. Dans cette étude, les sujets sont immobiles, allongés, au repos, yeux clos, et il leur est demandé de ne pas s'endormir. Pour chaque sujet, 400 images EPI du volume cérébral ont été acquises sur un imageur IRM Bruker S200 2T, suivant des coupes axiales ( $64 \times 64 \times 32$  voxels de  $4 \times 4 \times 4$  mm, TE/TR = 43 ms/2.9 s, angle de bascule =  $90^\circ$  et FOV<sup>1</sup> = 256 mm). Soixante participants droitiers (voir Tab. 7.1) ont participé à cette étude approuvée par le Comité de Protection des Personnes. Il s'agit de sujets sains, servant de groupe « contrôle ».

Nombre de participants	Répartition selon le sexe	Âge (en années)	Niveau de scolarité (en années)
		$\mu \pm \sigma$ (min-max)	$\mu \pm \sigma$ (min-max)
60	25 F ; 35 H	$34,5 \pm 7,6$ (21-45)	$12,5 \pm 2,2$ (7-20)

TAB. 7.1 – Données démographiques des participants du groupe « contrôle »

L'approche de détection des réseaux de connectivité fonctionnelle proposée a été appliquée à 11 des sujets du groupe « contrôle » de cette étude.

### 7.1.2 Prétraitements

Les séquences IRMf ont été prétraitées suivant la procédure décrite dans le Chapitre 4, Section 4.1.1. Pour rappel, cette procédure comporte les étapes suivantes : définition du masque matière grise/matière blanche puis, pour chaque signal IRMf de la matière grise, soustraction de la dérive de ligne de base, normalisation de la variance et filtrage passe-bande. Enfin, un filtrage des artefacts a été effectué par ACI (suivant la procédure décrite dans [67]). Cependant, pour certains sujets, un petit nombre de composantes, bien qu'associées à des artefacts n'ont, à tort, pas été identifiées comme telles et leur contribution n'a donc pas été retirée des signaux originaux.

L'analyse ACI est conduite avec le logiciel FMRLAB<sup>2</sup> en utilisant l'algorithme InfoMAX

<sup>1</sup>Field Of View, fenêtre d'acquisition

<sup>2</sup>FMRLAB est une boîte à outils MATLAB pour l'analyse de données IRMf utilisant l'ACI, développée par Swartz Center for Computational Neuroscience, Institute for Neural Computation, University of California, San Diego (<http://scn.ucsd.edu/fmrlab>).

[67]. Pour réduire le temps de traitement, les séquences de 400 acquisitions IRMf ne sont pas traitées sous forme brute. Une première étape consiste à les décomposer par une Analyse en Composantes Principales (ACP). L'ACP permet de réduire l'information à un nombre de variables plus limité que le nombre initial, mais également de les ordonner : les premiers axes expliquant le plus de variance, les derniers n'apportant que très peu d'informations. L'ACI est ensuite effectuée sur les 250 premières composantes résultantes de l'ACP.

### 7.1.3 Parcellisation et extraction des réseaux

Suite aux prétraitements, la méthode de parcellisation est mise en œuvre. Seules les régions d'une taille comprise entre 15 et 250 voxels et issues de l'ensemble des niveaux de parcellisation ont été retenues pour l'étude des réseaux fonctionnels. Ce critère correspond à sélectionner les régions d'un volume de 1 à 16  $cm^3$ , couvrant ainsi une large gamme de régions fonctionnelles (motrices, cognitives...). L'analyse de la connectivité fonctionnelle est ensuite menée. Pour chaque sujet, 25 seuils choisis logarithmiquement entre  $\min\{p_i\}$  et  $0.1/25$ , où  $\min\{p_i\}$  est la  $p$ -valeur minimale observée sur l'ensemble des liens du sujet considéré, permettent d'obtenir des réseaux présentant des  $p$ -valeurs corrigées  $< 0.1$ .

Sujet	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Nombre de régions retenues	549	404	536	390	345	442	456	489	628	418	353
Nombre de réseaux significatifs (Bonferroni)	2	1	1	2	1	1	0	0	0	0	0
Nombre de réseaux significatifs (méthode proposée)	713	349	475	380	43	484	71	13	47	111	405

TAB. 7.2 – Nombre de régions et de réseaux détectées, pour les sujets numérotés de 1 à 11.

Le nombre de régions issues de l'étape de parcellisation et le nombre de réseaux détectés sont reportés au Tableau 7.2. Nous avons ainsi détecté entre 10 et 700 réseaux significatifs par sujet. Le grand nombre de réseaux détectés chez certains sujets provient de la décomposition en sous-réseaux fortement connexes de plusieurs réseaux de grande taille (voir Chapitre 6, Section 6.3.1).

On notera que la correction de Bonferroni avec une  $p$ -valeur corrigée de 0.1 ne permet de détecter qu'un nombre très limité de réseaux, dont la plupart correspondent à des artefacts (planches disponibles à l'Annexe II). La non détection de réseau d'intérêt n'est pas étonnante eu égard au nombre important de régions considérées, et donc de liens possibles. Par exemple, le

sujet *SZ1* présente 142 591 liens possibles entre 549 régions, ce qui donne un seuil non corrigé de  $7.10^{-7}$  pour chaque lien.

## 7.2 Réseau du mode par défaut : étude par sujet

Cette étude s'inscrit dans le cadre de la recherche des réseaux fonctionnels de repos, et en particulier dans celle du réseau du mode par défaut (RMD). Son objectif premier est de vérifier que la méthode d'analyse de la connectivité fonctionnelle proposée produit, pour chaque sujet considéré, des réseaux plausibles au regard du RMD. Le choix du RMD n'est pas anodin dans cette étude. Le RMD est d'abord un réseau fonctionnel particulièrement documenté dans la littérature. Il existe ensuite pour ce réseau une méthode de référence pour l'analyser, l'Analyse en Composantes Indépendantes (ACI).

### 7.2.1 Stratégies d'évaluation

Puisque l'ACI est reconnue comme méthode de référence pour la détection des réseaux de repos, il est naturel de comparer les réseaux obtenus par notre méthode avec ceux obtenus par ACI. Parmi les composantes ACI extraites, nombre d'entre elles reflètent du bruit, des artéfacts physiologiques (mouvements oculaires, pulsation cardiaque et du liquide céphalo-rachidien. . .) ou des artéfacts dus à l'imageur. Il est alors établi une liste de critères pour sélectionner visuellement les composantes reflétant uniquement des processus physiologiques de type « réseau cérébral actif au repos » [65, 97, 98]. Pour s'assurer de la fiabilité de cette méthode de sélection, l'accord entre deux juges est testé à l'aide d'un test non paramétrique Kappa [99], ce qui donne un  $K$  de 0,8729 (avec un écart-type de 0,0118). Cette valeur correspond à un accord de niveau « Excellent » dans le classement de l'accord de Landis et Koch [100]. Enfin, une composante unique est expertisée comme RMD (voir Chapitre 1, Section 1.3), ou proche de ce dernier. Cette composante est retenue pour comparaison.

L'étude comparative a été réalisée sur 9 des 11 sujets sains traités. Une telle comparaison n'est pas triviale du fait du nombre important de réseaux détectés par sujet avec notre méthode (cf Tableau 7.2). Nous nous sommes donc orientés vers une procédure automatique de comparaison des réseaux. La difficulté réside dans le fait que chaque réseau détecté peut être considéré comme une image labellisée, chaque nœud du réseau étant associé à un label, alors que l'image de la composante ACI est à valeurs réelles.

La stratégie de comparaison mise en œuvre repose sur l'utilisation de trois critères différents (trois distances). Ainsi, pour chaque sujet, trois réseaux (un par critère) sont retenus pour comparaison finale avec la composante ACI de référence. Les deux premiers critères, dénotés DB (distance entre barycentres) et KI (indice de recouvrement Kappa), nécessitent deux images bi-



naires, si bien que la composante ACI doit être seuillée. Le seuil est choisi de manière à minimiser la distance entre les barycentres et à maximiser l'indice de recouvrement (deux seuils différents sont ainsi utilisés). Le troisième critère, ASC (aire sous la courbe), est basé sur les *caractéristiques opérationnelles de réception*, ou courbes COR, qui mesurent le taux de bonnes détections en fonction du taux de fausses alarmes. Nous explicitons ci-après le calcul de ces distances.

**Distance entre les Barycentres (DB)** Cette méthode est basée sur une segmentation en régions connexes de la composante ACI, qui est obtenue grâce à une procédure de seuillage et de labellisation (26-connexité en 3 dimensions). La distance est alors calculée à partir de l'ensemble des barycentres des régions de la composante ACI seuillée-labellisée noté  $S_{ACI} = \{P_{ACI}^{(i)}\}_{i=1\dots N_{ACI}}$ , et l'ensemble des barycentres des régions du réseau considéré dénoté  $S = \{P^{(i)}\}_{i=1\dots N}$ . La distance entre les deux ensembles est définie comme :

$$d(S, S_{ACI}) = \sum_{i=1}^N d(P^{(i)}, S_{ACI}) + \sum_{i=1}^{N_{ACI}} d(P_{ACI}^{(i)}, S), \quad (7.1)$$

où  $d(P_{ACI}^{(i)}, S)$  représente la distance euclidienne minimale entre le point  $P_{ACI}^{(i)}$  et un point de l'ensemble  $S$ , et où  $d(P^{(i)}, S_{ACI})$  représente la distance minimale entre le point  $P^{(i)}$  et un point de l'ensemble  $S_{ACI}$ . Schématiquement, cela revient à associer à chaque barycentre issu de la composante ACI, le barycentre des régions détectées le plus proche et inversement.

**Recouvrement : Kappa Index (KI)** L'indice de recouvrement Kappa (KI) est calculé entre deux images binaires. Ces deux images sont obtenues, pour la première, en seuillant la composante de l'ACI, et pour la seconde, en mettant à 1 la valeur des voxels des régions appartenant au réseau détecté. Le KI mesure le nombre de voxels communs rapporté au poids total des deux images binaires. Étant données deux images binaires  $I_a$  et  $I_b$ , il s'écrit dans notre cas :

$$KI(I_a, I_b) = \frac{2 \cdot \text{Card}(I_a \cap I_b)}{\text{Card}(I_a) + \text{Card}(I_b)}$$

où  $\text{Card}(\cdot)$  représente le nombre de pixels à 1 de l'image considérée. Comme le KI varie de 0 (aucun recouvrement) à 1 (recouvrement exact), la distance est obtenue en prenant la grandeur  $1 - KI$ .

**Courbes COR : ASC** Cette méthode se différencie des deux autres mesures précédentes car elle ne nécessite pas de définir un seuil unique pour la composante ACI. Elle se base sur l'ensemble des seuils possibles (ici 100 valeurs entre le minimum et le maximum de la composante). Son

calcul est donné au Chapitre 6, Section 6.4.3. Le cas où  $ASC=0$  est celui d'une correspondance nulle, où il n'existe aucun seuil pour lequel on observe un recouvrement entre le réseau et la composante seuillée. Le cas où  $ASC=1$  est celui d'une correspondance exacte : il existe un seuil à partir duquel le recouvrement est exact (et nul pour les seuils inférieurs à ce dernier). La distance correspondante est donc obtenue en prenant la grandeur  $1-ASC$ .

## 7.2.2 Résultats

Cette section présente les résultats de connectivité fonctionnelle cérébrale obtenus à partir de 9 des 11 sujets sains de la population de contrôle décrite dans la Section 7.1.1 de ce chapitre. Parmi ces 9 sujets, nous avons fait le choix de ne présenter de manière détaillée, à l'aide de planches graphiques, que les résultats de 4 sujets qui nous paraissent les plus représentatifs de l'étude. Nous présenterons ensuite et de manière synthétique, les résultats obtenus sur les 5 autres sujets.

Les Figures 7.1 à 7.4 présentent, ligne du bas, les coupes axiales de la composante spatiale ACI expertisée comme décrivant le RMD (ou proche de ce dernier). Pour faciliter leur lecture, les composantes ACI ont été seuillées au minimum des seuils identifiés pour les deux distances DB et KI (par exemple 2.5 pour le sujet SZ1 ou encore 1.7 pour le sujet SZ2). Les trois lignes du haut correspondent aux réseaux détectés les plus proches au sens des trois distances utilisées (de haut en bas : « phyclust » pour la distance DB, KI et AUC pour la distance ASC). Il est indiqué au début de chaque ligne ( $N = k$ ) le nombre  $k$  de régions que comporte le réseau représenté sur cette ligne. Dans le cas de l'ACI, le nombre de régions est obtenu par seuillage et élimination des régions de moins de 15 voxels. Enfin, nous avons noté, au sommet de la figure les trois distances ainsi que le seuil utilisé pour la composante ACI lors du calcul des distances « phyclust » et KI.

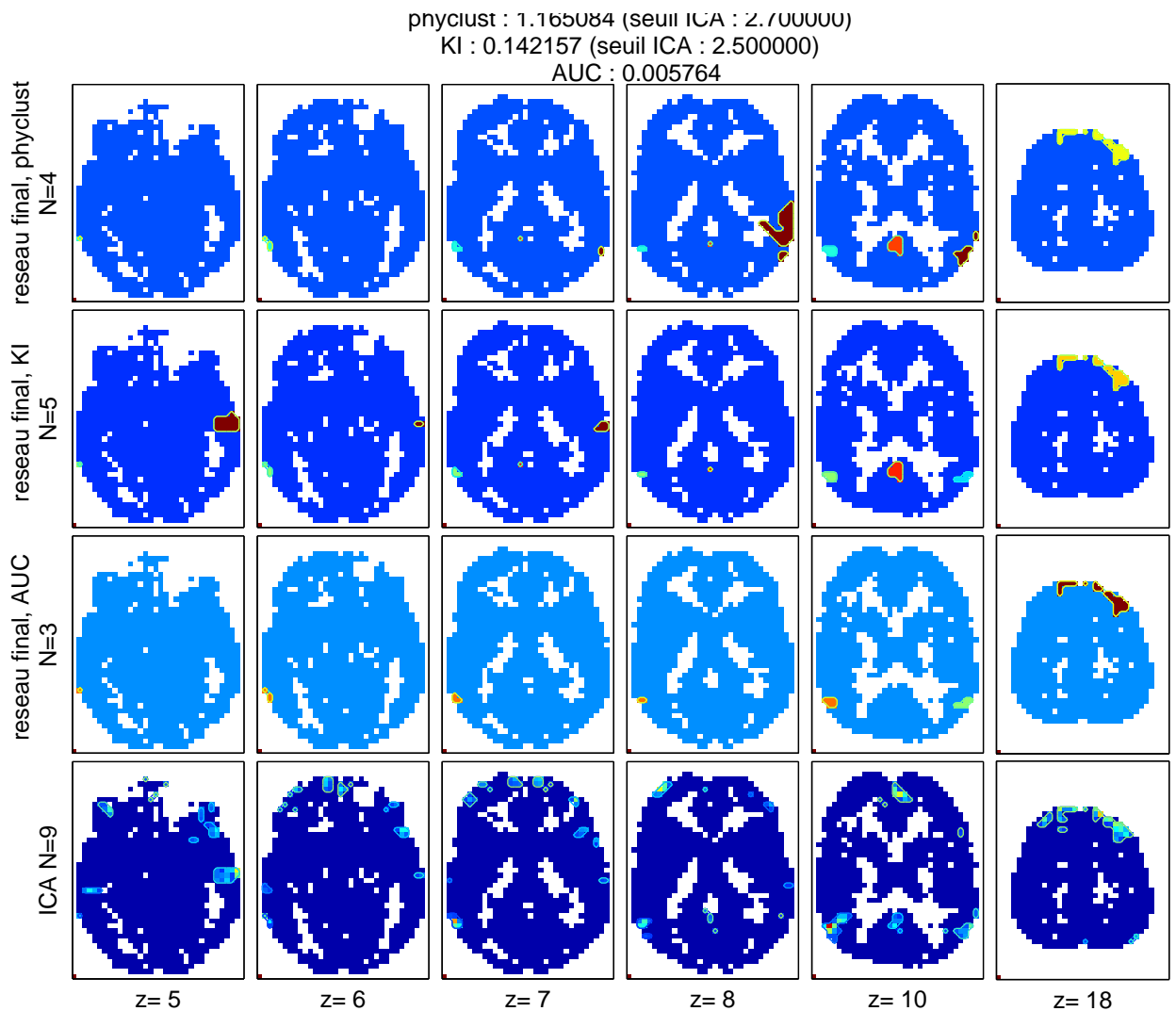


FIG. 7.1 – Sujet SZ1 : comparaison, pour les coupes axiales  $z = 5, 6, 7, 8, 10$  et  $18$ , des réseaux obtenus pour chacune des trois distances utilisées (lignes du haut) avec la composante spatiale ACI expertisée comme représentative du RMD pour ce sujet (ligne du bas).

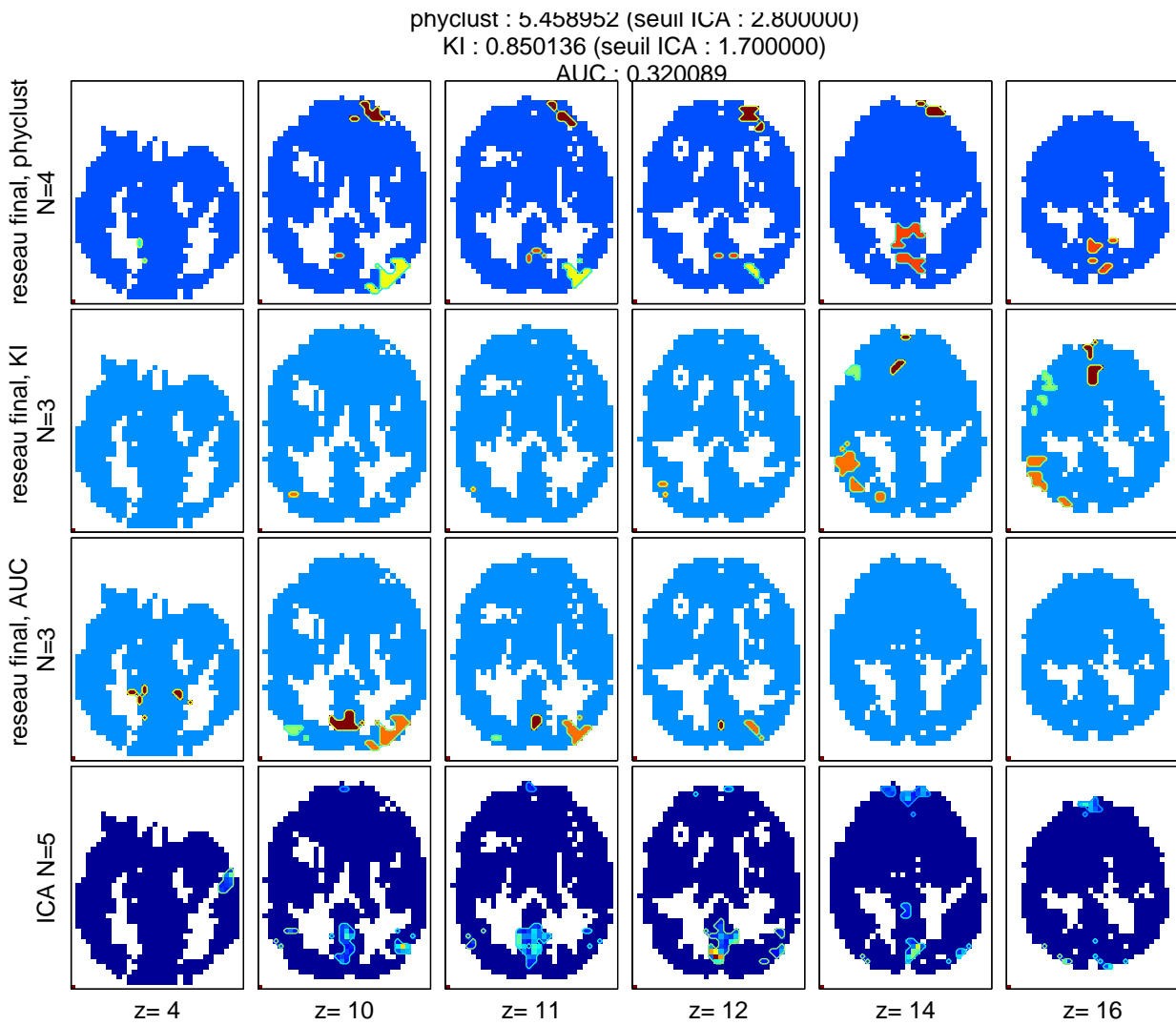


FIG. 7.2 – Sujet SZ2 : comparaison, pour les coupes axiales  $z = 4, 10, 11, 12, 14$  et  $16$ , des réseaux obtenus pour chacune des trois distances utilisées (lignes du haut) avec la composante spatiale ACI expertisée comme représentative du RMD pour ce sujet (ligne du bas).

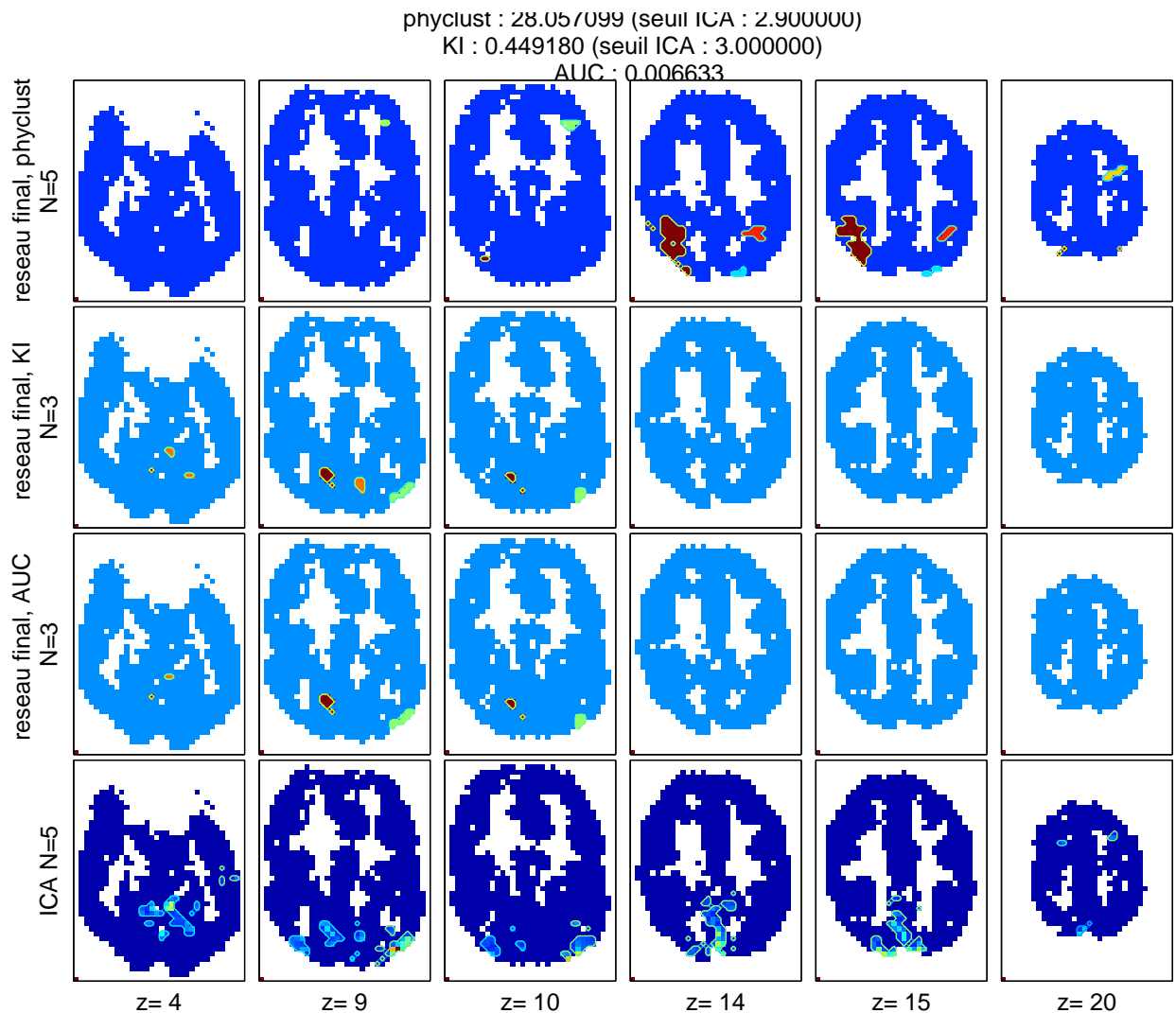


FIG. 7.3 – Sujet SZ3 : comparaison, pour les coupes axiales  $z = 4, 9, 10, 14, 15$  et  $20$ , des réseaux obtenus pour chacune des trois distances utilisées (lignes du haut) avec la composante spatiale ACI expertisée comme représentative du RMD pour ce sujet (ligne du bas).

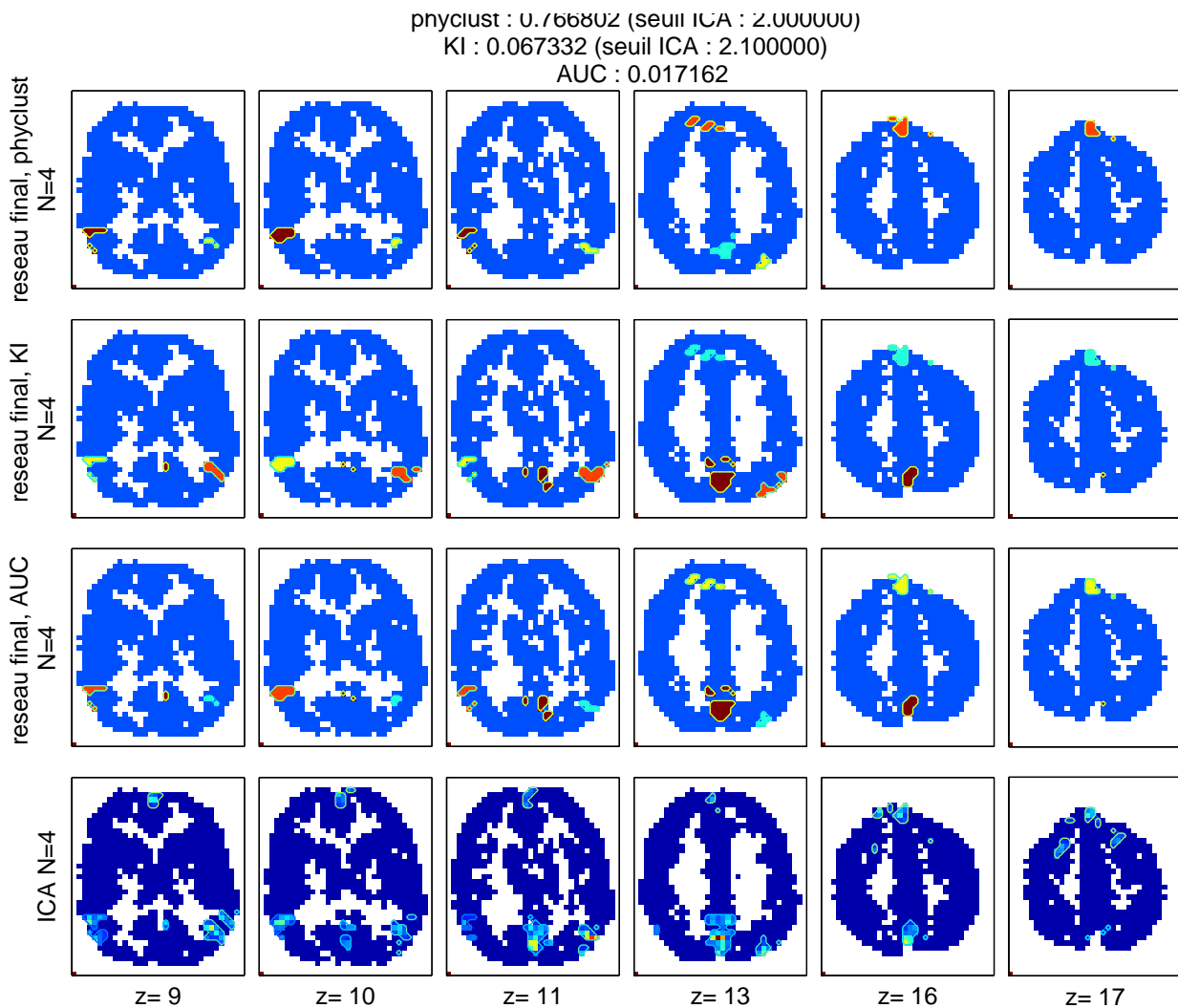


FIG. 7.4 – Sujet SZ4 : comparaison, pour les coupes axiales  $z = 9, 10, 11, 13, 16$  et  $17$ , des réseaux obtenus pour chacune des trois distances utilisées (lignes du haut) avec la composante spatiale ACI expertisée comme représentative du RMD pour ce sujet (ligne du bas).

**Sujet SZ1** La composante ACI du sujet SZ1 (ligne du bas de la Figure 7.1) présente des régions quasi invariantes du RMD. On peut également noter la présence de régions plus rarement observées, comme sur la coupe  $z=8$ , la jonction temporo-pariétale gauche. Les trois régions qui définissent le RMD canonique sont présentes dans les réseaux identifiés (pariétales inférieures G ; gauche et D ; droite, coupes  $z = 5$  à  $7$ , ainsi que le cortex cingulaire, coupe  $z = 10$ ). On note

également la présence, dans les réseaux et la composante ACI, des régions pré-frontale médiane supérieure et pré-frontale supérieure droite sur la coupe  $z = 18$ . Le réseau le plus complet est celui identifié par l'indice de recouvrement KI, qui possède la région temporale externe droite (coupes  $z = 5$  à  $7$ ), mais pas son homologue controlatéral. Ces dernières régions, bien qu'identifiées dans le RMD associé à la dé-activation (contraste repos-tâche), ne sont pas constamment observées dans les composantes ACI. La composante présentée ici possède ces deux régions (G et surtout D). Une remarque générale concerne l'extension spatiale des régions, lesquelles semblent plus étendues dans la composante ACI que dans les réseaux identifiés. Cette extension est fonction du seuil utilisé (traditionnellement 1.6), en l'occurrence assez élevé (2.2).

**Sujet SZ2** La composante ACI de ce sujet (ligne du bas de la Figure 7.2) exhibe certaines régions habituellement attendues du RMD : cortex cingulaire rétrosplénial, régions pariétales inférieures G et D, région frontale médiane, et région temporale droite. Cependant, bien qu'on puisse observer certain recouvrement entre les régions des réseaux (région médiane des coupes  $z = 10$  et  $11$  de la ligne 3, et région frontale,  $z = 14$  et  $16$  de la ligne 2), on ne peut établir aucune correspondance précise entre les régions des trois réseaux et celles observées dans la composante ACI.

**Sujet SZ3** Le sujet SZ3 ne présente pas de composante ACI typique du RMD. La composante sélectionnée (Fig. 7.3, ligne du bas), est une variante postérieure du RMD. Pour ce sujet, les réseaux identifiés présentent certains recouvrements avec la composante ACI sur les coupes  $z = 9$  et  $10$  pour les réseaux des lignes 2 et 3, et  $z = 4$  pour le réseau présenté ligne 2. En dehors de ces recouvrements, aucune autre correspondance entre les réseaux identifiés et la composante ne peut être établie.

**Sujet SZ4** Les réseaux identifiés correspondent parfaitement au réseau fondamental RMD, avec le cortex cingulaire rétrosplénial (coupes  $z = 11$  à  $16$ ), les régions pariétales inférieures (G et D, coupes  $z = 9$  à  $13$ ) ainsi que la partie frontale médiane supérieure (coupe  $z = 16$  et  $17$ ) observée également dans la composante ACI, ligne du bas de la Figure 7.4 (coupes  $z = 9$  à  $11$ ). Cependant, la partie inférieure de cette région est observée dans la composante ACI mais pas dans les réseaux identifiés. Elle pourrait appartenir à un réseau secondaire (RMD antérieur) fréquemment agrégé avec le RMD dans les composantes ACI.

**Sujets SZ5 à SZ9** Pour ces cinq sujets, les planches résultats sont disponibles à l'Annexe III. Des résultats peu convaincants sont obtenus avec les sujets SZ5, SZ7 et SZ8 : les réseaux identifiés par les trois distances ne présentent au mieux que des recouvrements partiels avec la composante ACI, et les régions impliquées montrent des formes et des localisations assez différentes

de la composante ACI. Cependant, pour les sujets SZ6 et SZ9, on note une correspondance correcte entre les réseaux identifiés et les composantes ACI de références.

### 7.2.3 Discussion

De manière générale, on constate une grande variabilité des résultats, avec soit une grande similitude entre les réseaux fonctionnels de repos détectés par notre méthode et la composante ACI retenue pour comparaison, soit l'absence de correspondance entre eux. Pour mieux comprendre ce phénomène, nous nous sommes intéressés au cas où notre méthode n'a pas identifié de réseaux proches de la composante de l'ACI.

C'est par exemple le cas du sujet SZ2. Une analyse quantitative des signaux originaux de ce sujet montre que les régions définies par la composante ACI sont très peu homogènes et que, par conséquent, ces régions ne correspondent à aucune région de la parcellisation. On observe en effet des recouvrements maximums de 36.8%, 25.0%, 14.0%, 30.1%, et 77.7 % entre les cinq régions définies par la composante ACI (prises comme référence) et l'ensemble de régions définies par notre parcellisation. Mis à part la dernière région, ces recouvrements sont très faibles. L'explication est que la composante temporelle ACI, retenue pour comparaison, est en réalité très faiblement représentée dans les signaux originaux des régions délimitées par la composante spatiale ACI. La Figure 7.5 illustre ce propos : les signaux moyens des régions de la composante spatiale ACI (en bleu), présentent de grandes différences avec le signal correspondant à la composante temporelle ACI de référence (en vert).

Hormis une inspection visuelle des signaux, il est également possible de mesurer l'importance de la composante temporelle ACI au sein des régions définie par l'ACI, par exemple en calculant la *variance expliquée*  $R^2$ . Cette mesure est calculée ici, dans le cas d'une régression linéaire, comme le carré du coefficient de corrélation entre la composante temporelle (le signal associé à la composante considérée) et les signaux associés à chacune des régions de la composante ACI. La variance expliquée par la composante temporelle pour chacune des régions est donnée au Tableau 7.3. Pour comparaison, on donne également ces valeurs pour les régions du réseau le plus proche identifié par l'ASC.

(a)	Région - composante ACI	1	2	3	4	5
	Variance expliquée (%)	8%	17.55%	14.91%	4.42%	13.33%
(b)	Région - réseau	1	2	3	4	
	Variance expliquée (%)	24.49 %	20.42 %	16.24 %	16.38%	

TAB. 7.3 – Variance expliquée par la composante temporelle au sein (a) des signaux moyens des régions de la composante ACI et (b) des régions du réseau (tableau du bas), pour le sujet SZ2.



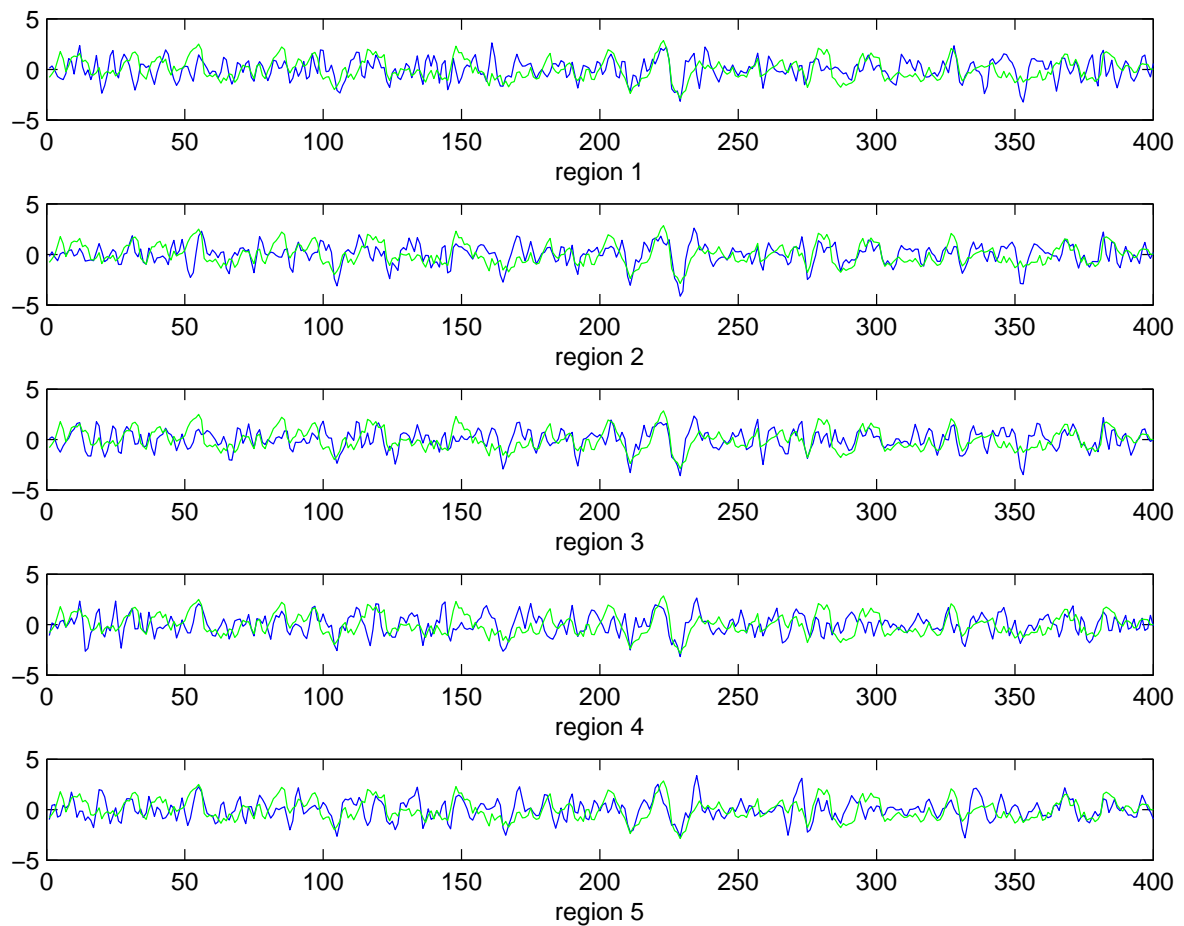


FIG. 7.5 – Signaux moyens (en bleu) des régions de la composante ACI du sujet SZ2, et composante temporelle associée (en vert).

Les faibles valeurs de variance expliquée indiquent que les signaux de ces régions sont finalement peu influencés par la composante identifiée RMD. Ainsi, au sein des signaux originaux, le signal correspondant à la composante observée étant très faible, la méthode de parcellisation multi-niveaux ne peut alors agréger les voxels considérés comme des régions homogènes.

Nous avons ainsi pu vérifier que ce problème était assez récurrent pour les sujets pour lesquels les résultats n'étaient pas satisfaisants. Composantes ACI et les régions obtenues par la parcellisation.

Enfin, dans le cas où un réseau proche de l'ACI a été trouvé, mais qu'il manque des régions, une raison très similaire à la précédente peut être invoquée, à savoir que la composante temporelle ACI est faiblement présente au sein des régions « manquantes ». C'est par exemple le cas de la partie inférieure de la région frontale médiane de SZ4 en  $z = 9$  à  $11$ . Pour cette région, nous avons sélectionné les signaux des 6 principaux voxels (situé à la coupe  $z = 10$ ). Sur la Figure 7.6, les signaux de ces 6 voxels (en bleu) montrent effectivement des variations fortement indépendantes du signal de référence (en vert) associé à la composante ACI. De même que pour le sujet SZ2, il est possible d'estimer la variance expliquée par le signal de référence au sein des signaux de ces voxels (voir Tableau 7.4).

(a)	Région - composante ACI	1	2	3	4		
	Variance expliquée (%)	56.92 %	54.13 %	56.55 %	55.31 %		
(b)	Région - réseau	1	2	3	4		
	Variance expliquée (%)	54.78 %	55.64 %	53.11 %	46.51 %		
(c)	Voxels	1	2	3	4	5	6
	Variance expliquée (%)	11.40 %	21.06 %	23.82 %	17.79 %	20.32 %	13.25 %

TAB. 7.4 – Variance expliquée par la composante temporelle au sein (a) des signaux moyens des régions de la composante spatiale, (b) des régions du réseau et (c) des signaux associés à 6 voxels de la région manquante pour le sujet SZ4.

Ces résultats montrent d'une part que le signal associé à la composante ACI est faiblement représenté dans les signaux des six voxels considérés (Tableau 7.4(c)), par comparaison avec les signaux associés aux régions de l'ACI (Tableau 7.4(a)), ou avec les signaux associés aux régions du réseau identifié par ASC (Tableau 7.4(b)).

Cette faible importance « locale » de la composante temporelle d'intérêt explique ainsi la non détection de certaines régions, comme la région frontale inférieure, absente des réseaux identifiés pour SZ1 et SZ4. En effet, il arrive très souvent que ces régions présentent des artefacts et un bruit important. Dans ce cas, ces régions ont bien été parcellisées mais elles présentent un signal moyen très différent de celui des autres régions du réseau. Il est alors permis de remettre en cause la procédure de filtrage par ACI, pour laquelle on sait que certaines composantes ont été

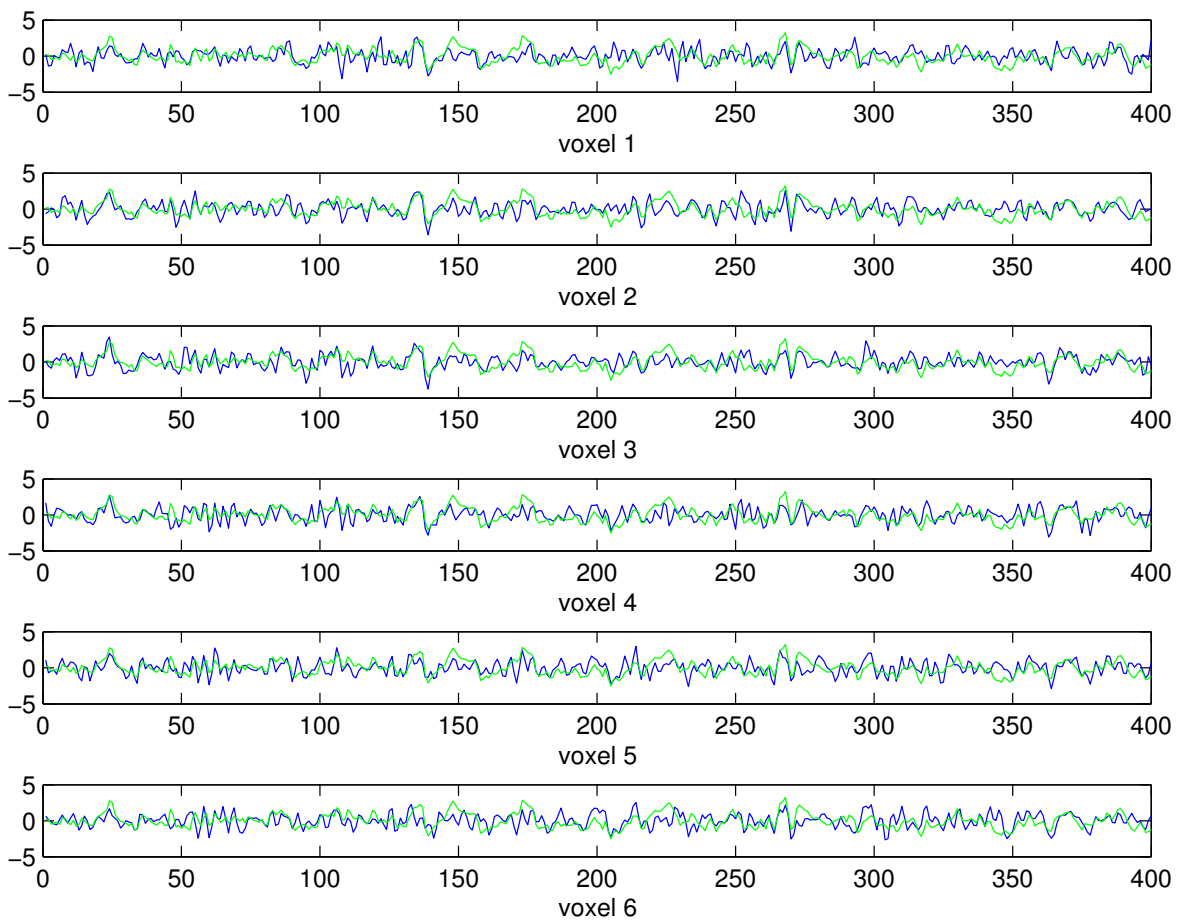


FIG. 7.6 – Signaux(en bleu) des 6 principaux voxels de la région frontale inférieure médiane du sujet SZ4, et le signal associé à la composante étudiée (en vert)

conservées par erreur.

### 7.2.4 Conclusion

Les résultats de cette étude par sujet montrent clairement que le signal IRMf provient de plusieurs sources, et que la méthode proposée ne peut donc fonctionner que si les sources de non intérêt ont été préalablement supprimées au sein du signal d'origine. Cependant, l'étude que nous venons de mener met également en avant le fait que les composantes ACI, en tant que sources indépendantes, n'informent pas sur l'importance de ces dernières au sein du signal original : un voxel peut présenter une valeur élevée pour une composante donnée, sans pour autant que le signal de la composante soit important (en termes de puissance) au sein du signal du voxel considéré.

Une autre remarque concerne le choix de « la » composante expertisée comme étant représentative du RMD. D'une part, cette composante n'est pas clairement définie pour chaque sujet : plusieurs sujets, comme SZ3 par exemple, présentent une composante ACI « proche » du RMD attendu, mais cette dernière ne recouvre pas la totalité des aires cérébrales attendues, ou encore implique des aires cérébrales sensiblement excentrées par rapport à celles décrites dans la littérature. Enfin, il est possible que pour un sujet donné, le RMD soit « réparti » au sein de plusieurs composantes. Par conséquent, le choix d'une composante unique par sujet que l'on étiquetterait « RMD » reste une question ouverte. Ainsi, la comparaison, pour un sujet donné, avec une seule composante ne paraît pas suffisante pour identifier les réseaux de repos significatifs, c'est pourquoi nous développons dans la prochaine section une méthode multi-sujets, qui met en œuvre une classification automatique des réseaux identifiés pour déterminer ceux qui sont les plus représentatifs de la population.

## 7.3 Réseaux de repos : étude de groupe

Pour se libérer des limitations de l'étude précédente (choix de la composante ACI d'intérêt, données artéfactées pour certains sujets...), la solution couramment adoptée est d'effectuer une étude de groupe. Les études de groupe permettent en quelque sorte de « lisser » les résultats en écartant ceux qui seraient spécifiques d'un individu. C'est l'objectif poursuivi ici, puisque l'on cherche à regrouper les réseaux obtenus pour l'ensemble des sujets de l'étude précédente en un certain nombre de *classes*. Les résultats présentés dans cette section sont obtenus par la méthode originale développée au chapitre précédent (Chapitre 6, Section 6.4). Le nombre de réseaux détectés par notre approche est de 3 096 pour 11 sujets (dont les 9 sujets de la section précédente).

### 7.3.1 Classification automatique des réseaux

Avant de présenter la classification obtenue, nous rappelons que la distance entre les réseaux détectés est calculée en s'appuyant sur un dictionnaire ACI. Ce dictionnaire a été établi à partir d'un ensemble de 766 composantes, provenant de 62 sujets sains, chacune de ces composantes ayant été expertisée comme associée à l'état de repos.

#### Dictionnaire ACI

L'étape de classification hiérarchique des composantes ACI se fait dans un espace réduit, d'une dimension de 5 (suivant la décroissance de la variance expliquée). Le seuil utilisé pour définir les classes est fixé manuellement par un expert, qui juge de la qualité de la classification en fonction de l'homogénéité et de la composition des classes. Finalement, le seuil choisi permet d'identifier 12 classes principales, regroupant chacune des composantes provenant d'au moins 20 sujets différents (soit 1/3 des sujets de l'étude). Les autres classes ne présentent pas d'intérêt car représentatives d'un nombre trop faible de sujets. Le Tableau 7.5 indique pour chaque classe retenue le nombre de composantes qu'elle regroupe, ainsi que le nombre de sujets auxquels ces composantes sont associées.

Classe	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Nb de composantes	26	29	68	30	46	70	55	41	50	44	35	29
Nb de sujets	21	25	42	21	32	51	34	33	37	29	29	27

TAB. 7.5 – Répartitions des sujets et des composantes pour les principales classes définissant le dictionnaire d'ACI

Enfin, comme nous l'avons vu dans la partie méthode, une composante moyenne est calculée pour chaque classe retenue comme représentative de la population. Les représentations triplanaires des composantes moyennes de ces classes sont données Figures 7.7 et 7.8.

Les trois premières classes (3, 6 et 9) sont aisément identifiables comme étant le réseau visuel (3), le réseau RMD (6) et le réseau sensorimoteur (9). Une étude exhaustive et détaillée de ces composantes sort du cadre de cette thèse, mais de nombreuses études concernant le rôle de ces dernières sont disponibles. Nous relèverons certaines de ces études dans la partie suivante, qui traite non plus des composantes ACI mais des réseaux de connectivité.

#### Classification hiérarchique des réseaux

La classification des réseaux est effectuée suivant la procédure décrite au chapitre précédent. Pour rappel, le dictionnaire ACI que l'on vient de présenter est uniquement utilisé pour calculer la distance entre les réseaux détectés par notre approche (voir Chapitre 6, Section 6.4.3).

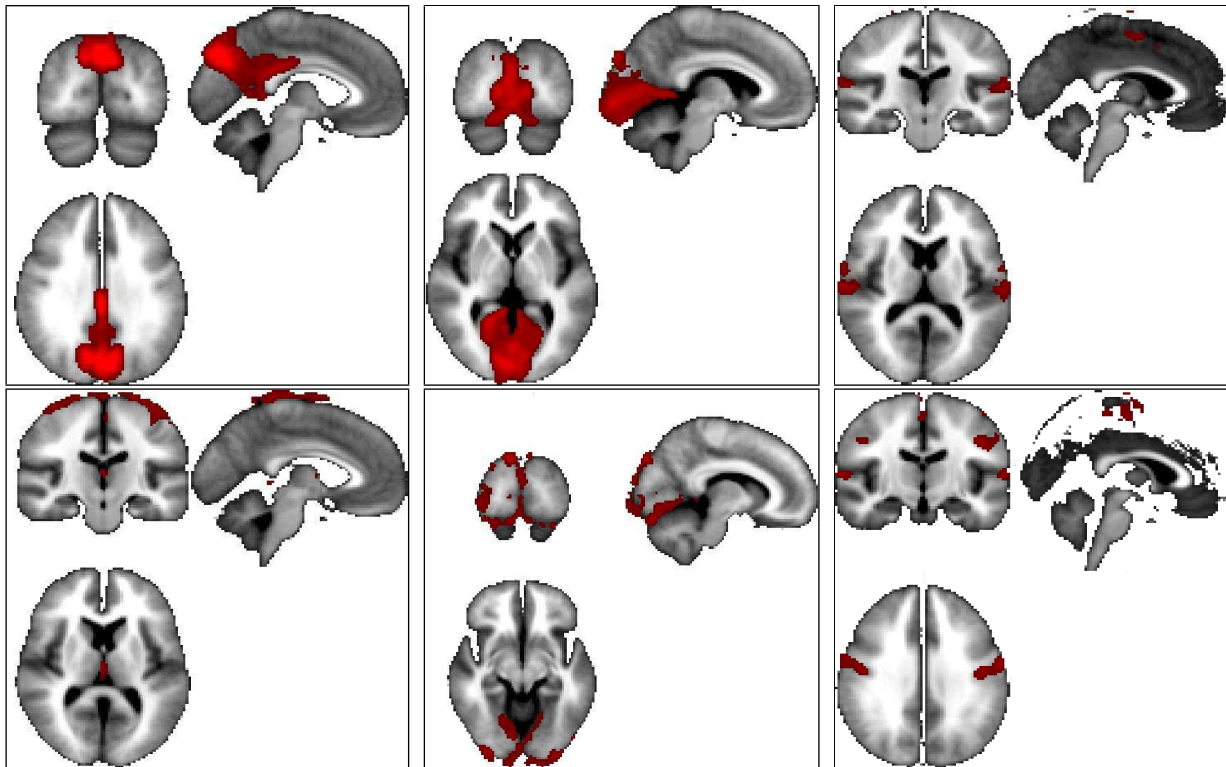


FIG. 7.7 – Représentations triplanaires des composantes moyennes issues des six premières classes de composantes avec, dans l'ordre lexicographique, les classes n° 6, 3, 9, 7, 8 et 5. Ces représentations utilisent un seuil à 1 pour les régions en rouge

On cherche à créer un nombre de classes finales du même ordre que celui du dictionnaire de composantes, en l'occurrence 12. De plus, pour qu'une classe soit représentative de la population étudiée, elle doit contenir des réseaux provenant de plusieurs individus. L'étape de classification hiérarchique a finalement permis d'identifier 13 classes principales de réseaux (regroupant 1408 des 3096 réseaux) : le seuillage (ici 3.3, cf Figure 7.9) du dendrogramme a été choisi manuellement de manière à obtenir une dizaine de classes, pour lesquelles les réseaux proviennent d'au moins 5 individus (environ la moitié de la population). Les classes qui ne remplissent pas ce critère ne sont pas retenues, car peu représentatives de la population. La Fig. 7.9 représente le dendrogramme obtenu à cette étape de classification hiérarchique. Tout d'abord, comme il n'est pas possible de représenter les 3096 réseaux de l'étude, on ne représente que les clusters présentant une distance d'agrégation  $> 1$ . Ainsi, toutes les classes (d'intérêt ou non) obtenues par un seuillage à 3.3 y sont représentées, coloriées aléatoirement de manière à les distinguer.

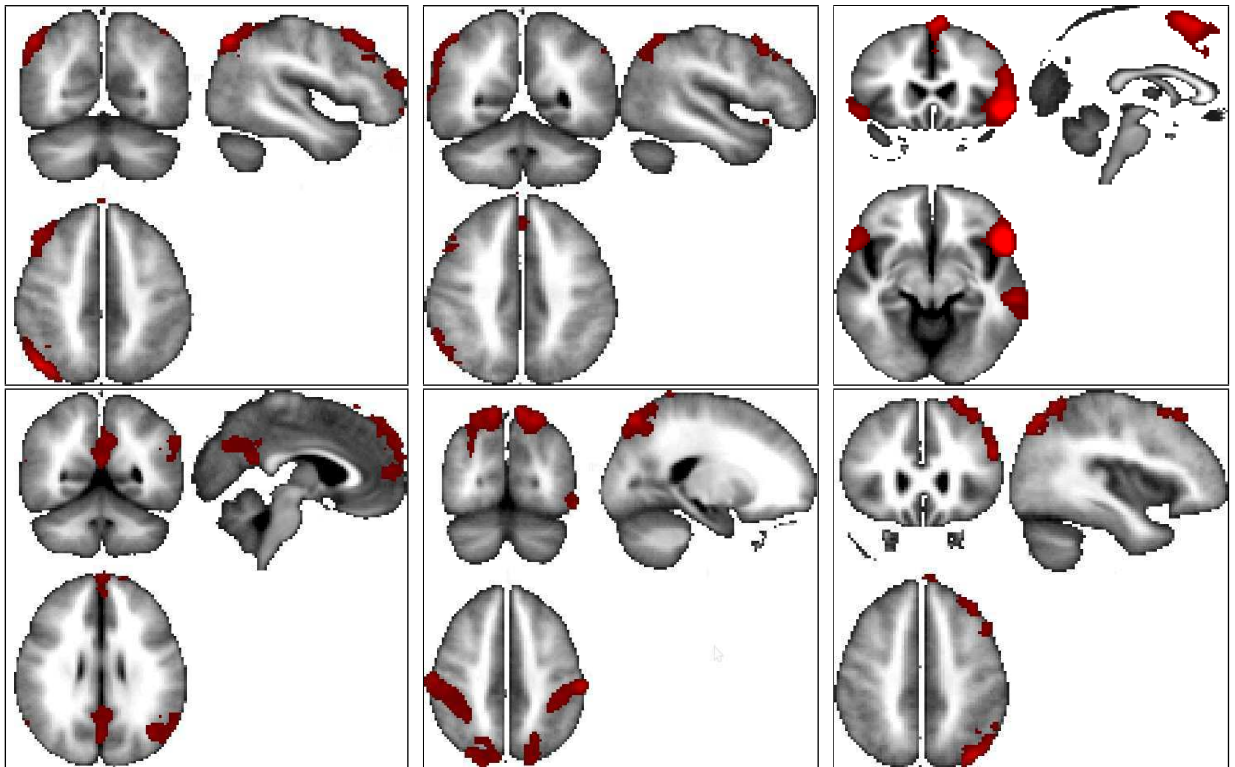


FIG. 7.8 – Représentations triplanaires des composantes moyennes issues des six dernières classes de composantes avec, dans l'ordre lexicographique, les classes n° 10, 11, 12, 2,4 et 1. Ces représentations utilisent seuil un à 1 pour les régions en rouge.

Le Tableau 7.6 permet de distinguer deux types de classes. Certaines classes contiennent un grand nombre de réseaux (par exemple  $> 150$ ) comme, dans l'ordre décroissant de réseaux qu'elles regroupent, les classes 12, 4, 5 et 10. Ces classes impliquent des réseaux pour lesquels il existe un grand nombre de décompositions possibles en réseaux fortement connectés. Enfin, des classes regroupent un grand nombre de sujets (par exemple  $> 7$  sujets sur 11), comme les classes 3, 2 et 9. Les réseaux de ces classes, très reproductibles au travers des sujets, sont donc fortement représentatifs du groupe étudié.

Par la suite, pour chaque classe, une image moyenne est obtenue en déterminant, pour chaque voxel de l'image, sa fréquence d'appartenance aux réseaux de la classe considérée. Ces cartes de fréquence (comprises entre 0 et 1) sont ensuite seuillées et représentées en superposition de l'image anatomique moyenne (le template), aux Figures 7.10 à 7.14. Ces cartes permettent ainsi de distinguer, pour chaque classe, les régions les plus fréquemment impliquées.

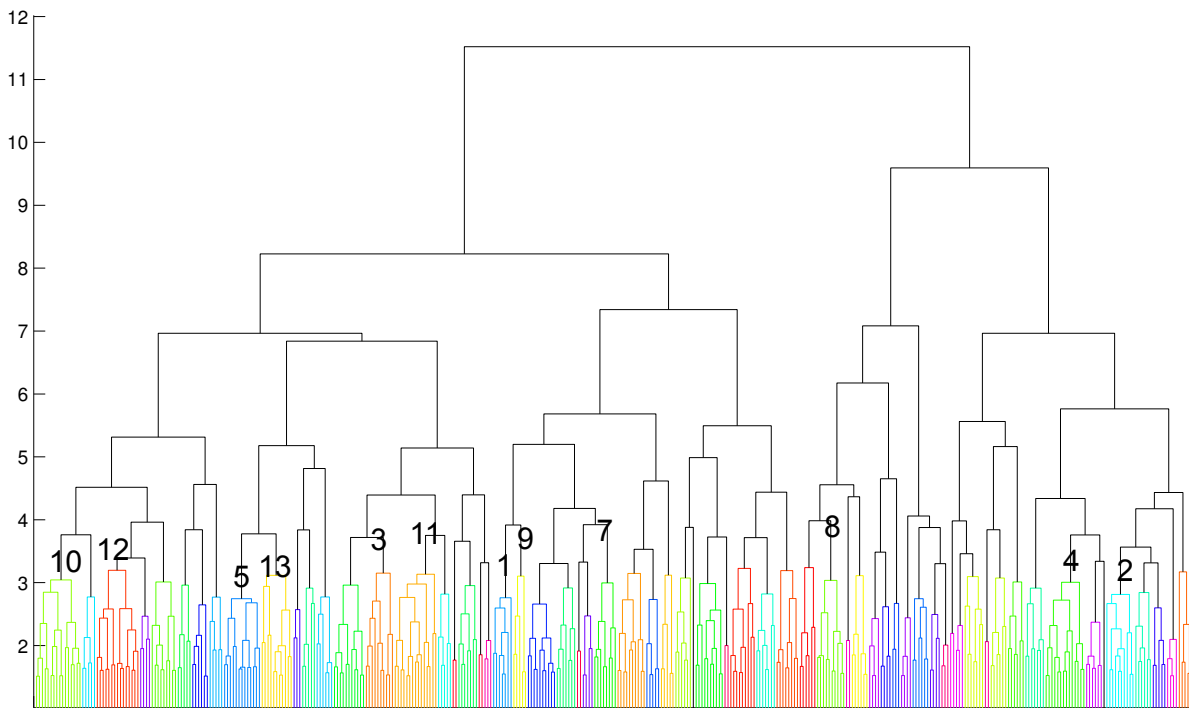


FIG. 7.9 – Dendrogramme permettant la classification des réseaux, et principaux groupes identifiés. Pour une raison de lisibilité, on ne représente que la partie supérieure :  $d > 1$ ,  $d$  étant, en ordonnée, la distance d'agrégation des clusters. La numérotation des classes principales retenues ne présente pas d'ordre apparent, et leur arrangement de classes sur l'axe des abscisses rend compte de leur similarité. Y sont reportées 12 des 13 classes retenues : la classe n°6 n'est pas identifiable car elle implique un nombre de réseaux trop faible.

### 7.3.2 Résultats

Les études portant sur les réseaux de repos distinguent de 5 à une dizaine de réseaux reproductibles au travers des sujets (12 dans le cas de notre dictionnaire d'ACI) répartis en grandes familles : réseaux du mode par défaut (RMD), réseaux latéraux (fronto-pariétaux G et D par exemple), réseaux sensori-moteurs, et réseaux visuels. Dans la suite les principales classes de réseaux sont commentées dans cet ordre.



N°	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Nombre de réseaux	61	108	69	220	186	17	68	63	48	165	98	243	62
Nombre de sujets	5	7	8	5	5	5	6	5	7	6	6	6	6

TAB. 7.6 – Tableau de la composition des principaux groupes de réseaux

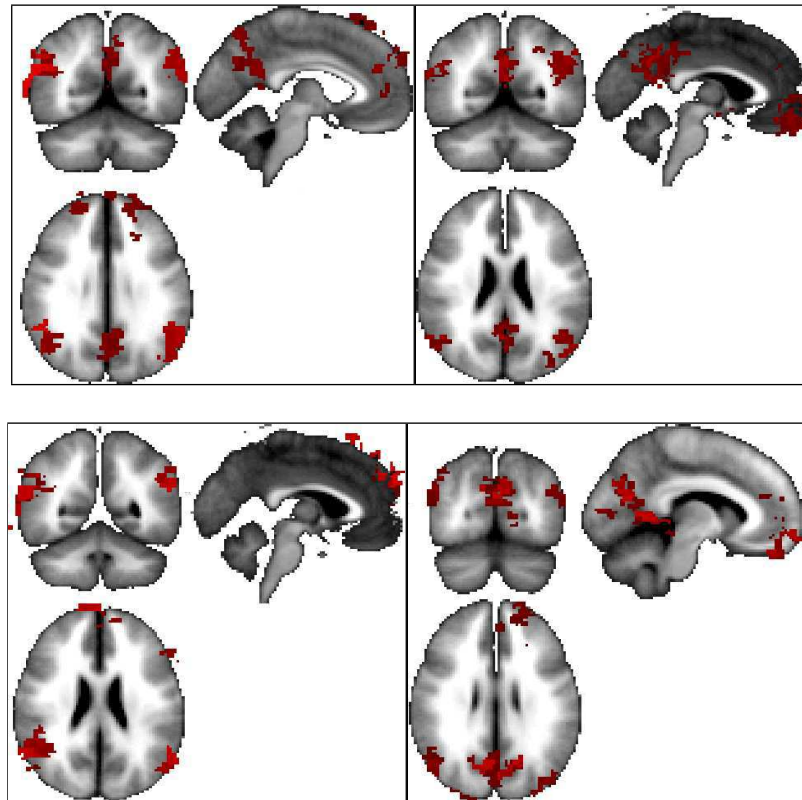


FIG. 7.10 – Représentation des images moyennes issues, dans l'ordre lexicographique, des classes n°12, 10, 5 et 8, relatives au RMD. Les représentations utilisent un seuil de 0.3 pour les régions en rouge

### Les réseaux RMD

Les classes n° 12, 10, 5 et 8, illustrées à la Figure 7.10, présentent des structures abondamment décrites dans la littérature, que l'on associe au réseau RMD. Les réseaux de ces classes correspondent aux classes n°6 et 2 du dictionnaire de composantes ACI.

**Classe n°12** Il s'agit de la classe qui contient le plus de réseaux. On distingue le cortex cingulaire postérieur (aire BA 23), deux régions latérales qui sont présentes dans plus de 50% des réseaux, situées dans les aires temporales (BA 21 et 22) et pariétales (BA 39). Ces aires postérieures sont connues comme étant les éléments du RMD dans plusieurs études antérieures [19, 101–104]. Les aires frontales (médiane et latérales) ne sont présentes que dans la partie supérieure, et sont associées aux processus de désactivation au cours de l'exécution des tâches [105].

**Classe n°10** Les réseaux de la classe n°10 impliquent les aires postérieures invariablement observées dans le RMD (comme dans la classe 12), mais associées cette fois-ci à des aires frontales (médiane et latérales) inférieures, qui sont décrites comme appartenant au RMD canonique. Cependant, les aires temporales et pariétales (G et D) présentent des formes assez différentes de celles observées dans la classe n°12.

**Classe n°5** Les réseaux de la classe n°5 reprennent les aires antérieures médianes, pré-frontales et frontales supérieures de la classe n°12. Les aires postérieures correspondent également aux aires temporales et pariétales observées à la classe n°12 et décrites dans la littérature, mais on constate l'absence de la région du cortex cingulaire. De plus, la région observée en pré-frontal et en frontal supérieur est bien plus importante en médian qu'en latéral.

**Classe n°8** Les réseaux de la classe n°8 impliquent les aires postérieures décrites pour les classes 12 et 10, qui appartiennent au RMD canonique, liées à une région du cortex cingulaire postérieur. Les régions frontales impliquées sont situées dans la région frontale inférieure, tout comme celles de la classe n°10, mais plus latérales que pour cette dernière.

Finalement, les aires impliquées dans ces quatre classes sont les éléments quasi-invariants du (ou des) réseau(x) RMD décrit(s) dans la littérature.

### Les réseaux fronto-temporo-pariétaux

Les réseaux fronto-temporo-pariétaux sont des réseaux qui présentent une forte latéralisation. Ils impliquent les régions fronto-temporo-pariétales (FTP), comme les groupes C et D de [16] (voir Chapitre 1, Section 1.3) ou encore les classes 10, 11, 12 et 1 du dictionnaire de composante ACI, et sont associés à des processus mnésiques. Dans notre cas, il s'agit des réseaux des classes n°3, 1 et 9, illustrées à la Figure 7.11.

**Classes n°3, 1 et 9** Deux classes (classes 3 et 9) regroupent les réseaux les plus partagés entre les sujets, puisqu'elles regroupent des réseaux provenant de 7 à 8 sujets. Les classes correspondent à des réseaux latéraux G (gauche, classe n°3) et D (droite, classes n°1 et 9), qui impliquent

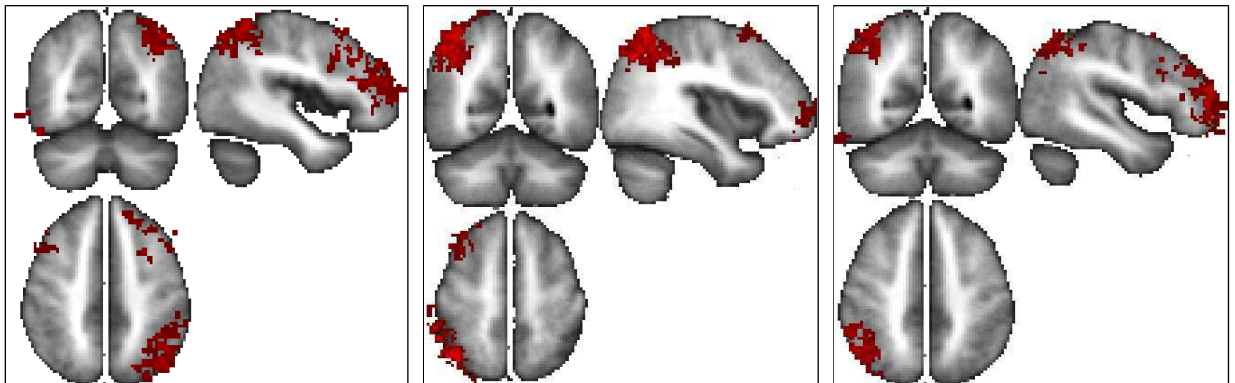


FIG. 7.11 – Représentation des images moyennes issues des classes n°3, 1 et 9, relatives aux réseaux latéralisés. Les représentations utilisent un seuil de 0.3 pour les régions en rouge

des régions situées en fronto-latéral et en pariétal supérieur. La répartition de ces régions (spatialement étendues et de fréquence assez faible), indique que leur localisation spatiale varie entre les sujets. De plus, le réseau FTP gauche se retrouve séparé en deux classes (1 et 9), qui présentent des différences au niveau de la région fronto-pariétale (plus étendue dans la classe 9, et présentant une régions plus supérieure dans la classe 10). On notera, au sein du dendrogramme de la Figure 7.9, la forte proximité des classes 9 et 1, toutes deux fortement latéralisées à gauche.

Les régions des réseaux des classes 1 et 9 (réseaux FTP droit) ont déjà été observées dans des études antérieures [15, 16, 106], et semblent impliquées dans des processus de contrôle exécutif [107, 108], de mémoire de travail et de récupération en mémoire épisodique [109]. En utilisant le paradigme *Remember-Know*, Kim [110] suggère que ce réseau sous-tend des processus de contrôle lors de la récupération en mémoire épisodique.

Finalement, les profils respectifs des réseaux 3 et 9 concordent avec les résultats de Beckmann et Damoiseaux [15, 16] : ces deux réseaux pourraient être des réseaux homologues, et sous-tendre des processus mnésiques différents. Ainsi, en conformité avec le modèle HERA (Hemispheric Encoding/Retrieval Asymetry) proposé par Tulving en 1994 [111] et revisité en 2003 [112], les réseaux de la classe 3 (présents dans l'hémisphère droit) seraient responsables des processus de récupération, tandis que les réseaux de la classe 9 sous-tendraient l'encodage d'un nouveau matériel.

### Les réseaux visuels

La classe 6, représentée à la Figure 7.12, implique des aires visuelles, correspondant aux classes n°3 et 8 du dictionnaire de composantes. Étant donné la proximité et l'homogénéité des aires visuelles, il était prévisible que ces réseaux soient difficilement détectables. En ef-

fet, la méthode proposée ne permet pas de définir des réseaux composés de régions voisines. Ces réseaux impliquent donc un grand nombre de régions de petite taille et sont finalement très éloignés des composantes ACI compactes associées aux réseaux visuels (classe n°3 et 8 du dictionnaire de composantes ACI).

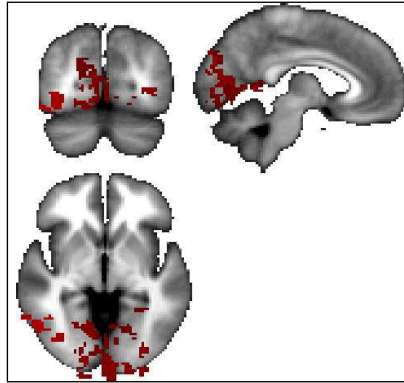


FIG. 7.12 – Représentation de l'image moyenne issue de la classe n°6, relative aux réseaux visuels. Cette représentation utilise un seuil de 0.3 pour les régions en rouge

### Les réseaux sensorimoteurs

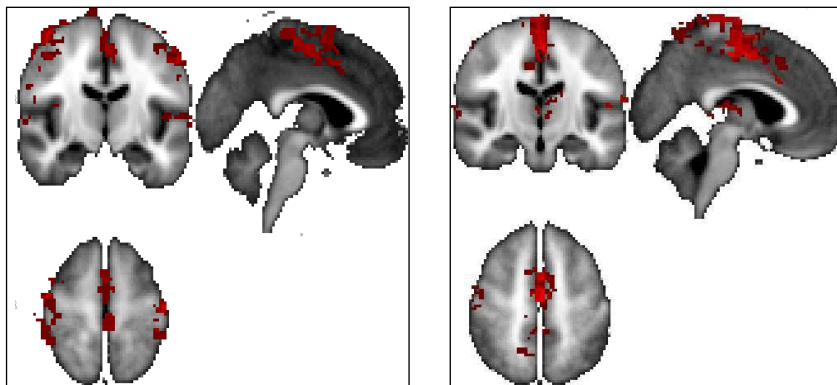


FIG. 7.13 – Représentation des images moyennes issues des classes n°2 et 4, relatives aux réseaux sensorimoteurs. Les représentations utilisent un seuil de 0.3 pour les régions en rouge

**Classes n°4 et 2** Les classes n°4 et 2 représentées à la Figure 7.13, impliquent des aires localisées principalement au niveau du gyrus frontal médian, du gyrus cingulaire et du lobe para-

central, mais également, dans une moindre mesure, au niveau du gyrus temporal et du gyrus post-central gauche.

Ces classes présentent une bonne reproductibilité au travers des sujets, la classe n°2 impliquant des réseaux provenant de 7 sujets sur les 11 (voir tableau 7.6) que compte cette étude, et 5 sujets sur 11 pour la classe n°4.

Ces réseaux sont causés, d'une part, par l'environnement de l'expérience IRMf (bruit, etc.) mais également par l'effort conscient du sujet pour rester immobile ou garder les yeux clos. Ils correspondent donc aux classes n°9, 7 et 5 du dictionnaire de composantes ACI, qui impliquent les aires citées précédemment.

**Classes n°7, 11 et 13** Les classes n°7, 11 et 13, représentées à la Figure 7.14, ne semblent correspondre avec aucune classe de composantes ACI du dictionnaire, mais impliquent des aires que l'on retrouve parfois dans les réseaux FTP latéraux. On notera également leur proximité, dans le dendrogramme de classification de la Figure 7.9, avec les réseaux FTP latéraux : classes n°1 et 9 pour la classe n°7, et classe n°3 pour la classe n°11. Il est cependant difficile de les

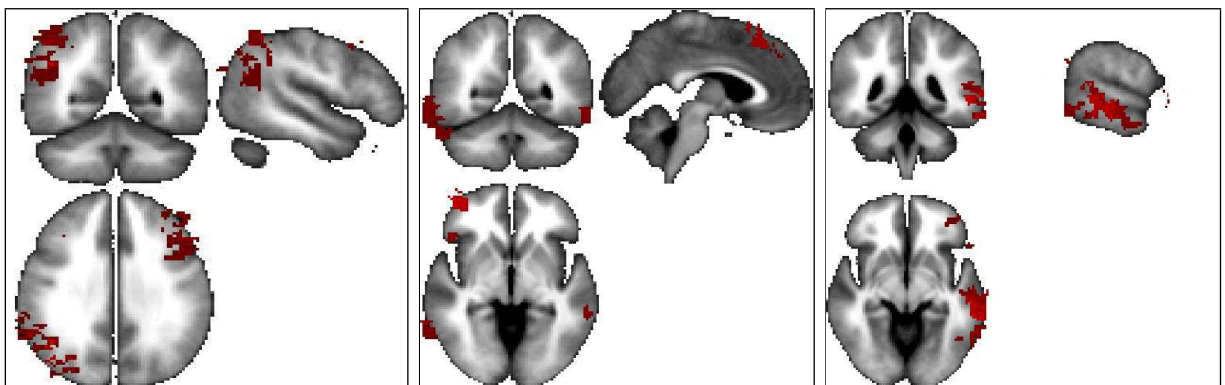


FIG. 7.14 – Représentation des images moyennes issues des classes n°7, 11 et 13. Les représentations utilisent un seuil de 0.3 pour les régions en rouge

classer comme réseaux latéraux des classes n°3, 1 et 9, puisque, dans le cas des classes n°7 et 11, les réseaux impliquent des régions situées dans des hémisphères différents, et dans celui de la classe n°13, ils impliquent des régions temporales plus inférieures et plus postérieures que celles décrites dans la littérature. Notons tout de même que certains réseaux FTP décrits dans la littérature impliquent des aires situées dans les deux hémisphères (par exemple le réseau D de Damoiseaux et *al.* [16], voir Chapitre 1, Section 1.3)

### 7.3.3 Discussion

Rappelons que la création du dictionnaire ACI ainsi que notre méthode de classification des réseaux nécessite d'effectuer un choix arbitraire de seuil, utilisé dans les deux cas pour le seuillage du dendrogramme. Dans le cas de la classification des composantes ACI, ce choix a été effectué avec un expert qui avait déjà fait une classification manuelle des composantes. Le seuil choisi est donc celui qui a permis de retrouver le même nombre et le même type de classes que l'analyse manuelle. Pour la classification des réseaux, il s'agit avant tout de retrouver des réseaux qui sont communs au groupe de sujets étudié. Le choix du seuil nécessite de faire des compromis : un seuil élevé permettra de définir des classes possédant un nombre important de réseaux mais ces derniers ne seront pas forcément homogènes (impliquant des réseaux d'intérêt mélangés avec des réseaux d'artéfact...), et un seuil trop bas produira des classes avec un effectif faible, souvent spécifique d'un unique individu, mais les réseaux de la classe seront alors très homogènes. Nous avons ainsi défini le seuil de manière à retrouver des classes comportant un nombre important de sujets (ici 5 ou plus, soit environ la moitié de sujets).

Même si l'on retrouve, au sein des classes de réseaux, des caractéristiques décrites dans la littérature de réseaux de repos, on observe également que certaines classes attendues, comme le RMD, se retrouvent réparties dans plusieurs classes. Pour prendre le cas du RMD, plusieurs raisons peuvent expliquer sa répartition dans plusieurs classes (10, 12, 5 et 8). Tout d'abord, on peut invoquer le choix arbitraire du seuil utilisé dans le seuillage du dendrogramme. Comme le montre la Figure 7.9, les classes 10 et 12 sont proches l'une de l'autre dans le dendrogramme, et l'utilisation, par exemple, d'un seuil légèrement plus élevé aurait alors permis de fusionner ces classes. Ensuite, la classe n°5 n'implique, au niveau postérieur, que les aires latérales du RMD : cette classe pourrait résulter de l'agrégation d'un certain nombre de ces réseaux latéraux (FTP) avec des réseaux RMD dépourvus du cortex cingulaire, provenant par exemple de la décomposition de réseaux RMD plus complets. C'est également ce que suggère la proximité de cette classe avec les classes 3 et 11 qui regroupent des réseaux FTP. Enfin, on peut argumenter pour la classe n°8 que, si les signaux de certaines aires sont le lieu d'un bruit important (par exemple causé par des artéfacts), on peut s'attendre à ce que certaines classes impliquent des réseaux dont certaines régions proviennent de ces artéfacts. Or, comme ces derniers sont peu reproductibles d'un sujet à l'autre, il n'est alors pas possible de rassembler ces réseaux en une seule classe. En d'autres termes, l'existence d'artéfacts importants au sein des régions impliquées dans les réseaux de repos rend d'autant plus difficile la mise en correspondance de ces derniers aux travers de l'ensemble des sujets. Ce point a d'autant plus d'importance qu'il est avéré, dans notre cas, que les signaux présentent un certain nombre d'artéfacts qui n'ont pas été identifiés comme tels à l'étape du débruitage par ACI (voir Section 7.1.2).

L'étude de groupe que nous venons de mener a permis de classer 1 408 réseaux de repos sur 3 096 initialement détectés. Ces réseaux ont été répartis en une dizaine de classes. Ces classes,

sans correspondre exactement aux composantes du dictionnaire ACI, présentent clairement les caractéristiques des réseaux de repos décrits dans la littérature (réseaux RMD, visuels, FTP et sensorimoteurs). En outre, les résultats de cette classification illustrent la forte variabilité inter-individuelle des réseaux de connectivité par rapport aux composantes ACI : présence de classes à faible effectifs, de sous-classes de réseaux RMD, ou de classes hybrides (RMD/FTP), etc. Ensuite, il convient de souligner que la procédure de classification est entièrement automatisée, contrairement à celle des composantes ACI qui nécessite l'intervention d'un ou plusieurs experts pour la sélection des composantes à classer. Enfin, la procédure de classification, et partant l'étude de groupe développée, remplit efficacement un de ses objectifs premiers, celui d'exclure la quasi totalité des réseaux causés par les différents bruits et artéfacts (1 688 des 3 096 réseaux de départ) : ces réseaux étant spécifiques d'une unique séquence IRMf, les classes qui les regroupent sont automatiquement rejetées car elle n'impliquent pas assez de sujets différents.

## 7.4 Conclusion partielle

On a montré dans ce chapitre que dans le cadre de l'utilisation d'une parcellisation utilisant un grand nombre de régions, la correction de Bonferroni s'avère trop conservatrice, et que son utilisation pour l'analyse des réseaux fonctionnels de l'état de repos ne permet de trouver des réseaux que pour 6 des 11 sujets étudiés. Au contraire, la méthode proposée a permis d'identifier de nombreux réseaux, dont un certain nombre peuvent être rapprochés d'une composante d'ACI relative au RMD. Cependant, certaines composantes ACI de référence ne correspondent avec aucun réseau identifié. La principale raison est que le signal IRMf de repos provient de plusieurs sources, et que la méthode proposée ne peut fonctionner que si les sources de non intérêt ont été supprimées au sein du signal d'origine. De plus, le nombre important de sources d'intérêt (environ une dizaine par sujet) cause des problèmes similaires. Il faudrait idéalement supprimer les contributions de toutes les sources qui n'interviennent pas pour la définition d'un réseau donné. Ceci nécessiterait d'utiliser notre approche séparément pour chacune des composantes d'intérêt, limitant ainsi les avantages de notre procédure.

Pour palier à ces difficultés, nous avons conduit une étude de groupe sur l'ensemble des réseaux détectés au sortir de l'étude par sujet. Cette étude a permis de regrouper les réseaux qui sont reproductibles au travers des sujets. Ensuite, elle réduit la sensibilité de l'approche proposée en excluant automatiquement les réseaux provenant d'artéfacts démontrant par la même la complémentarité des deux approches proposées dans le chapitre précédent. Finalement, même si elle s'avère moins performante que l'ACI dans le cas des études de repos, l'approche de connectivité fonctionnelle proposée a permis l'estimation et l'identification de réseaux de repos





# Conclusion générale et perspectives

## Conclusion générale

DANS le cadre de l'analyse de la connectivité fonctionnelle cérébrale, nous avons développé une méthodologie complète d'inférence des réseaux fonctionnels à partir de données IRMf. Cette méthodologie a pour point d'ancrage une parcellisation fonctionnelle multi-niveaux du cortex cérébral, à partir de laquelle deux méthodes d'inférence des réseaux ont été développées. La première est orientée étude par sujet, la seconde orientée étude de groupe. Au terme de cette thèse, se pose la question de la valeur de cette méthodologie. Nous l'aborderons point par point, puis dans sa totalité.

Concernant la méthode de parcellisation, l'idée de base était de s'affranchir du compromis taille-homogénéité. La méthode présentée est basée sur une série de classifications hiérarchiques des données, couplée à un filtrage basé région. Cette méthode est tout d'abord exploratoire, puisqu'elle se passe d'*a priori* sur la taille des régions, et également adaptative, car elle définit un seuil d'homogénéité appris pour chaque séquence traitée. Cette approche a fait l'objet de plusieurs communications [1, 2], et sa validation a été effectuée sur des données IRMf utilisant un paradigme relatif à la mémoire de travail. Son principal avantage est de produire différents niveaux de parcellisation, rendant inutile le compromis taille-homogénéité, en produisant des régions de taille et d'homogénéité variables et ce, dès les premiers niveaux. Nous avons pu mettre en évidence, au travers d'une étude d'activation menée sur une population de sept sujets, que le filtrage spatial basé région mis en œuvre dans notre approche constituait une bonne alternative au traditionnel filtrage spatial gaussien. L'approche proposée élimine en effet les principaux défauts de l'approche traditionnelle (non détection de petites zones d'activation et agglomération de zones d'activation distinctes et proches par effet de floutage). Cet avantage est mis en valeur par la bonne correspondance entre les régions actives et l'anatomie sulco-gyrale du sujet considéré.

La seconde contribution propose une nouvelle approche dans la détection des réseaux de connectivité fonctionnelle. Cette approche est adaptée à l'utilisation d'une parcellisation hiérarchique ou multi-niveaux comme celle obtenue par la méthode précédente. Les approches traditionnelles font toutes l'hypothèse que les régions sur lesquelles se fonde l'étude de connectivité sont disjointes. Cependant, la procédure de parcellisation multi-niveaux fournit des régions qui ne le sont

pas. Ensuite, le grand nombre de liens possibles entre les régions rend inutilisable la correction de Bonferroni pour résoudre le problème des comparaisons multiples. Ce problème est d'autant plus important dans notre cas que la méthode de parcellisation multi-niveaux produit un nombre très important de régions. L'approche proposée introduit alors la statistique de la taille des réseaux détectés à un seuil donné pour définir si le réseau considéré est significativement associé à la condition étudiée : cette procédure se révèle alors moins conservatrice que la correction de Bonferroni. Ensuite, cette approche a été évaluée dans le cadre des réseaux de repos et plus particulièrement le RMD. On a montré que certains réseaux identifiés pouvaient être rapprochés de la composante ACI expertisée comme RMD pour le sujet considéré. Cependant, cette correspondance n'est pas observée chez un grand nombre de sujets. On a alors souligné que notre approche ne décompose pas les signaux IRMf, ce qui la rend plus sensible aux bruits et aux artefacts que l'ACI. Enfin, on a émis des critiques concernant la comparaison des réseaux d'un sujet avec une unique composante ACI. En effet, une composante ACI provient d'une source indépendante et peut alors être très peu représentée dans les signaux IRMf originaux.

La dernière contribution est une procédure d'identification des réseaux fonctionnels représentatifs d'un groupe ou d'une population donnée. Cette méthode est une étude de groupe, basée sur une classification spectrale des réseaux, qui permet en quelque sorte de « lisser » les résultats obtenus par la méthode précédente, et de déterminer les classes de réseaux qui sont communs à un groupe de sujet. Nous proposons d'utiliser un dictionnaire de composantes ACI afin de définir la similarité entre les réseaux considérés. L'information disponible sur l'ensemble des sujets permet alors de définir des classes qui synthétisent les caractéristiques des réseaux les plus partagés au sein d'une population de sujets. Cette étape est réalisée en étroite collaboration avec l'équipe du Dr Jack Foucher, du département de Psychiatrie des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg. La méthode proposée a tout d'abord permis d'écarter de nombreux réseaux peu reproductibles au travers des sujets. On a ensuite montré que les classes de réseaux obtenues présentent les caractéristiques des réseaux de repos décrits dans la littérature.

En résumé, les résultats de parcellisation sur des données IRMf relatives à la mémoire de travail, ainsi que l'étude de groupe des réseaux de repos s'avèrent tout à fait satisfaisants. En revanche, il est vrai que les études individuelles sur la détection des réseaux de repos ont donné des résultats mitigés, la principale raison étant que le signal IRMf de repos provient de différentes sources. Contrairement à l'ACI, notre approche se base sur le signal de chaque voxel (ou de chaque région) dans son entier, sans effectuer de décomposition ou de séparation de sources. Ce faisant, des signaux *a priori* hétérogènes pour notre approche peuvent, après décomposition par l'ACI, s'avérer homogènes conditionnellement à la source considérée. Ceci montre ainsi la limite de notre approche. Néanmoins, dans le cas des études utilisant un paradigme, on s'attend à ce que le nombre de sources d'intérêt soit plus limité. Dans ce cas, les signaux IRMf des régions actives devraient contenir des motifs d'activation suffisamment importants (une réponse hémodynamique convoluée par le paradigme), pour déterminer des réseaux pertinents. En effet,

nous avons vu au Chapitre 4 que, dans le cas des études utilisant un paradigme d'entrée (qui mettent en œuvre une réponse hémodynamique forte), la méthode de parcellisation définit déjà correctement les régions actives et ce, en l'absence de débruitage par ACI. Ainsi, notre méthode paraît adaptée à l'analyse de la connectivité différentielle (modulation de la connectivité suivant la tâche considérée) car ce type d'études nécessite un paradigme (bloc ou événementiel). Notre méthode (étude par sujet) est alors directement utilisable pour ces analyses alors que l'ACI est actuellement mal adaptée.

## Perspectives

Concernant la parcellisation fonctionnelle du volume cérébral, une première amélioration touche au filtrage basé région. Il est envisageable d'utiliser non pas la moyenne des signaux d'une région mais la première composante temporelle de son ACP. Comme le nombre de décompositions à effectuer est important, une solution serait d'approcher la décomposition d'une région à partir des décompositions de ses sous-régions. On peut aussi envisager l'utilisation d'autres métriques que la corrélation. Cependant, pour la plupart de ces mesures, leur utilisation de manière intense n'est pas envisageable dans la problématique de parcellisation. Enfin, la procédure actuelle de détermination du FDR se base sur l'utilisation d'un volume synthétique de bruit blanc. En dehors de l'utilisation de bruits plus complexes (discutée au Chapitre 3), il a été envisagé d'utiliser les signaux provenant de la matière blanche. Or, cette procédure mène à des FDR peu réalistes. Les récentes approches produisant des *surrogate data* à partir de données réelles pourraient permettre l'utilisation d'un modèle de bruit adapté ou appris pour chacune des séquences traitées. Cette dernière perspective renforcerait ainsi le parti pris de définir une méthode exploratoire, « orientée-données » et adaptative. Finalement, au vu de la mauvaise adaptation de la méthode dans le cas des données de repos, il est envisagé d'utiliser dans ces études l'information de connectivité anatomique apportée par les acquisitions DTI des sujets traités. Cette perspective est bien avancée, toujours en collaboration avec le LINC et l'équipe du Dr Jack Foucher de l'Unité Inserm 666. On obtiendrait alors une parcellisation hiérarchique originale, spécifique d'un sujet étudié.

L'approche de détection des réseaux fonctionnels présentée peut être enrichie sur plusieurs points. Le premier serait de développer un outil destiné à la communauté médicale permettant une analyse exploratoire des réseaux d'un même sujet, sous la forme d'une interface de visualisation et de sélection interactive des réseaux ou des classes de réseaux. Ensuite, deux améliorations concernent l'estimation de la significativité d'un réseau donné. Tout d'abord, il serait souhaitable d'utiliser une modélisation plus robuste de la distribution des mesures sous l'hypothèse  $\mathcal{H}_0$  d'absence de connectivité fonctionnelle. Cette estimation paramétrique pourrait faire appel à des modèles de mélange de gaussiennes dont le nombre serait défini par des critères comme le BIC

par exemple. Enfin, il est envisageable de se passer de la matrice des  $p$ -valeurs et de travailler directement sur la matrice des mesures. Dans ce cas, il n'est plus nécessaire d'estimer la distribution de la mesure sous  $\mathcal{H}_0$ . La statistique de la taille des réseaux pour un seuil donné pourrait alors être estimée en permutant aléatoirement les valeurs de la matrice de connectivité.

Différentes perspectives concernent la méthode de classification des réseaux détectés. Il est envisageable d'utiliser une méthode adaptative de seuillage du dendrogramme, qui prendrait en compte la composition des groupes de réseaux. Un tel partitionnement peut être obtenu en se basant sur une mesure de consistance des classes (homogénéité des réseaux à l'intérieur des classes) tout en imposant un nombre minimal de sujets associés à chaque classe. On peut citer par exemple les indices de représentativité et d'unicité utilisés par Perlberg et *al.* dans [69]. Pour aller plus loin, il paraît important de définir des méthodes qui, partant des classes de réseaux obtenues, mesurent la connectivité moyenne entre les régions impliquées. On accéderait alors à une information supplémentaire relative aux interactions entre les régions impliquées dans les réseaux de la population étudiée. Enfin, la méthode de classification des réseaux est basée sur une distance qui a été définie pour les réseaux de repos. Une perspective importante est d'adapter cette distance pour les réseaux de connectivité différentielle. Dans ce cas, on dispose d'une carte d'activation pour chacune des tâches étudiées (cf. résultats du Chapitre 4). L'utilisation de ces cartes, à la place du dictionnaire de composantes ACI, est une voie de recherche intéressante, pour laquelle aucune sélection manuelle des composantes d'intérêt n'est requise.

# Bibliographie

- [1] G. Ojemann, J. Ojemann, E. Lettich, and M. Berger, "Cortical language localization in left, dominant hemisphere. An electrical stimulation mapping investigation in 117 patients," *J. Neurosurg.*, vol. 71, pp. 316–326, Sep 1989.
- [2] Steven L. Bressler and Emmanuelle Tognoli, "Operational principles of neurocognitive networks," *International Journal of Psychophysiology*, vol. 60, no. 2, pp. 139–148, 2006, *Models and Theories of Brain Function with Special Emphasis on Cognitive Processing*.
- [3] JR Foucher, P Vidailhet, and S. Chanraud, "Functional integration in schizophrenia : too little or too much ? preliminary results on fMRI data.," *Neuroimage*, 2005.
- [4] J. R. Foucher and D. Luck, "Psychosis related to neurological conditions : pro and cons of the dis- / mis-connectivity models of schizophrenia," *Dialogues Clin Neurosci*, vol. 8, pp. 17–27, 2006.
- [5] F Gonzalez-Lima and AR McIntosh, "Structural equation modeling and its application to network analysis in functional brain imaging," *Hum. Brain Mapp.*, 1994.
- [6] K.J. Friston, L. Harrison, and W. Penny, "Dynamic causal modelling," *Neuroimage*, 2003.
- [7] Denis SCHWARTZ, *Localisation des gènes  $\frac{1}{2}$  neuronaux intra-cérébraux de l'activité  $\frac{1}{2}$  MEG et EEG : évaluation de la précision spatiale et temporelle*, Ph.D. thesis, Université de Rennes 1, 1998.
- [8] C. Delmaire, A. Krainik, V. Lethuc, N. Reyns, H. Duffau, L. Capelle, and S. Lehericy, "IRM fonctionnelle cérébrale : bases physiologiques, techniques et applications cliniques," *Journal de Radiologie*, vol. 88, no. 3, Part 2, pp. 497–509, 2007, FMC - Innovation en neuro-imagerie.
- [9] S. Ogawa, T. M. Lee, A. S. Nayak, and P. Glynn, "Oxygenation-sensitive contrast in magnetic resonance image of rodent brain at high magnetic fields," *Magn Reson Med*, vol. 14, pp. 68–78, Apr 1990.
- [10] Christophoros Nikou, Fabrice Heitz, Jean-Paul Armspach, Izzie-Jacques Namer, and Daniel Grucker, "Registration of mr/mr and mr/spect brain images by fast stochastic optimization of robust voxel similarity measures," *NeuroImage*, vol. 8, no. 1, pp. 30–43, 1998.

- [11] Vincent Noblet, Christian Heinrich, Fabrice Heitz, and Jean-Paul Armspach, “Accurate inversion of 3-d transformation fields,” *IEEE Transactions on Image Processing*, vol. 17, no. 10, pp. 1963–1968, 2008.
- [12] K.J. Friston, J. Ashburner, S.J. Kiebel, T.E. Nichols, and W.D. Penny, Eds., *Statistical Parametric Mapping : The Analysis of Functional Brain Images*, Academic Press, 2007.
- [13] J. Chumbley and K.J. Friston, “False discovery rate revisited : Fdr and topological inference using gaussian random fields,” *NeuroImage*, vol. 44, no. 2, pp. 62–70, 2009.
- [14] C.R. Genovese, N. Lazar, and T.E. Nichols, “Thresholding of statistical maps in functional neuroimaging using the false discovery rate,” *NeuroImage*, pp. 870–878, 2002.
- [15] C. F. Beckmann, M. DeLuca, J. T. Devlin, and S. M. Smith, “Investigations into resting-state connectivity using independent component analysis,” *Philos. Trans. R. Soc. Lond., B, Biol. Sci.*, vol. 360, pp. 1001–1013, May 2005.
- [16] J. S. Damoiseaux, S. A R B Rombouts, F. Barkhof, P. Scheltens, C. J. Stam, S. M. Smith, and C. F. Beckmann, “Consistent resting-state networks across healthy subjects.,” *Proc Natl Acad Sci U S A*, vol. 103, no. 37, pp. 13848–13853, Sep 2006.
- [17] M. De Luca, C. F. Beckmann, N. De Stefano, P. M. Matthews, and S. M. Smith, “fMRI resting state networks define distinct modes of long-distance interactions in the human brain,” *Neuroimage*, vol. 29, pp. 1359–1367, Feb 2006.
- [18] Peter Williamson, “Are anticorrelated networks in the brain relevant to schizophrenia ?,” *Schizophrenia Bulletin*, vol. 33, no. 4, pp. 994–1003, 2007.
- [19] M. D. Greicius, G. Srivastava, A. L. Reiss, and V. Menon, “Default-mode network activity distinguishes Alzheimer’s disease from healthy aging : evidence from functional MRI,” *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, vol. 101, pp. 4637–4642, Mar 2004.
- [20] M. D. Greicius, B. H. Flores, V. Menon, G. H. Glover, H. B. Solvason, H. Kenna, A. L. Reiss, and A. F. Schatzberg, “Resting-state functional connectivity in major depression : abnormally increased contributions from subgenual cingulate cortex and thalamus,” *Biol. Psychiatry*, vol. 62, pp. 429–437, Sep 2007.
- [21] A. G. Garrity, G. D. Pearlson, K. McKiernan, D. Lloyd, K. A. Kiehl, and V. D. Calhoun, “Aberrant “default mode” functional connectivity in schizophrenia,” *Am J Psychiatry*, vol. 164, pp. 450–457, Mar 2007.
- [22] M. V. Mannell, A. R. Franco, V. D. Calhoun, J. M. Canive, R. J. Thoma, and A. R. Mayer, “Resting state and task-induced deactivation : A methodological comparison in patients with schizophrenia and healthy controls,” *Hum Brain Mapp*, vol. 31, pp. 424–437, Mar 2010.

- [23] J. Rademacher, A. M. Galaburda, D. N. Kennedy, P. A. Filipek, and V. S. Caviness, “Human cerebral cortex : Localization, parcellation, and morphometry with magnetic resonance imaging,” *Journal of Cognitive Neuroscience*, vol. 4, no. 4, pp. 352–374, 1992.
- [24] Verne S. Caviness, James Meyer, Nikos Makris, and David N. Kennedy, “Mri-based topographic parcellation of human neocortex : An anatomically specified method with estimate of reliability,” *Journal of Cognitive Neuroscience*, vol. 8, no. 6, pp. 566–587, 1996.
- [25] Jean Talairach and Pierre Tournoux, *Co-planar stereotaxic atlas of the human brain*, Thieme Medical Publishers, Stuttgart, 1988.
- [26] J. L. Lancaster, L. H. Rainey, J. L. Summerlin, C. S. Freitas, P. T. Fox, A. C. Evans, A. W. Toga, and J. C. Mazziotta, “Automated labeling of the human brain : a preliminary report on the development and evaluation of a forward-transform method,” *Hum Brain Mapp*, vol. 5, pp. 238–242, 1997.
- [27] J L Lancaster, M G Woldorff, L M Parsons, M Liotti, C S Freitas, L Rainey, P V Kochunov, D Nickerson, S A Mikiten, and P T Fox, “Automated talairach atlas labels for functional brain mapping.,” *Hum Brain Mapp*, vol. 10, no. 3, pp. 120–31, July 2000.
- [28] D. Louis Collins, C. J. Holmes, T. M. Peters, and A. C. Evans, “Automatic 3-d model-based neuroanatomical segmentation,” *Human Brain Mapping*, vol. 3, no. 3, pp. 190–208, 1995.
- [29] A. C. Evans, D. L. Collins, S. R. Millst, E. D. Brown, R. L. Kelly, and T. M. Peters, “3D statistical neuroanatomical models from 305 MRI volumes,” in *Symposium, IEEE-Nuclear S. and and Medical Imaging Conference*, IEEE-Nuclear S. and and Medical Imaging Conference Symposium, Ed., 1993, pp. 1813–1817.
- [30] N Tzourio-Mazoyer, B Landeau, D Papathanassiou, F Crivello, O Etard, N Delcroix, B Mazoyer, and M Joliot, “Automated anatomical labeling of activations in spm using a macroscopic anatomical parcellation of the mni mri single-subject brain.,” *Neuroimage*, vol. 15, no. 1, pp. 273–89, Jan. 2002.
- [31] Patric Hagmann, Cammoun Leila, Gigandet Xavier, Meuli Reto, Honey Christopher J, Wedeen Van J, and Sporns Olaf Hagmann, “Mapping the structural core of human cerebral cortex,” *PLoS Biol*, vol. 6, no. 7, pp. e159, 07 2008.
- [32] C. Clouchoux, D. Rivière, J. F. Mangin, G. Operto, J. Régis, and O. Coulon, “Model-driven parameterization of the cortical surface for localization and inter-subject matching,” *Neuroimage*, Dec 2009.
- [33] A. Cachia, J.-F. Mangin, D. Rivière, D. Papadopoulos-Orfanos, F. Kherif, I. Bloch, and J. Régis, “A generic framework for the parcellation of the cortical surface into gyri using geodesic voronoi[combining diaeresis above] diagrams,” *Medical Image Analysis*, vol. 7, no. 4, pp. 403–416, 2003, Medical Image Computing and Computer Assisted Intervention.

- [34] C Clouchoux, O Coulon, D Rivière, A Cachia, J F Mangin, and J Régis, “Anatomically constrained surface parameterization for cortical localization.,” 2005.
- [35] C. Clouchoux, O. Coulon, J. L. Anton, J. F. Mangin, and J. Régis, “A new cortical surface parcellation model and its automatic implementation,” *Med Image Comput Comput Assist Interv*, vol. 9, pp. 193–200, 2006.
- [36] B. Thyreau, B. Thirion, G. Flandin, and J. B. Poline, “Anatomo-functional description of the brain : a probabilistic approach,” in *Proceedings of the 2006 International Conference on Acoustics, Speech and Signal Processing ICASSP 2006*, 2006.
- [37] A. Tucholka, B. Thirion, M. Perrot, P. Pinel, J.-F. Mangin, and J.-B. Poline, “Probabilistic anatomo-functional parcellation of the cortex : how many regions ?,” in *11thProc. MICCAI, LNCS Springer Verlag*, New-York, USA, 2008.
- [38] Guillaume Flandin, Ferath Kherif, Xavier Pennec, Grégoire Malandain, N. Ayache, and Jean-Baptiste Poline, “Improved detection sensitivity in functional mri data using a brain parcelling technique,” in *Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention – MICCAI 2002*, 2002.
- [39] Steven Fortune, “A sweepline algorithm for voronoi diagrams,” *Algorithmica*, vol. 2, 11 1987.
- [40] G. Flandin, F. Kherif, X. Pennec, D. Riviere, N. Ayache, and J.-B. Poline, “Parcellation of brain images with anatomical and functional constraints for fmri data analysis,” in *Biomedical Imaging, 2002. Proceedings. 2002 IEEE International Symposium on*, 2002, pp. 907–910.
- [41] B. Thirion, G. Flandin, P. Pinel, A. Roche, P. Ciuciu, and J. B. Poline, “Dealing with the shortcomings of spatial normalization : multi-subject parcellation of fMRI datasets.,” *Hum. Brain Mapp.*, vol. 27, no. 8, pp. 678–93, 2006.
- [42] R. C. Craddock, G. A. James, P. Holtzheimer, X. Hu, and H. Mayberg, “Roi atlas generation from whole brain parcellation of resting state fmri data,” in *ISMRM 2010. Annual International Conference of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine*, May 2010.
- [43] R. C. Craddock, G. A. James, P. Holtzheimer, X. Hu, and H. Mayberg, “A whole brain fmri atlas generated via spatially constrained spectral clustering. part i : Methods,” in *HBM 2010. Annual International Conference of the Organization of Human Brain Mapping*, June 2010.
- [44] P. Bellec, V. Perlberg, S. Jbabdi, M. Pelegriani-Issac, J. Anton and J. Doyon, and H. Benali, “Identification of large-scale networks in the brain using fMRI,” *NeuroImage*, vol. 29, pp. 1231–1243, 2006.



- [45] Jianbo Shi and Jitendra Malik, "Normalized Cuts and Image Segmentation," *IEEE Trans. Pattern Anal. Mach. Intell.*, vol. 22, no. 8, pp. 888–905, Aug. 2000.
- [46] J. Wang, L. Wang, Y. Zang, H. Yang, H. Tang, Q. Gong, Z. Chen, C. Zhu, and Y. He, "Parcellation-dependent small-world brain functional networks : a resting-state fMRI study," *Hum Brain Mapp*, vol. 30, pp. 1511–1523, May 2009.
- [47] D. Cordes, V. Haughton, J. D. Carew, K. Arfanakis, and K. Maravilla, "Hierarchical clustering to measure connectivity in fMRI resting-state data," *Magn. Reson. Imaging*, vol. 20, no. 4, pp. 305–317, May 2002.
- [48] P. Filzmoser, R. Baumgartner, and E. Moser, "A hierarchical clustering method for analyzing functional MR images," *Magn Reson Imaging*, vol. 17, pp. 817–826, Jul 1999.
- [49] G.N. Lance and W.T. Williams, "A generalised sorting strategy for computer classifications," *Nature*, vol. 212, pp. 218, 1966.
- [50] R. O. Duda, P. E. Hart, and D. G. Stork, *Pattern Classification (2nd Edition)*, Wiley-Interscience, 2000.
- [51] Yoav Benjamini and Yosef Hochberg, "Controlling the false discovery rate : a practical and powerful approach to multiple testing," *J. Roy. Statist. Soc. Ser. B*, vol. 57, no. 1, pp. 289–300, 1995.
- [52] Yoav Benjamini and Daniel Yekutieli, "The control of the false discovery rate in multiple testing under dependency," *Ann. Statist.*, vol. 29, no. 4, pp. 1165–1188, 2001.
- [53] T.E. Nichols and A.P. Holmes, "Nonparametric permutation tests for functional neuroimaging : a primer with examples," *Human Brain Mapping*, vol. 15, pp. 1–25, 2001.
- [54] D. Luck, J. R. Foucher, I. Offerlin-Meyer, M. Lepage, and J. M. Danion, "Assessment of single and bound features in a working memory task in schizophrenia," *Schizophr. Res.*, vol. 100, pp. 153–160, Mar 2008.
- [55] Jody Tanabe, David Miller, Jason Tregellas, Robert Freedman, and Francois G. Meyer, "Comparison of detrending methods for optimal fmri pre-processing," *NeuroImage*, vol. 15, pp. 902–907, 2002.
- [56] K. J. Friston, O. Josephs, E. Zarahn, A. P. Holmes, S. Rouquette, and J. Poline, "To smooth or not to smooth ? Bias and efficiency in fMRI time-series analysis," *Neuroimage*, vol. 12, pp. 196–208, Aug 2000.
- [57] H. Benali, I. Buvat, F. Bazin J.P. Frouin, and R. Di Paola, "Camis : clustering algorithm for medical image sequences using a mutual nearest neighbour criterion," in *Mathematical Methods in Medical Imaging III. Proceedings of SPIE - the International Society for Optical Engineering*, v. 2299, Fred L. Bookstein, Ed., Bellingham, Wash. USA, 1994, pp. 336–347.

- [58] KJ Friston, CD Frith, PF Liddle, and RS. Frackowiak, “Functional connectivity : the principal-component analysis of large (pet) data sets,” *J Cereb Blood Flow Metab*, 1993.
- [59] K. J. Friston, P. Jezzard, and R. Turner, “Analysis of functional MRI time-series,” *Human Brain Mapping*, vol. 1, no. 2, pp. 153–171, 1994.
- [60] K.J. Friston, “Functional and effective connectivity in neuroimaging : a synthesis,” *Hum. Brain Mapp.*, vol. 2, pp. 56–78, 1994.
- [61] K. J. Friston, J. Phillips, D. Chawla, and C. Büchel, “Revealing interactions among brain systems with nonlinear pca.,” *Hum Brain Mapp*, vol. 8, no. 2-3, pp. 92–97, 1999.
- [62] K. J. Friston, J. Phillips, D. Chawla, and C. Büchel, “Nonlinear pca : characterizing interactions between modes of brain activity.,” *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, vol. 355, no. 1393, pp. 135–146, Jan 2000.
- [63] F Esposito, E Formosano, E Seifritz, R Goebel, R Morrone, G Tedeschi, and F Di Salle, “Spatial independent component analysis of functional MRI time-series : to what extent do results depend on the algorithm used?,” *Hum. Brain Mapp.*, vol. 16, pp. 146–157, 2002.
- [64] E. Formisano, F. Esposito, N. Kriegeskorte, G. Tedeschi, F. Di Salle, and R. Goebel, “Spatial independent component analysis of functional magnetic resonance imaging time-series : characterization of the cortical components,” *Neurocomputing*, vol. 49, no. 1-4, pp. 241–254, 2002.
- [65] M. J. McKeown, S. Makeig, G. G. Brown, T. P. Jung, S. S. Kindermann, A. J. Bell, and T. J. Sejnowski, “Analysis of fmri data by blind separation into independent spatial components.,” *Hum Brain Mapp*, vol. 6, no. 3, pp. 160–188, 1998.
- [66] M. J. McKeown, “Detection of consistently task-related activations in fmri data with hybrid independent component analysis.,” *Neuroimage*, vol. 11, no. 1, pp. 24–35, Jan 2000.
- [67] M. McKeown, Y. J. Hu, and Z. Jane Wang, “ICA Denoising for Event-Related fMRI Studies,” *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*, vol. 1, pp. 157–161, 2005.
- [68] V. D. Calhoun, T. Adali, G. D. Pearlson, and J. J. Pekar, “A method for making group inferences from functional MRI data using independent component analysis,” *Hum Brain Mapp*, vol. 14, pp. 140–151, Nov 2001.
- [69] V. Perlberg, G. Marrelec, J. Doyon, M. Pelegriani-Issac, S. Lehericy, and H. Benali, “Nedica : Detection of group functional networks in fmri using spatial independent component analysis,” in *Biomedical Imaging : From Nano to Macro, 2008. ISBI 2008. 5th IEEE International Symposium on*, May 2008, pp. 1247–1250.

- [70] B. Biswal, F. Z. Yetkin, V. M. Haughton, and J. S. Hyde, "Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI," *Magn Reson Med*, vol. 34, pp. 537–541, Oct 1995.
- [71] G. Lohmann and S. Bohn, "Using replicator dynamics for analyzing fMRI data of the human brain," *IEEE Trans Med Imaging*, vol. 21, pp. 485–492, May 2002.
- [72] R. Salvador, J. Suckling, C. Schwarzbauer, and E. Bullmore, "Undirected graphs of frequency-dependent functional connectivity in whole brain networks," *Philos. Trans. R. Soc. Lond., B, Biol. Sci.*, vol. 360, pp. 937–946, May 2005.
- [73] FT. Sun, L. Miller, and M. D'Esposito, "Measuring interregional functional connectivity using coherence and partial coherence analyses of fMRI data," *NeuroImage*, vol. 21, pp. 647–658, 2004.
- [74] B. Thirion, D. Silke, and J. B. Poline, "Detection of signal synchronizations in resting-state fMRI datasets," *NeuroImage*, vol. 29, no. 1, pp. 321–327, 2006.
- [75] S. Achard, R. Salvador, B. Whitcher, J. Suckling, and E. Bullmore, "A resilient, low-frequency, small-world human brain functional network with highly connected association cortical hubs," *J. Neurosci.*, vol. 26, pp. 63–72, Jan 2006.
- [76] G. Marrelec, B. Horwitz, J. Kim, M. Pélégriani-Issac, H. Benali, and J. Doyon, "Using partial correlation to enhance structural equation modeling of functional MRI data," *Magn Reson Imaging*, vol. 25, pp. 1181–1189, Oct 2007.
- [77] P. Golland, Y. Golland, and R. Malach, "Detection of spatial activation patterns as unsupervised segmentation of fMRI data," *Med Image Comput Comput Assist Interv*, vol. 10, pp. 110–118, 2007.
- [78] J. Xia, F. Liang, and Y. M. Wang, "On clustering fMRI using potts and mixture regression models," *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*, vol. 1, pp. 4795–4798, 2009.
- [79] S. Dodel, J. M. Herrmann, and T. Geisel, "Functional connectivity by cross-correlation clustering," *Neurocomputing*, vol. 44-46, pp. 4065–1070, 2002.
- [80] Victor M. Eguíluz, Dante R. Chialvo, Guillermo A. Cecchi, Marwan Baliki, and A. Vania Apkarian, "Scale-free brain functional networks," *Phys. Rev. Lett.*, vol. 94, no. 1, pp. 018102, Jan 2005.
- [81] M. P. van den Heuvel, C. J. Stam, M. Boersma, and H. E. Hulshoff Pol, "Small-world and scale-free organization of voxel-based resting-state functional connectivity in the human brain," *Neuroimage*, vol. 43, pp. 528–539, Nov 2008.
- [82] Andrew Zalesky, Alex Fornito, Ian H. Harding, Luca Cocchi, Murat Yücel, Christos Pantelis, and Edward T. Bullmore, "Whole-brain anatomical networks : Does the choice of nodes matter?," *NeuroImage*, vol. 50, no. 3, pp. 970–983, 2010.

- [83] Danielle S. Bassett, Edward Bullmore, Beth A. Verchinski, Venkata S. Mattay, Daniel R. Weinberger, and Andreas Meyer-Lindenberg, “Hierarchical organization of human cortical networks in health and schizophrenia,” *The Journal of Neuroscience*, vol. 28, no. 37, pp. 9239–9248, 2008.
- [84] W. Liao, Z. Zhang, Z. Pan, D. Mantini, J. Ding, X. Duan, C. Luo, G. Lu, and H. Chen, “Altered functional connectivity and small-world in mesial temporal lobe epilepsy,” *PLoS ONE*, vol. 5, pp. e8525, 2010.
- [85] A. Fornito, A. Zalesky, and E. T. Bullmore, “Network scaling effects in graph analytic studies of human resting-state fMRI data,” *Front Syst Neurosci*, vol. 4, pp. 22, 2010.
- [86] Jin Cao and Keith Worsley, “The geometry of correlation fields with an application to functional connectivity of the brain,” *Ann. Appl. Probab*, vol. 9, pp. 1021–1057, 1998.
- [87] M. J. Lowe, B. J. Mock, and J. A. Sorenson, “Functional connectivity in single and multislice echoplanar imaging using resting-state fluctuations.,” *Neuroimage*, vol. 7, no. 2, pp. 119–132, Feb 1998.
- [88] D. Cordes, V. M. Haughton, K. Arfanakis, G. J. Wendt, P. A. Turski, C. H. Moritz, M. A. Quigley, and M. E. Meyerand, “Mapping functionally related regions of brain with functional connectivity mr imaging,” *AJNR Am J Neuroradiol*, vol. 21, no. 9, pp. 1636–1644, Oct 2000.
- [89] M Hampson, BS Peterson, P Skudlarski, JC Gatenby, and Gore JC., “Detection of functional connectivity using temporal correlations in mr images,” *Hum. Brain Mapp.*, vol. 15, pp. 247–262, 2002.
- [90] Michael D. Fox, Maurizio Corbetta, Abraham Z. Snyder, Justin L. Vincent, and Marcus E. Raichle, “Spontaneous neuronal activity distinguishes human dorsal and ventral attention systems,” *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 103, no. 26, pp. 10046–10051, 2006.
- [91] Mark J Lowe, Micheal D Phillips, Joseph T Lurito, David Mattson, Mario Dzemedzic, and Vincent P Mathews, “Multiple sclerosis : low-frequency temporal blood oxygen level-dependent fluctuations indicate reduced functional connectivity initial results.,” *Radiology*, vol. 224, no. 1, pp. 184–192, Jul 2002.
- [92] D. J. Watts and S. H. Strogatz, “Collective dynamics of ‘small-world’ networks,” *Nature*, vol. 393, pp. 440–442, Jun 1998.
- [93] Andrew Y. Ng, Michael I. Jordan, and Yair Weiss, “On spectral clustering : Analysis and an algorithm,” in *Advances in Neural Information Processing Systems 14*. 2001, pp. 849–856, MIT Press.
- [94] J. B. Tenenbaum, V. de Silva, and J. C. Langford, “A global geometric framework for nonlinear dimensionality reduction,” *Science*, vol. 290, pp. 2319–2323, Dec 2000.

- [95] S. Kullback and R. A. Leibler, "On Information and Sufficiency," *The Annals of Mathematical Statistics*, vol. 22, no. 1, pp. 79–86, 1951.
- [96] Tom Fawcett, "Roc graphs : Notes and practical considerations for researchers (improved edition)," Tech. Rep., HP Labs, 2004.
- [97] Vincent Perlbarg, Pierre Bellec, Jean-Luc Anton, Mélanie Pélégrini-Issac, Julien Doyon, and Habib Benali, "Corsica : correction of structured noise in fmri by automatic identification of ica components," *Magnetic Resonance Imaging*, vol. 25, no. 1, pp. 35–46, 2007.
- [98] Christopher G. Thomas, Richard A. Harshman, and Ravi S. Menon, "Noise reduction in bold-based fmri using component analysis," *NeuroImage*, vol. 17, no. 3, pp. 1521–1537, 2002.
- [99] J. Cohen, "A Coefficient of Agreement for Nominal Scales," *Educational and Psychological Measurement*, vol. 20, no. 1, pp. 37, 1960.
- [100] J. R. Landis and G. G. Koch, "The Measurement of Observer Agreement for Categorical Data," *Biometrics*, vol. 33, no. 1, pp. 159–174, Mar. 1977.
- [101] R. L. Buckner, A. Z. Snyder, B. J. Shannon, G. LaRossa, R. Sachs, A. F. Fotenos, Y. I. Sheline, W. E. Klunk, C. A. Mathis, J. C. Morris, and M. A. Mintun, "Molecular, structural, and functional characterization of Alzheimer's disease : evidence for a relationship between default activity, amyloid, and memory," *J. Neurosci.*, vol. 25, pp. 7709–7717, Aug 2005.
- [102] R. L. Gould, R. G. Brown, A. M. Owen, E. T. Bullmore, and R. J. Howard, "Task-induced deactivations during successful paired associates learning : an effect of age but not Alzheimer's disease," *Neuroimage*, vol. 31, pp. 818–831, Jun 2006.
- [103] M.D. Greicius, B. Krasnow, A. Reiss, and V. Menon, "Functional connectivity in the resting brain : A network analysis of the default mode hypothesis," *PNAS*, vol. 100, no. 1, pp. 253–258, 2003.
- [104] M. D. Greicius and V. Menon, "Default-mode activity during a passive sensory task : uncoupled from deactivation but impacting activation," *J Cogn Neurosci*, vol. 16, pp. 1484–1492, Nov 2004.
- [105] D. A. Gusnard, E. Akbudak, G. L. Shulman, and M. E. Raichle, "Medial prefrontal cortex and self-referential mental activity : relation to a default mode of brain function," *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, vol. 98, pp. 4259–4264, Mar 2001.
- [106] W. Liao, H. Chen, Y. Feng, D. Mantini, C. Gentili, Z. Pan, J. Ding, X. Duan, C. Qiu, S. Lui, Q. Gong, and W. Zhang, "Selective aberrant functional connectivity of resting state networks in social anxiety disorder," *Neuroimage*, vol. 52, pp. 1549–1558, Oct 2010.

- [107] M. Corbetta and G. L. Shulman, “Control of goal-directed and stimulus-driven attention in the brain,” *Nat. Rev. Neurosci.*, vol. 3, pp. 201–215, Mar 2002.
- [108] A. W. MacDonald, J. D. Cohen, V. A. Stenger, and C. S. Carter, “Dissociating the role of the dorsolateral prefrontal and anterior cingulate cortex in cognitive control,” *Science*, vol. 288, pp. 1835–1838, Jun 2000.
- [109] R. Cabeza and L. Nyberg, “Neural bases of learning and memory : functional neuroimaging evidence,” *Curr. Opin. Neurol.*, vol. 13, pp. 415–421, Aug 2000.
- [110] H. Kim, “Dissociating the roles of the default-mode, dorsal, and ventral networks in episodic memory retrieval,” *Neuroimage*, vol. 50, pp. 1648–1657, May 2010.
- [111] E. Tulving, S. Kapur, F. I. Craik, M. Moscovitch, and S. Houle, “Hemispheric encoding/retrieval asymmetry in episodic memory : positron emission tomography findings,” *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, vol. 91, pp. 2016–2020, Mar 1994.
- [112] R. Habib, L. Nyberg, and E. Tulving, “Hemispheric asymmetries of memory : the HERA model revisited,” *Trends Cogn. Sci. (Regul. Ed.)*, vol. 7, pp. 241–245, Jun 2003.
- [113] S. Karkar, S. Faisan, L. Thoraval, and J.R. Foucher, “Une nouvelle approche de parcellisation multi-niveaux pour l’analyse de la connectivité fonctionnelle cérébrale,” in *XXIIeme Colloque GRETSI*, 2009.
- [114] Slim Karkar, Sylvain Faisan, Laurent Thoraval, and Jack R. Foucher, “A multi-level parcellation approach for brain functional connectivity analysis,” in *Engineering in Medicine and Biology Society, 2009. EMBC 2009. Annual International Conference of the IEEE*, Sept. 2009, pp. 3497–3500.

# Annexe I : liste des publications

- [1] Slim Karkar, Sylvain Faisan, Laurent Thoraval, et Jack R. Foucher, “Une nouvelle approche de parcellisation multi-niveaux pour l’analyse de la connectivité fonctionnelle cérébrale,” *XXIIeme Colloque GRETSI*, Septembre 2009.
- [2] Slim Karkar, Sylvain Faisan, Laurent Thoraval, and Jack R. Foucher, “A multi-level parcellation approach for brain functional connectivity analysis,” in *Engineering in Medicine and Biology Society, 2009. EMBC 2009. Annual International Conference of the IEEE*, Sept. 2009, pp. 3497–3500.
- [3] Slim Karkar, Sylvain Faisan, Laurent Thoraval, and Jack R.Foucher, “About estimating the significance of brain functional networks in fMRI,” in *HBM 2010. Annual International Conference of the Organization of Human Brain Mapping*, June 2010.





## Annexe II : Extraction des réseaux avec correction de Bonferroni

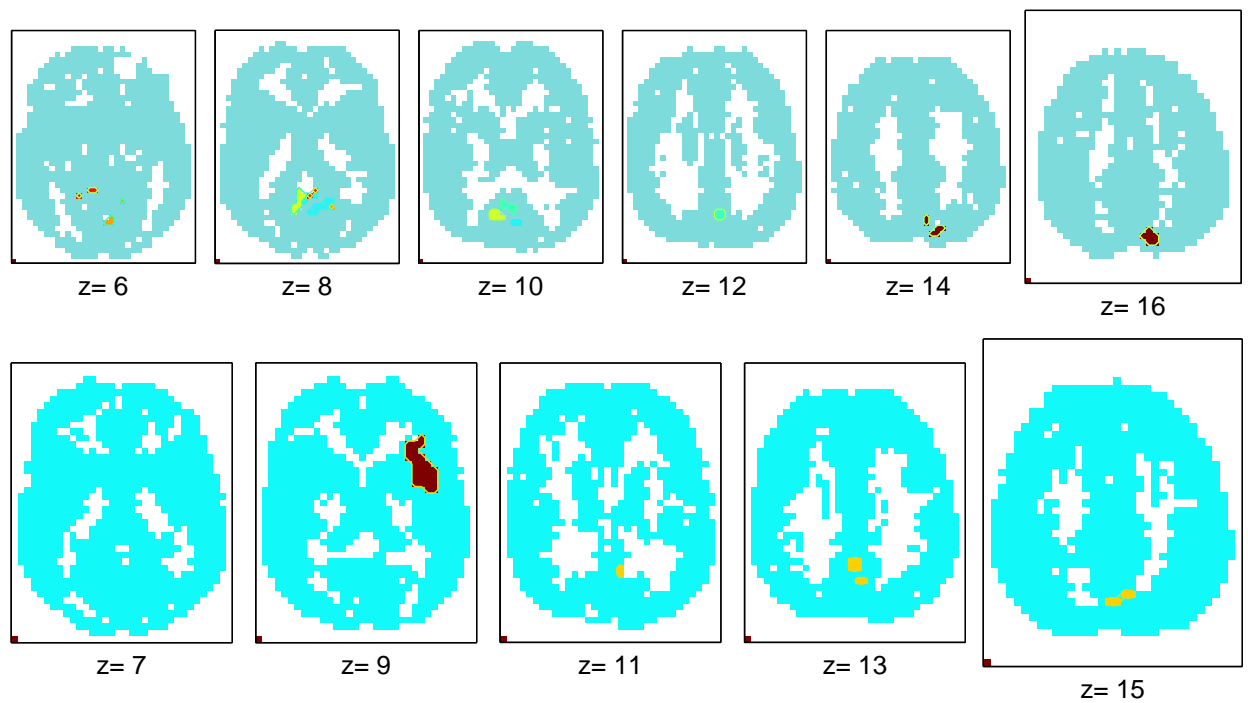


FIG. 7.15 – Coupes axiales des réseaux identifiés pour le sujet SZ1 avec une correction de Bonferroni.

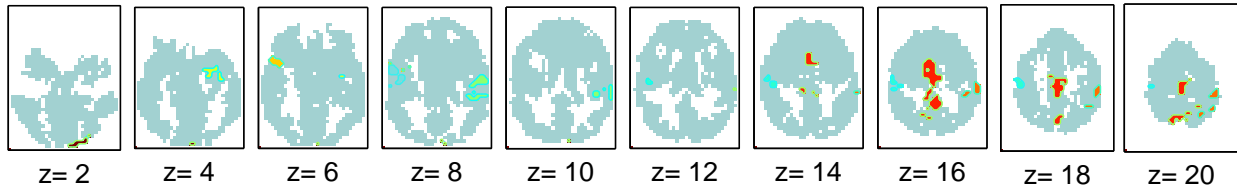


FIG. 7.16 – Coupes axiales du réseau identifié pour le sujet SZ2 avec une correction de Bonferroni.

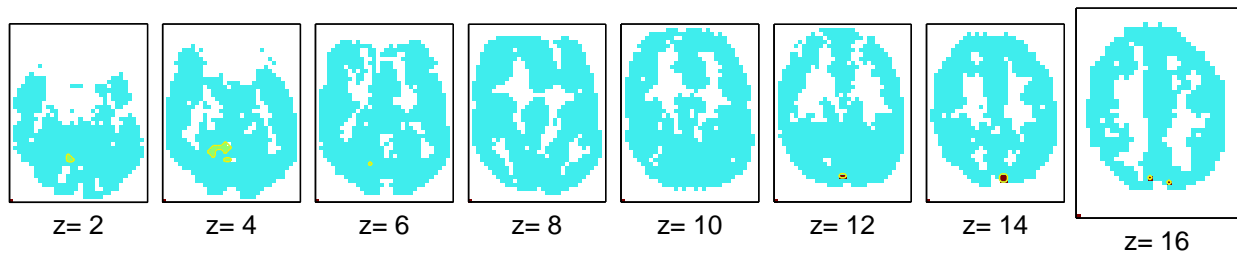


FIG. 7.17 – Coupes axiales du réseau identifié pour le sujet SZ3 avec une correction de Bonferroni.

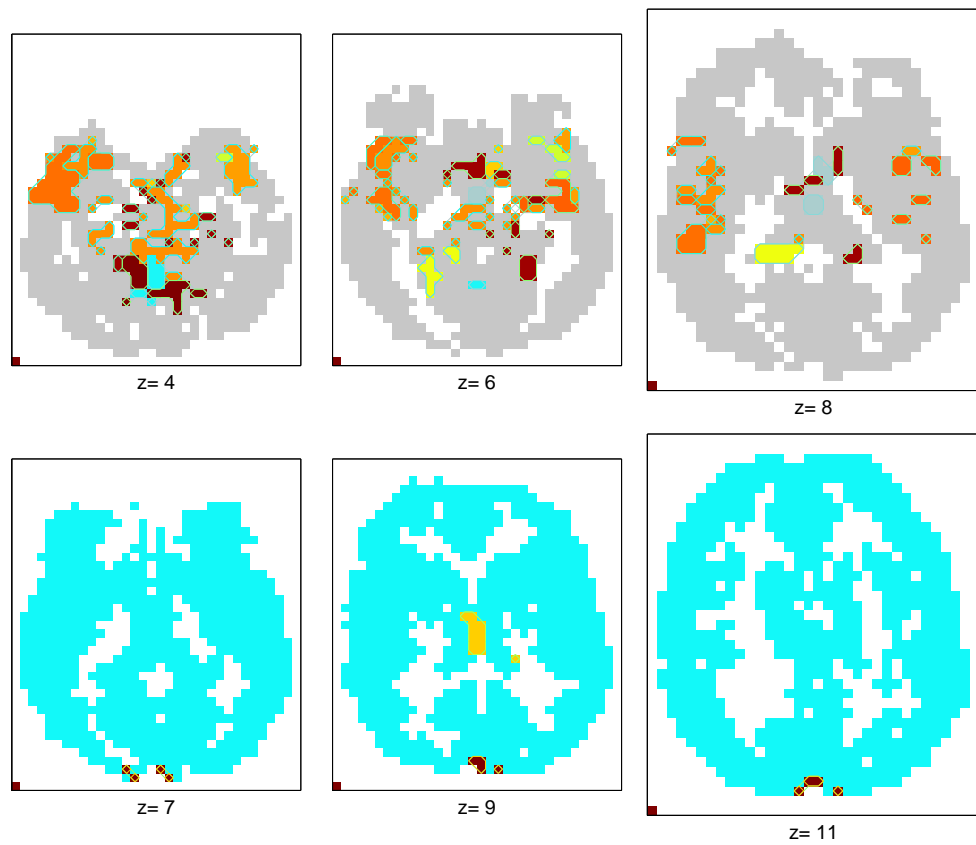


FIG. 7.18 – Coupes axiales des réseaux identifiés pour le sujet SZ4 avec une correction de Bonferroni.

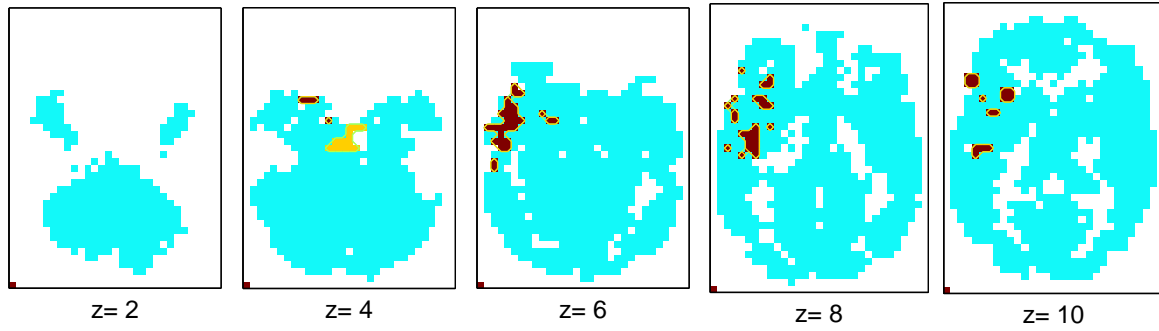


FIG. 7.19 – Coupes axiales du réseau identifié pour le sujet SZ5 avec une correction de Bonferroni.

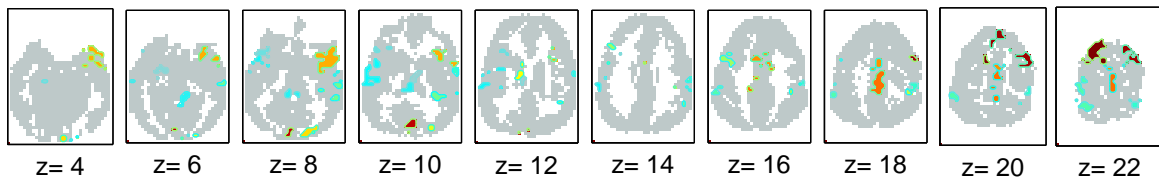


FIG. 7.20 – Coupes axiales du réseau identifié pour le sujet SZ6 avec une correction de Bonferroni.

## Annexe III : Réseau du mode par défaut : sujets SZ5 à SZ9

**Sujet SZ5** Les trois méthodes de distances ont permis d'identifier des réseaux similaires (dont deux identiques pour KI et ASC). Les régions qu'ils impliquent montrent quelques recouvrements avec la composante ACI : zone médiane des coupes  $z = 12$  et  $13$ , et région occipitale gauche des coupes  $z = 13$  et  $15$  pour le réseaux des lignes KI et ASC. Les distances KI et ASC permettent de retrouver des réseaux en accord avec l'ACI, bien que la région frontale ( $z=12-17$ ) de l'ACI soit absente des réseaux.

**Sujet SZ6** Les réseaux identifiés par les distances KI et AUC sont proches, et présentent des recouvrement assez important avec l'ACI dans la région frontale inférieure gauche sur les coupes  $z = 14-17$  et la région occipitale gauche, sur les mêmes coupes. Cette dernière région est présente dans le réseaux identifié par la distance DB, qui montre également un recouvrement pour la région frontale médiane des coupes  $z = 17-18$ . Cependant aucun réseaux ne présente de régions correspondant la région occipitale médiane (coupes  $z = 16$  et  $17$ ) de l'ACI.

**Sujet SZ9** Les réseaux identifiés chez ce sujet présentent tous des régions qui correspondent la composante ACI quant leur forme et leur localisation, comme la zone frontale médiane inférieure ( $z = 12-14$ ) et supérieure ( $z = 17$ ), ainsi que la zone occipitale médiane des coupes  $z = 13-15$ . Le réseau identifié par la distance KI propose un recouvrement supplémentaire dans la région occipitale gauche en  $z = 12-14$ .

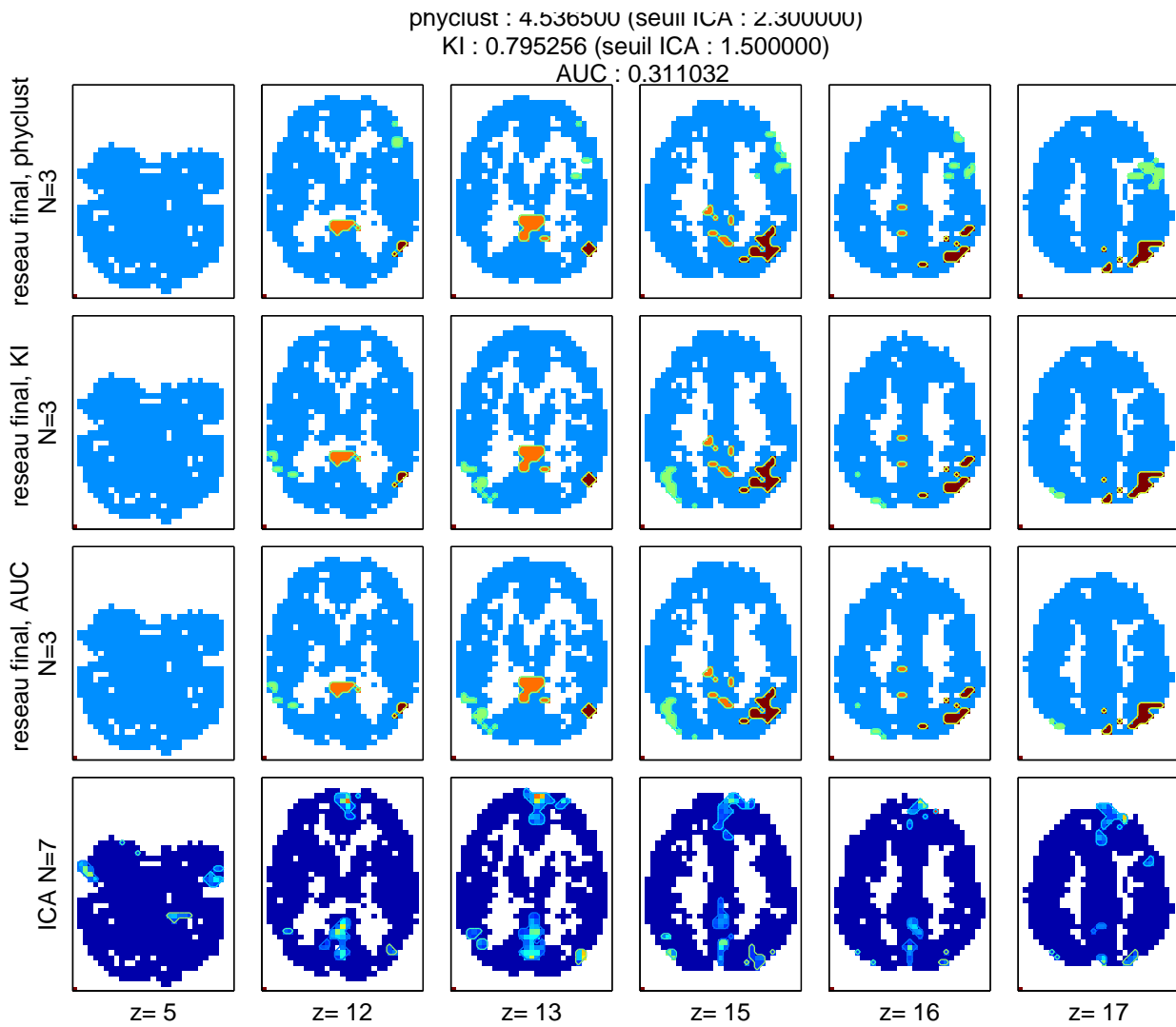


FIG. 7.21 – Comparaison avec l'ACI : sujet SZ5

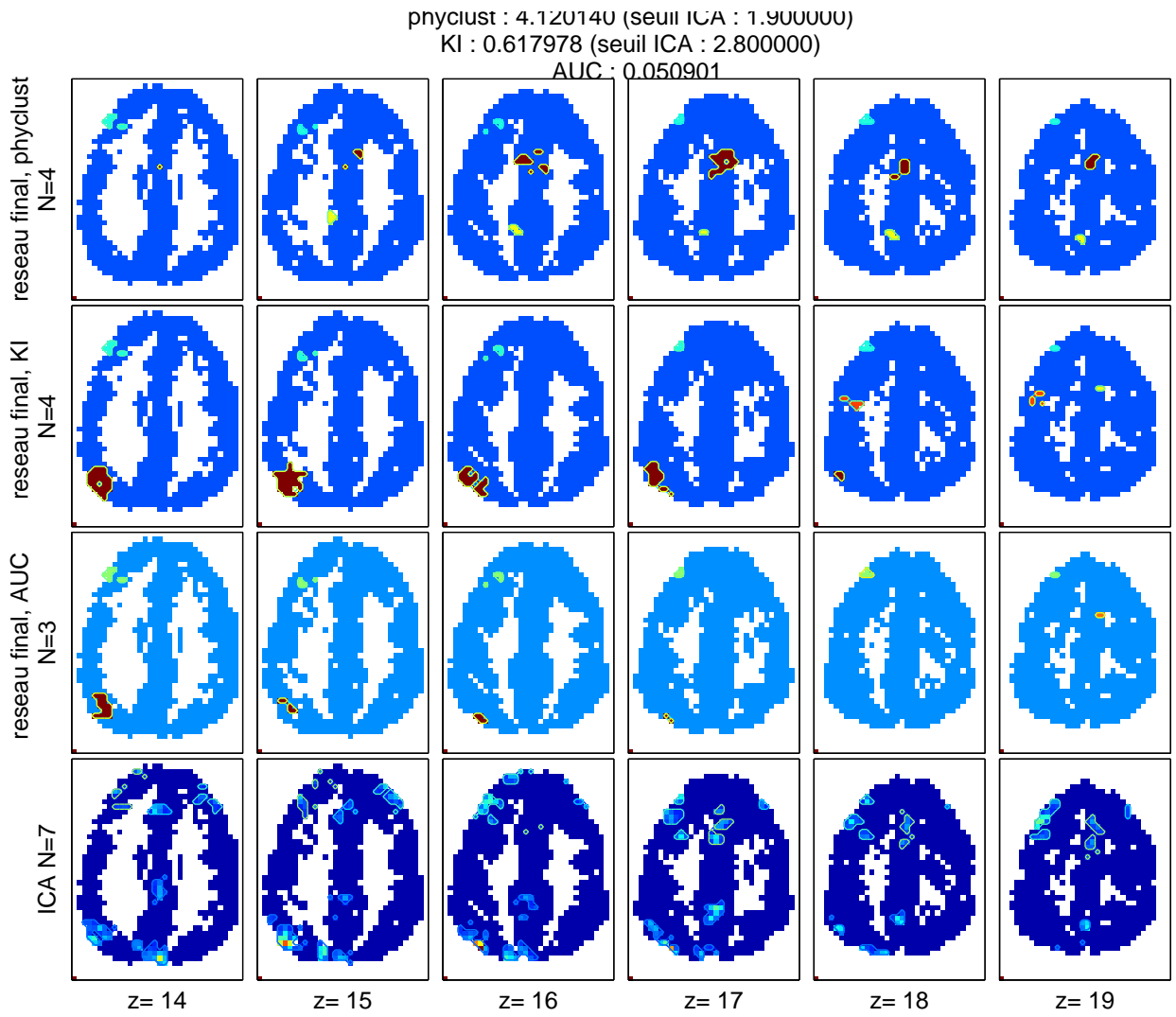


FIG. 7.22 – Comparaison avec l'ACI : sujet SZ6

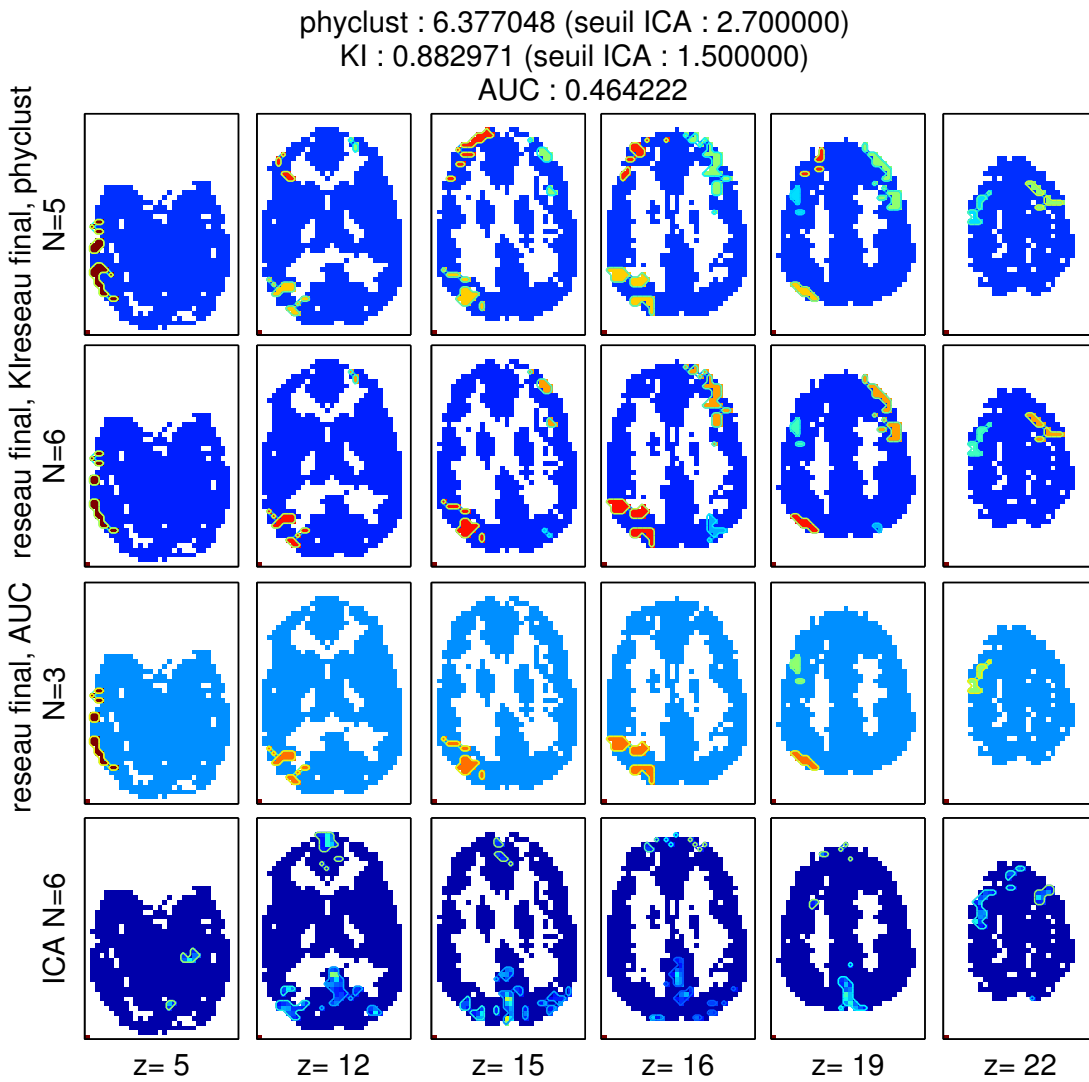


FIG. 7.23 – Comparaison avec l'ACI : sujet SZ7



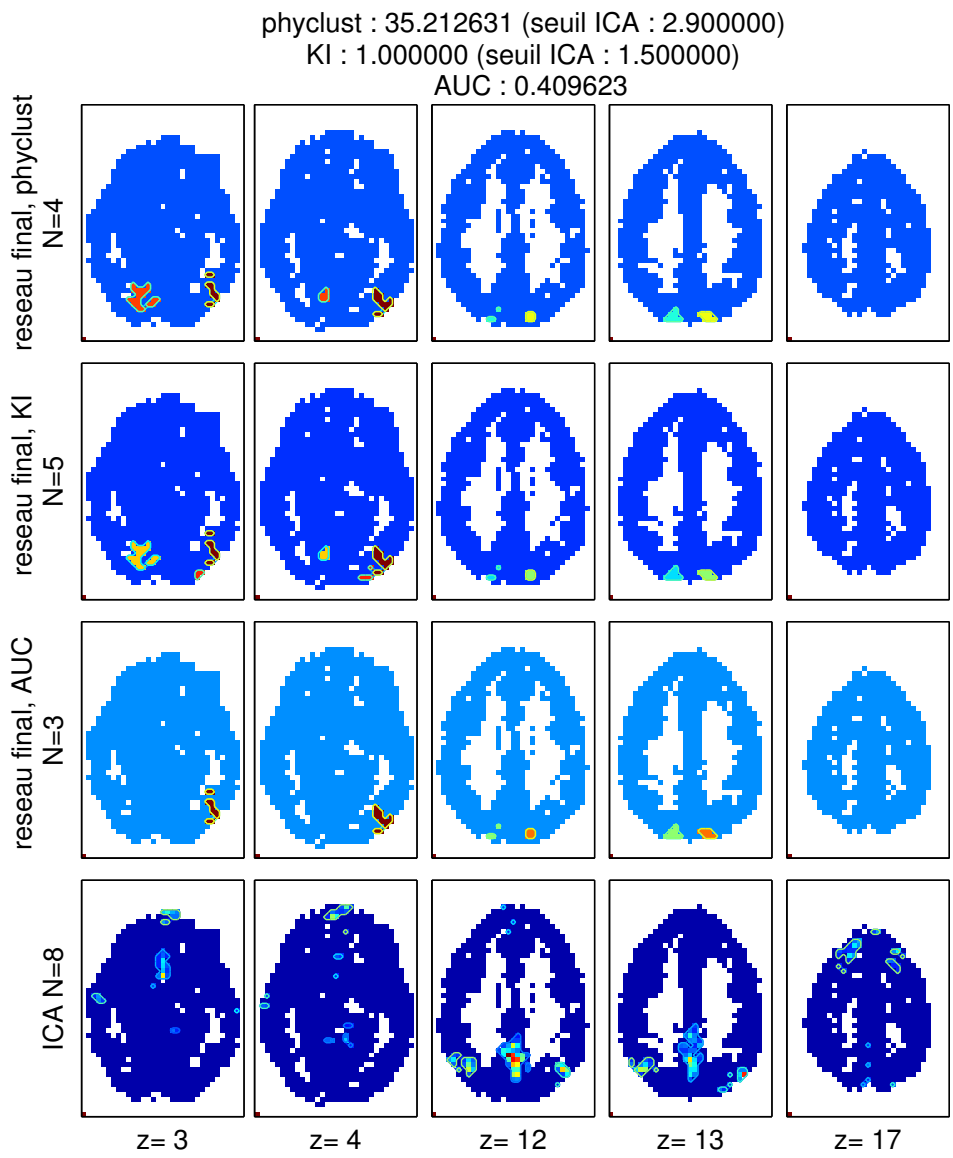


FIG. 7.24 – Comparaison avec l'ACI : sujet SZ8

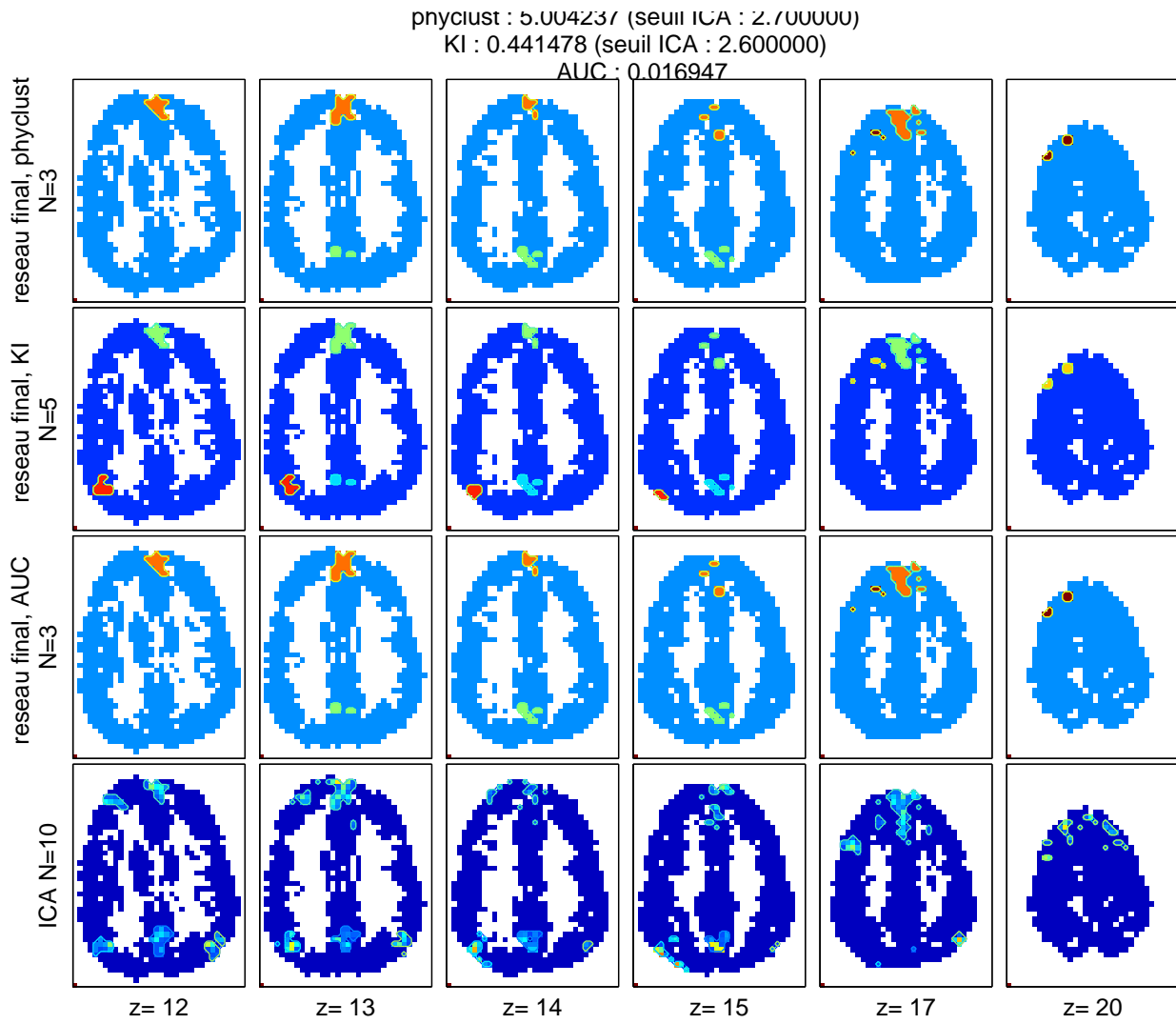


FIG. 7.25 – Comparaison avec l'ACI : sujet SZ9

## Résumé

Durant les dernières décennies, l'IRM fonctionnelle a permis de cartographier les différentes fonctions cérébrales et, plus récemment, d'identifier les réseaux fonctionnels qui décrivent les interactions qui peuvent s'établir entre régions cérébrales, proches ou distantes, lors de l'exécution d'une tâche cognitive. Pour identifier ces réseaux, une stratégie récente repose sur une parcellisation préliminaire du cerveau en régions fonctionnellement homogènes, puis sur l'identification des réseaux fonctionnels significatifs depuis une mesure des interactions entre l'ensemble des régions. Ainsi, la première partie de cette thèse propose une nouvelle méthode de parcellisation du cerveau en régions fonctionnellement homogènes. La méthode proposée est exploratoire et multi-niveaux : elle fournit plusieurs niveaux de parcellisation, et nous avons montré que les régions définies par notre méthode se superposent de manière satisfaisante aux structures anatomiques du cortex. Dans la deuxième partie de la thèse, nous avons proposé une méthode originale d'identification des réseaux fonctionnels. L'approche développée permet la significativité des réseaux étant donné leur taille et le seuil utilisé pour leur détection. Une telle approche permet de détecter des réseaux de faible taille qui impliquent des liens très significatifs, et également des réseaux plus grands impliquant des liens moins significatifs. Enfin, nous avons développé une approche permettant de classer les réseaux obtenus, de manière à réaliser une étude de groupe. L'information disponible sur l'ensemble des sujets permet alors de définir des classes qui synthétisent les caractéristiques des réseaux les plus partagés au sein d'une population de sujets.

**Mots Clés :** IRM fonctionnelle, connectivité fonctionnelle, parcellisation multi-niveaux, réseaux de connectivité, classification hiérarchique, étude de groupe.

## Abstract

Over the last decade, functional MRI has emerged as a widely used tool for mapping functions of the brain. More recently, it has been used for identifying networks of cerebral connectivity that represent the interactions between different brain areas. In this context, a recent strategy is based on a preliminary parcellation of the brain into functional regions, and then identifying functional networks from a measurement of interactions between each area.

The first part of this thesis describes a novel approach for parcellation that produces regions that are homogeneous at several levels. These regions are shown to be consistent with the anatomical landmarks of the processed subjects. In the second part, we propose a new family of statistics to identify significant networks of functional connectivity. This approach enables the detection of small, strongly-connected networks as well as larger networks that involve weaker interactions. Finally, within a classification framework, we developed a group-level study, producing networks that synthesize characteristics of functional networks across the population under study.

**Keywords :** functional MRI, functional connectivity, multi-level parcellation, functional networks, hierarchical classification, group-level study.