



HAL
open science

Caractérisation de la relation structure-fonction dans le cerveau humain à partir de données d'IRM fonctionnelle et de diffusion : méthodes et applications cognitive et clinique

Arnaud Messé

► To cite this version:

Arnaud Messé. Caractérisation de la relation structure-fonction dans le cerveau humain à partir de données d'IRM fonctionnelle et de diffusion : méthodes et applications cognitive et clinique. Neurosciences [q-bio.NC]. Université Nice Sophia Antipolis, 2010. Français. NNT: . tel-00845014

HAL Id: tel-00845014

<https://theses.hal.science/tel-00845014v1>

Submitted on 16 Jul 2013

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.

UNIVERSITÉ DE NICE - SOPHIA ANTIPOLIS
ÉCOLE DOCTORALE STIC
SCIENCES ET TECHNOLOGIES DE L'INFORMATION ET DE LA COMMUNICATION

THÈSE

pour obtenir le titre de

Docteur en Sciences

de l'Université de Nice - Sophia Antipolis

Mention : AUTOMATIQUE, TRAITEMENT DU SIGNAL ET DES IMAGES

Présentée et soutenue par

Arnaud MESSÉ

Caractérisation de la relation structure-fonction dans le cerveau humain à partir de données d'IRM fonctionnelle et de diffusion *Méthodes et applications cognitive et clinique*

Thèse dirigée par Habib BENALI et Rachid DERICHE

préparée à l'Inserm/UPMC/INRIA

soutenue le 21 décembre 2010

Jury :

<i>Rapporteurs :</i>	Jean-Baptiste POLINE	-	CEA, DSV/I ² BM/NeuroSpin (IMAGEN)
	Cyril POUPON	-	CEA, DSV/I ² BM/NeuroSpin (LNAO)
<i>Directeurs :</i>	Habib BENALI	-	Inserm/UPMC (LIF)
	Rachid DERICHE	-	INRIA (Athena)
<i>Examineurs :</i>	Didier DORMONT	-	Inserm/UPMC/CNRS/AP-HP (CRICM)
	Richard LÉVY	-	Inserm/UPMC/CNRS/AP-HP (CRICM)

Remerciements

En premier lieu, j'aimerais remercier Habib Benali et Rachid Deriche, mes directeurs de thèse. Ils ont su me témoigner leur confiance tout au long de mes travaux, en me laissant une grande liberté dans mes initiatives. Ils m'ont aidé à progresser tant sur le plan scientifique que relationnel, grâce à leurs remarques pertinentes, leurs précieux conseils.

Merci à Cyril Poupon et à Jean-Baptiste Poline d'avoir bien voulu être rapporteurs de cette thèse. Critiquer un manuscrit résumant trois années de travail est loin d'être une tâche facile, je vous remercie d'avoir relevé ce défi. Merci également à Didier Dormont et à Richard Lévy pour avoir accepté avec enthousiasme d'être membres de mon jury de thèse.

Merci à l'ensemble des membres du Laboratoire d'Imagerie Fonctionnelle, et plus particulièrement à l'équipe IMPARABL. Ces trois années de recherche se sont passées dans un environnement chaleureux et convivial. Une pensée particulière pour,

Guillaume Marrelec, homme de science, réservoir à idées, toujours disponible pour discuter que ce soit de sciences ou pas. Tu m'as été d'une grande aide tout au long de cette thèse par ton éternelle patience. J'ai pu découvrir le monde mystérieux du bayésien à tes côtés, ainsi que de drôles de choses¹ que tu osais dévorer entre deux équations.

Mon compagnon de galère², David Coynel. Nous sommes arrivés au labo en même temps en tant que stagiaires, il y a de ça déjà 4 ans... Nous avons peu à peu découvert le monde de la recherche : les présentations, abstracts, heures sup, mais aussi les conférences, et autres... Un petit clin d'œil pour Quentin et Judith.

Vincent Perlberg, Mr NEDICA, d'un calme absolu quelles que soient les circonstances, l'Équipe à lui tout seul. Vincent m'a beaucoup appris sur cette drôle de technique qu'est l'IRMF avec ses côtés obscurs : l'anti-corrélation, ou encore le mystérieux mode par défaut...

Mr le professeur Alexandre Goguin©. Nous avons appris à nous connaître autour d'un sandwich à 1€50 pièce de chez *bip*... Sacré personnage que tu es ! Toujours de bonne humeur (avec 2/3 blagues sous le bras) et disponible pour rendre service.

Mohamed-Mounir El Mendili, le jardinier de la troupe, débordant d'imagination et d'idées en tout genre. Fidèle compagnon des pauses clopes, quelles que soient les

1. Quinoa, boulghour, ou encore lentilles d'origine inconnue...

2. Galère=thèse

conditions climatiques, durant lesquelles l'on tentait tant bien que mal de refaire le monde. Merci à toutes tes plantes pour avoir rendu notre bureau un peu moins austère et pour avoir fourni de la fraîcheur à nos neurones³.

Mike-Ely, mon premier stagiaire! Agréable expérience que d'avoir eu à t'encadrer pour ton projet de fin d'études d'ingénieurs.

The last but not least, Mélanie Péligrini-Issac, je ne suis pas sûr de parvenir à exprimer toute la reconnaissance que j'ai pour toi. Mélanie est les petites mains de l'équipe, ayant la capacité de transformer des « drafts »⁴ en de jolies histoires. J'ai énormément appris à tes côtés, j'ai énormément apprécié ta gentillesse, ta patience et ta persévérance. Merci.

Une pensée pour les stagiaires, thésards et post-docs, qui ont croisé mon chemin, Nadja, Pierre, Sarah, Julien, Jean, Constantin, Michèle, Alexandre Dizeux, Benoit, Sofiane, Céline, Anas, Émilie, Xingfeng, Paule-Joanne, Salma, Christophe, Mathieu, Sofia, Fabien, Blandine, Marion, Racha, Gaël, Carine, Magali, Jean-François, Sébastien, et les autres, et également pour les permanents, les Alain (H, D et G), Philippe, Marie-Odile, Frédérique, Edmond et Catherine, ainsi qu'à nos collègues canadiens du LINeM (Laboratoire International de Neuroimagerie et Modélisation), Julien Doyon, Serge Rossignol, Claude Kauffmann, entre autres. Une spéciale dédicace à Saâd Jbabdi, premier à m'avoir fait l'éloge de l'imagerie cérébrale sur un bout de tableau, j'ai eu la chance de faire des séances de brainstorming⁵ à tes côtés (notamment autour de quelques verres. . .). Tu es incontestablement passionné par ton métier, et tu sais agilement transmettre cette passion. Merci mec!

Je remercie l'IRME (Institut de recherche sur la moelle épinière et l'encéphale), et plus particulièrement le Pr. Marc Tadié, pour m'avoir donné les moyens de mener à bien cette thèse dans des conditions financières acceptables.

Merci à l'ensemble des personnes avec qui j'ai eu l'occasion de collaborer. Un grand merci à Stéphane Lehericy pour son aide incontestable tout au long des mes avancées, tant sur le plan clinique que méthodologique.

Merci à l'ensemble des personnes impliquées dans l'étude des traumatismes crâniens légers, Michèle Montreuil, Richard Lévy, Jean-Luc Truelle, Nozar Aghakhani, et plus particulièrement aux Sophie(s) (B & C) sans qui cette étude n'aurait pu être réalisable et réalisée. Merci également aux personnes qui ont participé à l'étude pilote, Gaëlle Paradot, Delphine Garrigue, Jean-François Minéo, Gustavo Soto-Ares, Denis Ducreux, Frédéric Vignaud, Gaëlle Rozec, Hubert Desal, et à Renaud Jardri et Delphine Pins pour nous avoir fourni des données supplémentaires.

3. Bien souvent maltraités. . .

4. Bouts de papier cencés relater des travaux scientifiques

5. Technique de résolution créative de problème. . .

Merci à l'équipe du CENIR, Romain Valabrègue⁶, Eric Bardinnet, Eric Bertasi, Kevin Nigaud, pour leur aide indispensable à l'acquisition des images qui ont servi à la plupart des travaux de ce manuscrit. Merci à toutes les autres personnes qui rôdent dans les couloirs du CENIR, dans le désordre : Christine Delmaire, Yulia Worbe, Mike Sharman, Jérôme Yelnik, Léa Marais, Traian Popa, Damien Galanaud, et bien d'autres encore...

Merci aux membres de l'équipe Athena, ex Odyssee, de l'INRIA – Sophia-Antipolis, Maxime Descoteaux, Demian Wassermann, Anne-Charlotte Philippe, Emmanuel Caruyer, Aurobrata Ghosh, Emmanuel Olivi, Joan Fruitet, Théo Papadopoulo, Maureen Clerc, Alexandre Gramfort, Claire Senica, que j'ai eu l'occasion de cotoyer et/ou croiser lors de mes passages furtifs dans le sud.

Merci aussi aux manips radio, Nathalie, Nadia, avec qui j'ai passé quelques samedis matins à m'occuper de patients.

Merci également aux personnes de la biophysique de la Faculté de médecine de la Pitié-Salpêtrière, notamment à Philippe Maksud et Catherine Lacombe. Ce fut ma première expérience d'« enseignant ». Merci aussi à Clara, toujours là pour papoter autour d'un petit café.

Il est à présent temps de remercier toutes les personnes de mon entourage, qui ont tenté tant bien que mal de comprendre à quoi j'occupe mes journées. Si j'ai abouti à ce travail aujourd'hui, c'est bien grâce à vous.

Je tiens à remercier l'ensemble de ma famille. Merci de tout mon coeur à mes parents, bien évidemment, ainsi qu'à mes sœurs et mon frère et mes charmants petits neveux et nièces. Merci à tous mes oncles, toutes mes tantes, tous mes cousins, et toutes mes cousines. Je suis fier d'être à vos côtés.

Un incommensurable merci à toi, celle qui me reconforte, me soutient, me cajole, (me supporte,) m'aime, chaque jour, chaque minute, quelles que soient les circonstances⁷. Merci Caro, ma tendre et chère. Merci également à ta joyeuse famille et particulièrement à tes parents, et ta petite soeur Véro.

Enfin, je suis redevable de tout ce chemin parcouru à ma grand mère, qui je le sais garde un œil sur moi de là haut. Je ne serais probablement pas la personne que je suis aujourd'hui sans ton savoir-vivre. J'aimerais te dédier cette thèse.

Je vous remercie tous sincèrement,

Arno

6. Zen attitude

7. Et notamment lors de l'épineuse période de la rédaction

Table des matières

Introduction	1
1 Organisation structurelle et fonctionnelle du cerveau	5
1.1 Éléments de neuroanatomie	6
1.1.1 Le système nerveux	6
1.1.2 Les cellules nerveuses	10
1.2 Organisation anatomique et cytoarchitecture	12
1.2.1 Structure et organisation de la substance grise	14
1.2.2 Structure et organisation de la substance blanche	16
1.2.3 Neuroimagerie structurelle	19
1.3 De l'anatomie à la fonction	21
1.3.1 L'activité cérébrale	21
1.3.2 Techniques d'imagerie fonctionnelle	22
1.3.3 Découpage fonctionnel du cerveau	27
1.4 La relation structure-fonction	29
1.4.1 Les réseaux cérébraux	29
1.4.2 Cartographie des réseaux cérébraux	31
1.4.3 Mesures de connectivité	34
2 Parcellisation structurelle des ganglions de la base	37
2.1 Ségrégation anatomique des structures sous-corticales	38
2.2 Classification hiérarchique des structures	40
2.2.1 Modèle de distribution des profils de connectivité	40
2.2.2 Procédure de classification	41
2.3 Matériels et méthodes	41
2.3.1 Acquisition de données et prétraitements	41
2.3.2 Segmentation des structures anatomiques	42
2.3.3 Projections cortico-sous-corticales	43
2.3.4 Parcellisation structurelle des ganglions de la base	43
2.4 Résultats	46
2.5 Discussion	54
2.5.1 Comparaison avec la littérature	54
2.5.2 Organisation hiérarchique des noyaux gris centraux	55
2.5.3 Limites méthodologiques	55

2.6	Conclusion	56
3	Propriétés structurelles et fonctionnelles des réseaux cérébraux	57
3.1	Théorie des graphes	60
3.1.1	Propriétés de <i>petit-monde</i>	61
3.1.2	Mesure d'efficacité	62
3.1.3	Topologie des réseaux <i>petit-monde</i>	63
3.1.4	Interprétation des mesures de <i>petit-monde</i> dans le fonctionne- ment cérébral	63
3.2	Théorie des graphes et neuroimagerie	64
3.3	Matériels et méthodes	66
3.3.1	Sujets et protocole expérimental	66
3.3.2	Acquisition d'images et prétraitements	66
3.3.3	Analyse du réseau global	67
3.4	Résultats	70
3.5	Discussion	76
3.5.1	Définition du réseau cérébral	77
3.5.2	Mesures caractéristiques des réseaux	77
3.5.3	Limites méthodologiques	78
3.6	Conclusion	78
4	Modèles génératifs fonctionnels à partir de la structure	81
4.1	Modèles génératifs de signaux fonctionnels à partir d'IRMf	82
4.2	Modèle spatial autorégressif	84
4.2.1	Théorie	84
4.2.2	Inférence bayésienne	85
4.3	Application	86
4.3.1	Acquisition de données et prétraitements	86
4.3.2	Extraction des caractéristiques fonctionnelles et structurelles	87
4.3.3	Caractéristiques du modèle SAR	88
4.4	Résultats	90
4.5	Discussion	95
4.5.1	Mesure de connectivité structurelle	95
4.5.2	Poids de la structure dans la fonction	95
4.5.3	Limites méthodologiques	96
4.6	Conclusion	97

5 Association entre lésions axonales diffuses et déficits comportementaux	99
5.1 Contexte clinique	100
5.1.1 Traumatisme crânien léger	100
5.1.2 Syndrome post-commotionnel et lésions axonales	101
5.2 Matériels et méthodes	104
5.2.1 Les participants	104
5.2.2 Procédure	106
5.2.3 Protocole d'IRM	109
5.2.4 Analyse statistique	109
5.3 Résultats	113
5.3.1 Tests cliniques	113
5.3.2 Imagerie (micro)structurale	115
5.3.3 Valeur prédictive des biomarqueurs	118
5.4 Discussion	121
5.4.1 Résultats cliniques	121
5.4.2 Lésions de la substance grise	122
5.4.3 Lésions de la substance blanche	122
5.4.4 Limites méthodologiques	124
5.5 Conclusion	125
Discussion générale et conclusions	127
A L'imagerie par Résonance Magnétique	135
A.1 Principe général	135
A.1.1 Le signal RMN	135
A.1.2 Formation de l'image	138
A.2 L'IRM fonctionnelle	146
A.2.1 L'oxygénation sanguine	147
A.2.2 Le contraste BOLD	147
A.3 L'IRM de diffusion	148
A.3.1 Le concept de l'IRMd	148
A.3.2 Le tenseur de diffusion	150
A.3.3 Méthode ODF	153
B Détection de réseaux fonctionnels en IRMf par ACIs	155
B.1 Analyse en composantes indépendantes spatiales	155
B.2 Classification hiérarchique	156

B.3	Choix des classes d'intérêt	157
C	Suivi de fibres probabiliste de la matière blanche	159
C.1	Estimation des paramètres localement	159
C.1.1	Le modèle du tenseur de diffusion	159
C.1.2	Modèle de volume partiel	161
C.1.3	Augmenter la complexité : une distribution de fibres	162
C.2	Estimation de la connectivité globale	163
D	Comparaison bayésienne hiérarchique	165
D.1	Modèles	165
D.2	Analyse bayésienne	165
D.2.1	Modèle (H_0)	165
D.2.2	Modèle (H_1)	166
D.2.3	Comparaison d'hypothèses	167
D.3	Distributions <i>a priori</i>	167
D.4	Expression de ϕ	168
D.5	Expression de $r(\mathbb{V}_1, \mathbb{V}_2)$	168
E	Modélisation bayésienne du modèle spatial autoregressif	169
E.1	Inférence bayésienne	169
E.1.1	Vraisemblance	170
E.1.2	Distributions <i>a priori</i>	172
E.1.3	Distribution <i>a posteriori</i>	172
E.1.4	Vraisemblance marginale du modèle	172
E.2	Inférence sur un groupe de sujets	174
E.2.1	Différents paramètres	174
E.2.2	Paramètre ω unique	175
E.2.3	Paramètres ω et Σ uniques	176
E.3	Décomposition de la covariance	177
F	Publications et autres travaux	179
	Liste des Acronymes	181
	Table des figures	186
	Liste des tableaux	187
	Références bibliographiques	189

*« Les hommes doivent savoir que c'est du cerveau et du cerveau seul
que naissent nos plaisirs, nos joies, nos rires et plaisanteries,
aussi bien que nos chagrins, nos douleurs,
nos peines et nos larmes... »*
Hippocrate (466-377 avant J.-C.).

Introduction

Contexte Le cerveau est l'un des systèmes naturels les plus complexes. Son fonctionnement est intimement lié à sa structure. Le cerveau présente une organisation anatomique et fonctionnelle à plusieurs échelles, modélisée par le concept de réseaux cérébraux. Les réseaux cérébraux correspondent à des ensembles de régions ségréguées – *principe de ségrégation* – et intégrées – *principe d'intégration* – à la fois structurellement et fonctionnellement. À grande échelle, des réseaux de neurones sont distribués en assemblées locales de neurones transitoirement reliées par de grandes connexions dynamiques et réciproques [Tononi *et al.* 1994, Varela *et al.* 2001]. Ils sont reconnus pour être un substrat essentiel à l'exécution de la plupart des fonctions cérébrales. Comprendre comment le cerveau fonctionne implique la connaissance du fonctionnement de ces réseaux [Luria 1970, Mesulam 1998]. Cette compréhension nécessite des informations sur la structure anatomique et les propriétés fonctionnelles des réseaux, en particulier sur la façon dont la structure supporte la fonction [Roland & Zilles 1998, Passingham *et al.* 2002]. Des dommages sur ces réseaux, telle que la présence de lésions, fragilisent leurs performances, ce qui amène à la *notion d'intégrité*. La *notion d'intégrité* dénote, autant que faire se peut, les divers aspects psychobiologiques et objectifs relatifs à la nécessité vitale pour le cerveau de maintenir son intégrité structurelle et fonctionnelle. Une manière de mesurer ces propriétés cérébrales passe par l'utilisation de techniques d'imagerie à la fois structurelle et fonctionnelle, l'une des modalités de choix dans ce domaine est l'imagerie par résonance magnétique (IRM).

L'étude de la substance blanche du cerveau de l'animal est possible *in vivo* via l'utilisation de méthodes invasives [Burton & Fabri 1995, Burns & Young 2000b], qui ne peuvent pas être appliquées chez l'homme. Les études *post mortem* des faisceaux de fibres chez l'humain ont permis de révéler que la substance blanche est hautement structurée. Cependant, les protocoles d'imagerie par résonance magnétique conventionnels, tels que les pondérations en T_1 et T_2 , laissent apparaître la matière blanche homogène. Avec l'apparition de l'IRM de diffusion (IRMd) (voir la section A.9 de l'annexe A), l'exploration *in vivo* des fibres nerveuses devient possible. L'IRMd mesure la diffusion des molécules suivant une direction donnée. Cette mesure peut être reliée à la structure des fibres, sachant que l'eau tend à diffuser de façon préférentielle le long des fibres, en raison du confinement des molécules d'eau dans les gaines de myéline. L'IRMd est la modalité à l'origine du développement des méthodes de tractographie (ou « tracking ») des fibres de la substance blanche.

Les trajectoires des fibres nerveuses sont généralement représentées sous forme de faisceaux filiformes, assimilés à des spaghettis. A ce jour, l'IRMd est le seul moyen d'accéder à l'architecture structurelle du cerveau *in vivo* de manière non invasive [Crick & Jones 1993]. Il existe de nombreuses applications de la tractographie des fibres de la substance blanche et leur nombre devrait s'accroître dans le futur, l'IRMd et le tracé des fibres devenant des procédures cliniques de routine.

Les ensembles de régions cérébrales interconnectées fonctionnent en harmonie à de multiples échelles temporelles, phénomène de synchronie. De nombreuses techniques ont été développées afin de mesurer cette activité cérébrale de manière directe ou indirecte. L'IRM fonctionnelle (IRMf) [Bandettini *et al.* 1992, Ogawa *et al.* 1992b] a été d'un apport considérable dans l'identification de ces régions fonctionnelles, notamment en sciences cognitives [Davis *et al.* 1998]. Cette modalité permet de corréler le substrat neuronal à des stimulations extérieures et, ainsi, d'inférer les régions cérébrales impliquées dans une condition expérimentale [Friston 1994]. Depuis peu, l'IRMf à l'état de repos est devenu un thème central en neurosciences. En effet, il a été montré que des ensembles de régions étaient connectées fonctionnellement à l'état de repos et que ces ensembles avaient une interprétation cognitive [Perlberg *et al.* 2008].

Avec l'apparition de l'imagerie de diffusion et des méthodes de tractographie des fibres de la substance blanche, les études sur la connectivité anatomique deviennent alors possibles. Ces prouesses techniques pourraient à plus ou moins long terme radicalement modifier la manière d'aborder les études cognitives, puisque pour la première fois nous avons accès à des informations architecturales *in vivo*. On imagine alors aisément les conséquences de ces avancées technologiques, aussi bien au niveau de l'étude de la connectivité anatomique sous-tendant des modèles fonctionnels de processus cognitifs, tels que mesurés par l'IRMf, que pour une définition anatomique de certaines aires corticales dont la connectivité est connue *a priori*. C'est ainsi que nous avons décidé de focaliser ces travaux sur ces modalités d'imagerie « de référence » en neurosciences : l'IRM de diffusion et fonctionnelle.

Il faut réaliser que les connaissances actuelles sur la connectivité anatomique du cortex humain sont encore très partielles, notamment concernant les connexions anatomo-fonctionnelles. La connaissance des relations entre les connexions anatomiques et les régions fonctionnelles est essentielle pour une compréhension globale de l'organisation du système nerveux humain.

Présentation des objectifs L'objectif de ce travail est d'étudier la relation structure-fonction sous de multiples facettes. Tout d'abord, à l'échelle locale *via* le *principe de ségrégation*, puis de façon plus générale par le *principe d'intégration* et, enfin, de manière spécifique par la *notion d'intégrité*.

Concernant les deux principes fondamentaux du fonctionnement cérébral, les caractéristiques structurelles et fonctionnelles sont étudiées mutuellement. L'idée principale est d'observer si des réseaux fonctionnels (respectivement anatomiques) identifiés par ailleurs ont un substrat anatomique (respectivement fonctionnel), de mettre ce substrat en évidence, et d'observer si des réseaux séparés par la fonction le sont également par l'anatomie et réciproquement. Ceci permettra notamment d'améliorer la compréhension des mécanismes cognitifs, en détaillant la circuiterie anatomo-fonctionnelle du cerveau humain.

La *notion d'intégrité* s'inscrit quant à elle dans un contexte clinique et, plus particulièrement, dans la problématique du pronostic fonctionnel dans le traumatisme crânien léger. L'idée principale est d'étudier la possibilité de mettre en évidence une perte d'intégrité structurelle liée à des déficits neurocomportementaux (ou fonctionnels).

Organisation du manuscrit Tout d'abord, l'architecture cérébrale est décrite (chapitre 1), des bases de neuroanatomie (section 1.1) à la relation structure-fonction (section 1.4), en passant par l'organisation structurelle (section 1.2) et fonctionnelle (section 1.3) ainsi que les différentes techniques d'imagerie associées.

Ensuite, le manuscrit se décompose en quatre chapitres abordant sous divers points de vue la relation structure-fonction. Le chapitre 2 examine le principe de ségrégation anatomique de structures profondes du cerveau et l'implication de cette parcellisation en termes fonctionnels. Les deux chapitres suivants étudient le second principe du fonctionnement cérébral, l'intégration, d'un point de vue descriptif (chapitre 3) puis d'un point de vue quantitatif (chapitre 4). Enfin, le dernier chapitre (chapitre 5) porte sur la notion d'intégrité structurelle, dans le cadre du traumatisme crânien léger et des déficits comportementaux (fonctionnels) engendrés.

Le manuscrit s'achève par une discussion générale sur les travaux présentés, en évoquant les divers apports méthodologiques, cognitifs et cliniques, ainsi que les extensions possibles de ces études et les perspectives à long terme.

Afin d'alléger la lecture du manuscrit, les techniques d'IRM utilisées dans ce travail et l'ensemble des développements mathématiques sont détaillés en annexe.

Organisation structurelle et fonctionnelle du cerveau

« *L'esprit est un produit de l'organisation du cerveau
tout comme la vie est un produit de l'organisation des molécules.* »

François Jacob, *Le jeu des possibles*, Fayard, Paris, France, 1981.

Sommaire

1.1	Éléments de neuroanatomie	6
1.1.1	Le système nerveux	6
1.1.2	Les cellules nerveuses	10
1.2	Organisation anatomique et cytoarchitecture	12
1.2.1	Structure et organisation de la substance grise	14
1.2.2	Structure et organisation de la substance blanche	16
1.2.3	Neuroimagerie structurelle	19
1.3	De l'anatomie à la fonction	21
1.3.1	L'activité cérébrale	21
1.3.2	Techniques d'imagerie fonctionnelle	22
1.3.3	Découpage fonctionnel du cerveau	27
1.4	La relation structure-fonction	29
1.4.1	Les réseaux cérébraux	29
1.4.2	Cartographie des réseaux cérébraux	31
1.4.3	Mesures de connectivité	34

Le cerveau a la taille et l'apparence d'un petit chou-fleur. Mais grâce à ses cent milliards de cellules nerveuses (autant qu'il y a d'étoiles dans notre galaxie!), nous pouvons analyser, planifier, communiquer, imaginer...

Dans le présent chapitre, nous donnons quelques éléments sur l'anatomie du cerveau humain ainsi que sur son organisation fonctionnelle, utiles à la compréhension des travaux relatés dans ce manuscrit. La section 1.1 introduit quelques éléments

de neuroanatomie. Dans la section 1.2, on décrit la structure anatomique de l'architecture cérébrale au travers de ses deux principaux constituants : la substance grise (section 1.2.1) et la substance blanche (section 1.2.2), ainsi que les principales techniques d'imagerie associées (section 1.2.3). Dans la section 1.3, on présente l'organisation fonctionnelle du cerveau, ainsi que l'imagerie associée (section 1.3.2).

Pour les personnes désireuses d'approfondir leurs connaissances, voici quelques références : le traité de neuroanatomie [Kandel *et al.* 2000], le manuel d'anatomie du système nerveux [Kahle 2002] et le site interactif de Dominique Hasboun [Hasboun 2004].

1.1 Eléments de neuroanatomie

1.1.1 Le système nerveux

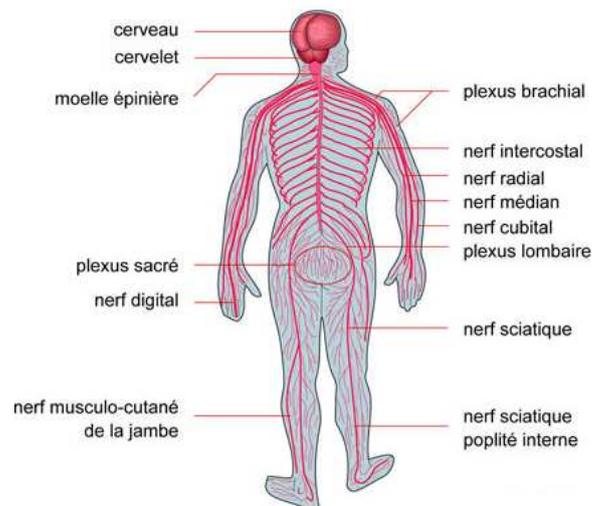


FIGURE 1.1 – **Le système nerveux.** *Source www.infovisual.info.*

Le système nerveux est un système complexe permettant les interactions entre l'organisme et son environnement, en captant, intégrant et émettant l'information. Le système nerveux se décompose en trois parties (figure 1.1) :

- le **système nerveux périphérique** (SNP) constitué de nerfs, subdivisés en deux catégories fonctionnelles : les efférences (issues du tronc cérébral) et afférences (issues de la moelle épinière) somatiques générales.
- le **système nerveux végétatif** (SNV), également constitué de nerfs, ainsi que de ganglions, contribue à l'équilibre de l'organisme en régulant les fonctions vitales (comme la digestion, la respiration et la sécrétion d'hormones).

- le **système nerveux central** (SNC), situé dans les cavités osseuses et entouré de membranes, appelées méninges. Il est constitué de deux sous-parties : l'encéphale et la moelle épinière.

L'encéphale est la partie du système nerveux central contenue dans la boîte crânienne, elle comprend le tronc cérébral (prolongement de la moelle épinière, située à l'intérieur de la colonne vertébrale et contrôlant l'activité du cœur et des poumons), le cervelet (correspondant à la partie située immédiatement sous le cerveau et en arrière du tronc cérébral, permettant la coordination des mouvements du corps) et le cerveau. La théorie du cerveau triunique représente l'encéphale sous forme de trois ensemble cérébraux, apparus successivement au cours de l'évolution de l'espèce humaine, et reliés entre eux [MacLean 1990] (figure 1.2) :

1. **Le cerveau reptilien** dont les structures sont phlogénétiquement (au cours de l'évolution des espèces) les plus anciennes. Il s'agit essentiellement de la majeure partie du tronc cérébral et, plus particulièrement, de la rétillée (ayant un rôle dans la vigilance) ainsi que des noyaux gris centraux (rôle dans la motricité, voir section 1.2.1.2). La particularité du cerveau reptilien est sa richesse en récepteurs opiacés et opioïdes, que certains ont appelés morphine endogène¹. Ces protéines sont constituées d'acides aminés élaborées par le cerveau et ont la capacité de se fixer sur les récepteurs cellulaires morphiniques de certaines structures cérébrales. Ceci aboutit à une action sédatrice de la douleur qu'il est possible de comparer à celle de la morphine. Le deuxième type de substance rencontré à l'intérieur du cerveau reptilien est la dopamine, ayant pour rôle essentiel de protéger l'espèce (se nourrir, se défendre) et de contrôler les comportements nécessaires aux besoins de base.
2. **Le cerveau paléomammalien** ou deuxième cerveau, appelé cerveau mammifère, entoure le précédent à la manière d'un anneau ou, si on préfère, d'un limbe d'où son nom de système limbique. Il est situé à la face interne des hémisphères cérébraux. Le système limbique intervient essentiellement dans la régulation des comportements et l'instinct. Il joue également un rôle en ce qui concerne les émotions et la mémoire.
3. **Le cerveau néomammalien**, également appelé néocortex ou encore, de manière abusive, « cerveau », est l'organe central supervisant les cerveaux reptilien et limbique (section 1.2). Cette partie de l'encéphale, la plus volumineuse et la plus complexe, est le siège des sensations, des facultés intellectuelles (langage, anticipation, planification, humanisation. . .) et du contrôle de l'ensemble de l'organisme (comme les mouvements). Le cerveau se déploie à travers les

1. Il s'agit plus précisément de peptides (brin de protéines) morphino-mimétiques.

hémisphères cérébraux, recouvert d'un manteau : le cortex cérébral. Le rôle de cette partie du cerveau est de gérer les informations qui proviennent de l'environnement.

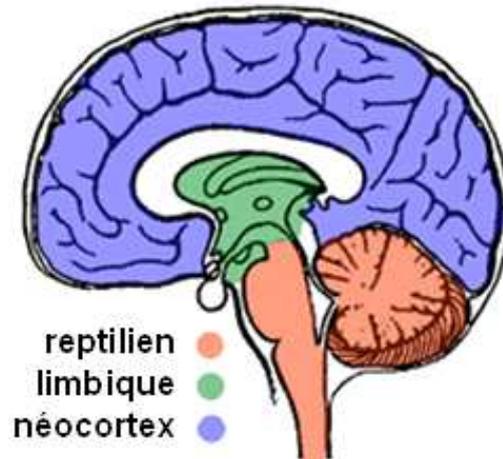


FIGURE 1.2 – Théorie du cerveau triunique. Source www.shamballa-institute.ch.

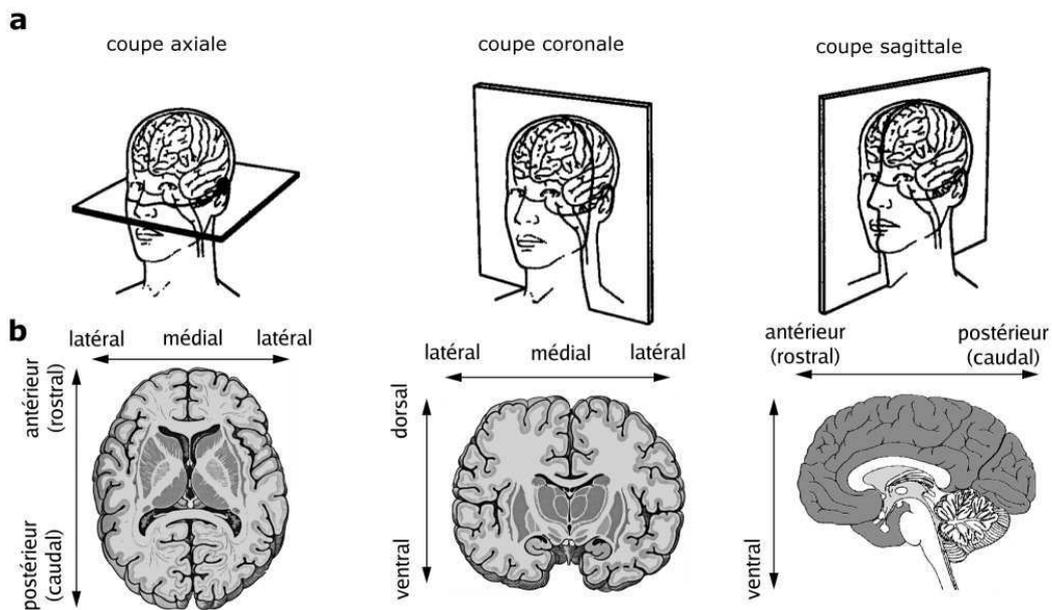


FIGURE 1.3 – Représentation en coupe du cerveau. **a** Plans de coupe conventionnels de neuroanatomie et appellations correspondantes. **b** Exemples de coupes et vocabulaire lié aux axes du plan de coupe. Sources [Kandel et al. 2000] et [Kahle 2002].

Etant donné la complexité de l'anatomie cérébrale, une solution simple pour représenter une structure consiste à « découper » le cerveau en tranches, ou plans de coupes (figure 1.3 a). Il existe trois principales coupes en neuroanatomie :

- la coupe axiale, plan de coupe contenant l'axe CA-CP (voir la section 1.2.2.1 pour plus de détails), et qui est perpendiculaire au plan médian qui sépare les deux hémisphères ;
- la coupe sagittale, coupe parallèle au plan médian ;
- la coupe coronale, perpendiculaire aux deux précédentes.

Il existe un vocabulaire spécifique pour se repérer selon les axes dans les différentes coupes (figure 1.3 b). Dans une coupe axiale ou coronale, une structure proche du plan médian est dite médiale, et une structure qui en est éloignée est dite latérale. Pour les deux autres axes, le vocabulaire utilisé fait référence à la souris, chez laquelle le cerveau se trouve allongé dans le prolongement du corps. Dans une coupe sagittale ou coronale, une structure située vers le bas est dite ventrale (vers le ventre), et une structure située vers le haut est dite dorsale (vers le dos). Dans une coupe sagittale ou axiale, une structure située vers le nez est dite antérieure (ou rostrale, du côté du museau), et une structure située à l'arrière du cerveau est dite postérieure (ou caudale, du côté de la queue).

Lors de la comparaison de zones cérébrales à travers différents individus ou entre différentes études, il est commode d'utiliser un espace de référence dans lequel les sujets seront projetés, à partir de transformations géométriques, afin d'obtenir une correspondance spatiale entre les individus. La ligne formée par les commissures antérieure et postérieure (CA-CP) constitue un axe de référence en imagerie et est à l'origine du premier référentiel stéréotaxique : le référentiel de Talairach [Talairach & Tournoux 1988]. Ce référentiel tend à être remplacé par le référentiel du « Montreal Neurological Institute » (MNI), basé sur des méthodes stéréotaxiques plus modernes.

1.1.2 Les cellules nerveuses

Le tissu nerveux se compose de deux types de cellules : les neurones (ou cellules nerveuses), et les cellules gliales (cellules de soutien et d'enveloppement). Les vaisseaux et les méninges ne constituent pas le tissu nerveux.

1.1.2.1 Le neurone

Le neurone est l'unité fonctionnelle du système nerveux (figure 1.4), elle comprend :

- un **corps cellulaire** : le péricaryon ou encore soma, constitué d'une membrane qui entoure un cytoplasme à l'intérieur duquel est situé le noyau de la cellule ;
- des **dentrites** : prolongements qui se divisent comme les branches d'un arbre, recueillent l'information et l'acheminent vers le corps cellulaire ;
- l'**axone** : un prolongement principal ou cylindraxe (de 0,1 mm à 3 m), qui conduit l'information du corps cellulaire vers d'autres neurones (avec lesquels il réalise des connexions, appelées synapses) ou d'autres types de cellules (comme celles des muscles ou des glandes).

Le neurone peut être classifié selon la forme et le nombre de prolongements qu'il possède (figure 1.5).

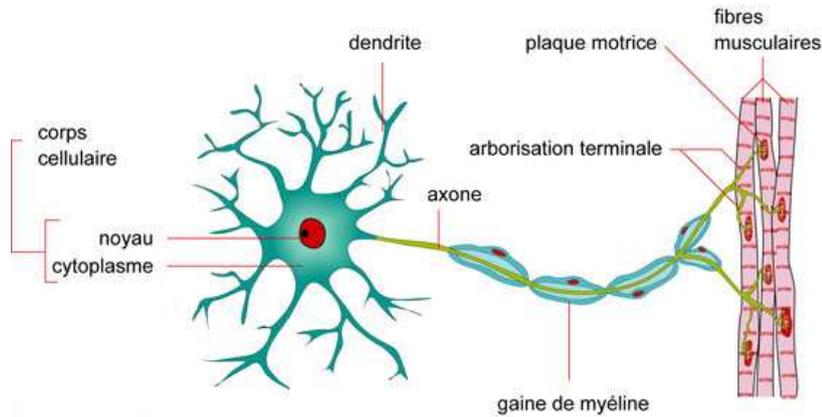


FIGURE 1.4 – **Éléments structurels du neurone.** Source *www.infovisual.info*.

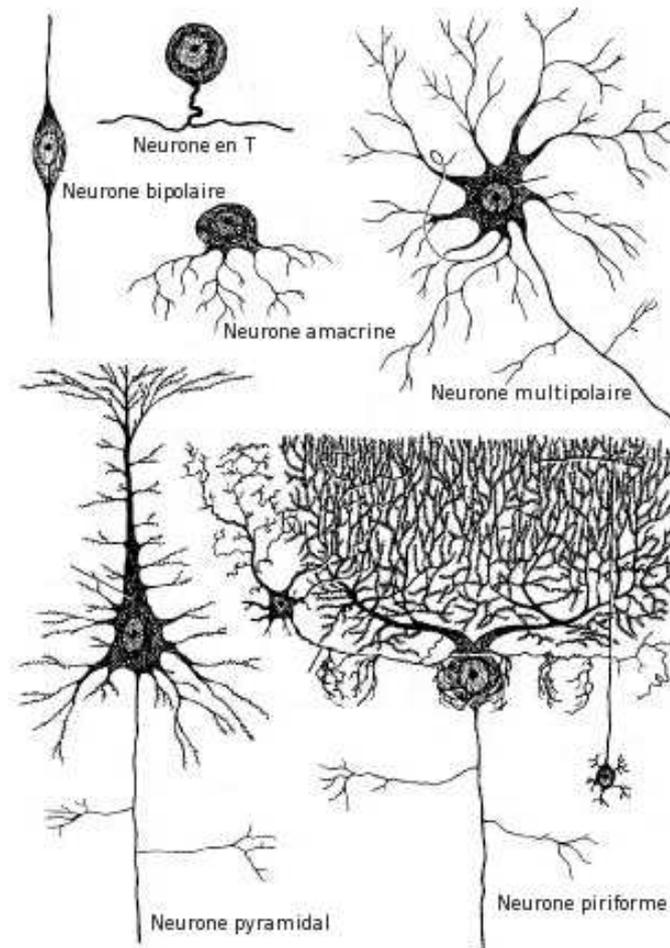


FIGURE 1.5 – **Typologie des neurones.** *Figure adaptée de homepage.mac.com/danielbalas/.*

1.1.2.2 Les cellules gliales

Les cellules gliales, ou névroglies, jouent un rôle primordial en assurant l'isolement des tissus nerveux, les fonctions métaboliques, le soutien squelettique et la protection vis-à-vis des corps étrangers en cas de lésion. Elles jouent également un rôle actif dans la transmission de l'influx nerveux, accélérant la conduction nerveuse en agissant comme une gaine isolante pour certains axones. Les principales cellules gliales sont (figure 1.6) :

- les microglies, petites cellules mobiles. Elles appartiennent au groupe des macrophages. Les cellules microgliales peuvent proliférer lorsque des lésions ou des corps étrangers surviennent, elles deviennent alors des cellules présentatrices d'antigènes, constituant ainsi une ligne de défense ;

- les astrocytes ont une forme étoilée, avec de nombreux prolongements qui se répartissent tout autour de la cellule. Ce sont les plus grosses cellules du tissu nerveux. Les astrocytes synthétisent des neurotransmetteurs. Grâce à leurs « pieds », les astrocytes assurent un lien fonctionnel entre les vaisseaux et les neurones : ils prélèvent les substrats énergétiques (glucose, oxygène) au niveau des vaisseaux sanguins et les amènent aux neurones. Ils débarrassent également les neurones des substances de dégradation ;
- les oligodendrocytes sont plus petits que les astrocytes et portent moins de prolongements qu'eux. Ils sont à l'origine des gaines de myéline entourant les axones des fibres nerveuses. Il existe de petites portions d'axone non recouvertes de myéline, appelées nœuds de Ranvier ;
- les épendymocytes forment un épithélium simple (une paroi) qui délimite les différentes cavités du SNC. Ces cellules sont aussi responsables de la synthèse du liquide céphalo-rachidien (LCR).

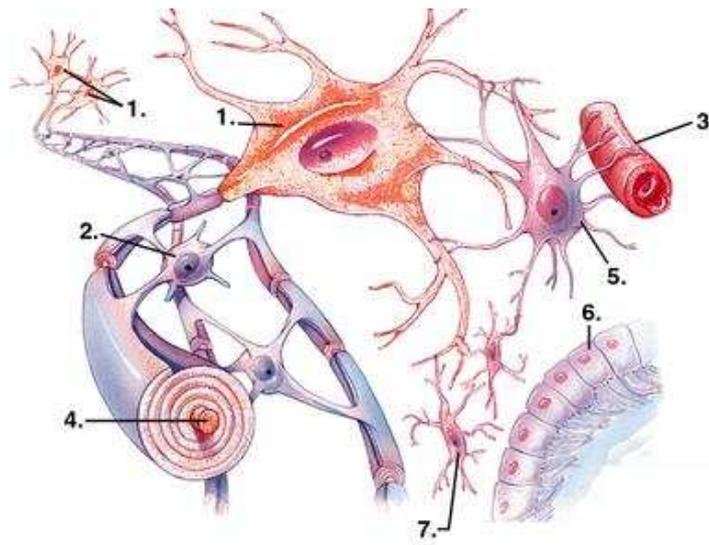


FIGURE 1.6 – **Organisation du tissu nerveux.** Les neurones (1) avec leurs axones (4) et les cellules gliales : l'oligodendrocyte (2), l'astrocyte (5), l'épendymocyte (6), et la microglie (7), ainsi que les capillaires sanguins (3). *Source www.tpe.walrey.fr.*

1.2 Organisation anatomique et cytoarchitecture

Le cerveau est constitué de deux hémisphères qui sont réunis par le cerveau moyen, appelé également diencephale, et le corps calleux. Ces hémisphères cérébraux représentent environ 83 % de la masse de l'encéphale (1,3 - 1,5 kg). On peut

les comparer à un chapeau de champignon couronnant le pied, constitué lui-même par le tronc cérébral. Le cerveau repose sur le dessus du cervelet et est séparé de celui-ci par la tente du cervelet. Chaque hémisphère cérébral contrôle la moitié du corps se trouvant du côté opposé. Chaque hémisphère est subdivisé par des scissures délimitant plusieurs lobes (figure 1.7(a)) :

- la scissure de Sylvius, ou sillon latéral, entre les lobes frontaux (en avant), pariétaux (au-dessus), et temporaux (sur les côtés) ;
- la scissure de Rolando, ou sillon central, entre les lobes frontaux et pariétaux ;
- la scissure pariéto-occipitale entre les lobes pariétaux et occipitaux (en arrière).

À leur tour, ces différents lobes sont creusés par des sillons qui forment des plis appelés également circonvolutions ou gyri. À l'intérieur du cerveau proprement dit, on constate la présence de cavités : les ventricules. Celles-ci sont remplis du LCR qui permet de nourrir et de protéger le cerveau. On décrit quatre ventricules : deux ventricules cérébraux latéraux, un dans chaque hémisphère du cerveau, un troisième ventricule qui correspond au diencéphale (au centre du cerveau), et un quatrième situé entre le tronc cérébral et le cervelet. L'encéphale est recouvert par les méninges, qui sont des membranes protectrices retenant également du LCR, servant lui-même de matelas protecteur. L'encéphale comprend deux types de tissu nerveux : la substance grise et la substance blanche.

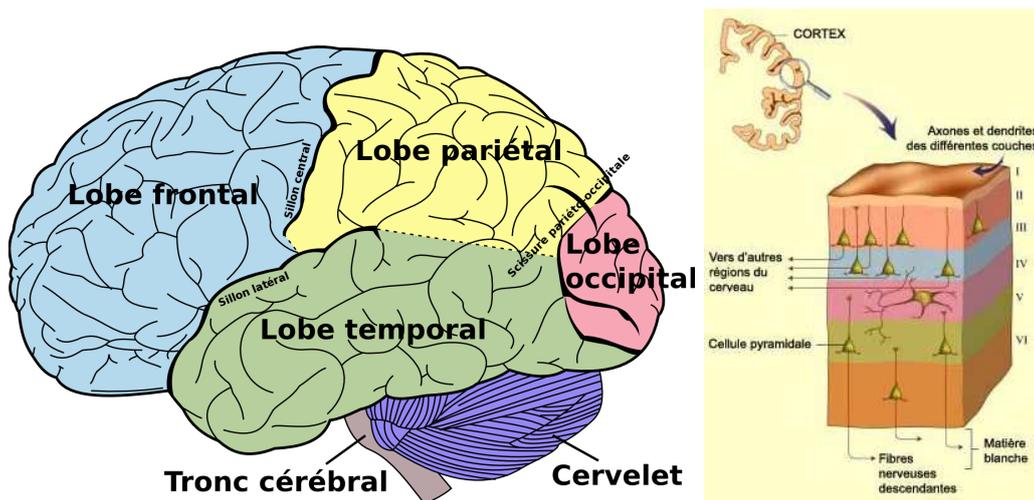


FIGURE 1.7 – Le cortex cérébral. (a) Les lobes et scissures du cortex (Figure adaptée de [Standring 2008]). (b) Les différentes couches corticales (Source lecerveau.mcgill.ca).

1.2.1 Structure et organisation de la substance grise

La substance grise correspond au corps cellulaire des neurones. Elle permet la réception, l'élaboration et l'analyse des messages qui permettent de déclencher une réponse. Cette substance grise se répartit en une couche superficielle épaisse recouvrant le cerveau, le cortex, et en noyaux profonds, les noyaux gris centraux (ou ganglions de la base).

1.2.1.1 Le cortex cérébral

De façon générale, le cortex est le terme qui désigne la partie superficielle de certains organes. Le cortex cérébral est l'ensemble des cellules de substance grise situées en périphérie du cerveau, et les différentes aires corticales possèdent une fonction sensitive et sensorielle. Les neurones du cortex cérébral sont notamment destinés à la réception des stimulations périphériques, autrement dit des sensations tactiles, des ondes visuelles ou des ondes sonores. D'autre part, la substance grise constituant le cortex est le point de départ de la motricité volontaire et le point d'arrivée de la sensibilité. Les territoires du cerveau contenant des cellules pyramidales sont essentiellement moteurs. Les aires corticales que l'on qualifie d'associatives contiennent des neurones de type « grains » et des neurones pyramidaux. Elles assurent l'analyse et l'intégration des sensations élémentaires, les fonctions intellectuelles ainsi que la coordination des mouvements volontaires. La conscience, la mémoire, la réflexion, le langage, les émotions sont également possibles grâce au cortex. Du point de vue histologique, les neurones du cortex sont organisés en six différentes couches (figure 1.7(b)) :

- I. Couche moléculaire : contient essentiellement des fibres (axones et dendrites).
- II. Couche granulaire externe : neurones granulaires (couche réceptrice).
- III. Couche pyramidale externe : cellules pyramidales (couche effectrice).
- IV. Couche granulaire interne (couche réceptrice).
- V. Couche pyramidale interne (couche effectrice).
- VI. Couche polymorphe.

L'analyse histologique des différentes couches corticales du cortex a permis aux anatomistes de partitionner le cortex en aires [Brodman 1909] (figure 1.8).

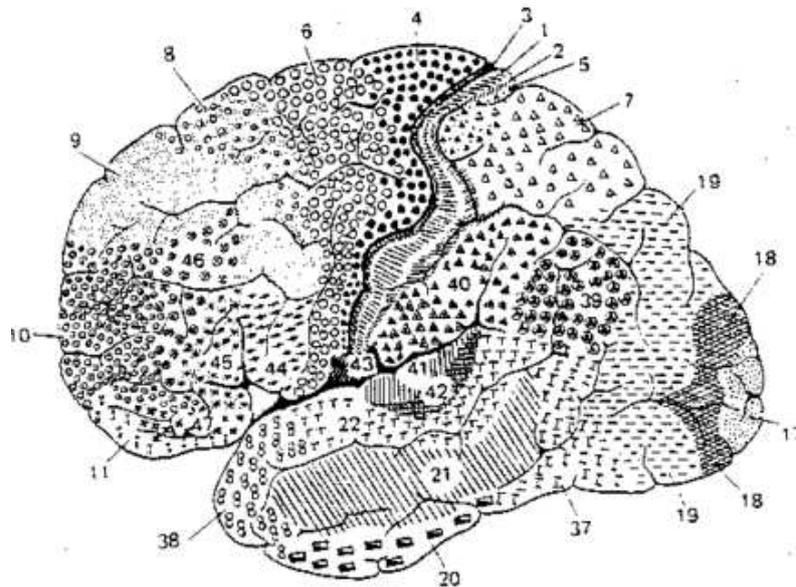


FIGURE 1.8 – Découpage histologique du cortex. *Source [Brodmann 1909].*

1.2.1.2 Les noyaux gris centraux

Les noyaux gris des hémisphères jouent un rôle important, pour ne pas dire primordial, dans la motricité qualifiée d'extrapyramidale, autrement dit qui facilite les mouvements volontaires (figure 1.9). Les noyaux de la substance grise, encore appelés ganglions de la base, participent à la transmission des informations sensorielles du reste du corps au cortex cérébral et à la régulation des fonctions autonomes (inconscientes) telles que la régulation de la température du corps, la fréquence cardiaque et la pression artérielle. En règle générale, ces noyaux sont considérés comme faisant partie du système limbique. Ces noyaux gris sont :

- le **thalamus** à l'intérieur du diencephale, constitué de deux gros noyaux gris symétriques. Le thalamus joue un rôle d'intégration, de réception et d'analyse des informations avant de les transmettre à la périphérie du cerveau. Autrement dit, le thalamus permet de traiter les informations sensibles avant de les transmettre au cortex. Cette structure surmonte
- l'**hypothalamus**, qui comprend lui-même de petits noyaux gris se prolongeant par deux glandes : l'hypophyse en bas et l'épiphyse en arrière. L'hypothalamus, région centrale du cerveau, joue un double rôle de sécrétion des hormones et de régulation du SNV, et contrôle l'activité des viscères ;
- le **noyau caudé** décrit une courbure en fer à cheval ouverte en avant et en bas, avec une tête, un corps et une queue prolongée par le noyau amygdalien ;

- le **putamen**, situé en avant et en bas du thalamus. Il se présente sous la forme d’une toupie dont la pointe est interne et dont la base est externe. Le putamen et le noyau caudé sont de même origine embryologique et constituent un ensemble fonctionnel appelé le striatum ;
- le **pallidum**, ou globus pallidus, qui forme avec le putamen le noyau lenticulaire ;
- le **claustrum**, formant une étroite bande entre le putamen et l’insula.

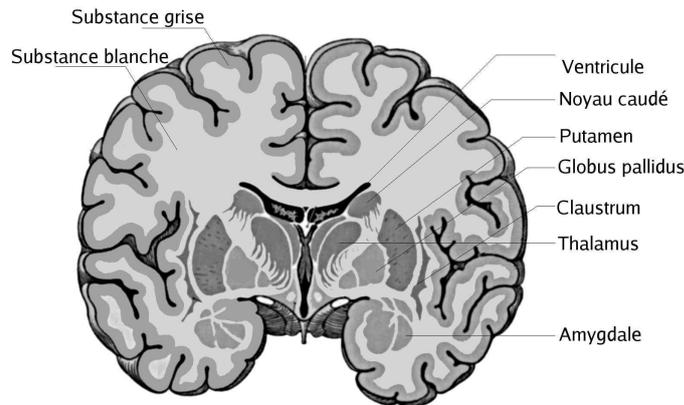


FIGURE 1.9 – Les ganglions de la base. *Source [Kahle 2002].*

Les interconnexions nécessaires aux interactions entre les différentes aires corticales sont réalisées grâce au second type de substance : la matière blanche.

1.2.2 Structure et organisation de la substance blanche

Le tissu neuronal, qui est principalement formé d’axones entourés d’une gaine de myéline, est appelé substance blanche. Située dans la partie interne du cerveau et la moelle épinière, la substance blanche représente en quelque sorte le câblage de l’encéphale.

Généralement, la substance blanche peut être considérée comme la partie du cerveau responsable de la transmission des informations, alors que la substance grise est responsable du traitement des informations (car elle est composée des corps cellulaires des neurones). Pour une revue historique des connaissances sur l’organisation des faisceaux de fibres du cerveau, voir [Schmahmann & Pandya 2007].

1.2.2.1 Les fibres de la substance blanche

La substance blanche comprend trois types de fibres : les fibres d’association, reliant des régions d’un même hémisphère du cortex ; les fibres commissurales ou

commissures, unissant les hémisphères entre eux ; et les fibres de projection, projetant le cortex sur les noyaux gris centraux, le cervelet et le tronc cérébral (et réciproquement) (figure 1.10).

Les fibres d'association ont des longueurs très variables. De manière simplifiée, on en distingue deux catégories :

- Les fibres courtes, ou arquées, établissent des communications au sein d'un même lobe cérébral. Les fibres les plus courtes, dites en « U », unissent des zones corticales adjacentes.
- Les fibres longues relient les différents lobes cérébraux sous formes de faisceaux visibles macroscopiquement. On dénombre six principaux faisceaux d'association longs : le cingulum, les faisceaux longitudinaux inférieur et supérieur (ou faisceaux arqués), les faisceaux fronto-occipitaux inférieur et supérieur (ou sous-calleux) et le faisceau unciné. Il existe d'autres faisceaux d'association longs, moins volumineux (faisceau occipital vertical, orbito-frontal. . .).

Les fibres commissurales regroupent le corps calleux et les commissures antérieure et postérieure, par l'intermédiaire desquels les fibres atteignent l'hémisphère controlatéral. La plupart des fibres du corps calleux sont de nature homotope, *i.e.* elles relient des aires corticales symétriques.

La commissure la plus importante est le corps calleux. Il se découpe en quatre parties (d'avant en arrière) : le bec, le genou, le tronc, et le bourrelet ou splenium. Les fibres du corps calleux s'épanouissent en éventail et constituent les radiations du corps calleux. Les fibres qui relient les deux lobes frontaux et occipitaux, parcourent le genou et le splenium, et se présentent sous la forme de deux pinces : le forceps minor et le forceps major.

La commissure antérieure (CA) associe les deux lobes temporaux, les régions olfactives et les bulbes olfactifs. La commissure postérieure (CP) constitue les connexions entre le thalamus et les noyaux moteurs.

Les fibres de projection se subdivisent en deux types :

- les fibres descendantes ou efférentes, qui proviennent des différentes aires corticales, se réunissent à la manière d'un éventail ;
- les fibres ascendantes ou afférentes, qui rejoignent le cortex, s'écartent à la manière d'une gerbe.

Le tout forme, en profondeur du cortex, une couronne rayonnante. Les fibres de projection forment trois faisceaux ou capsules : les capsules interne, externe et extrême.

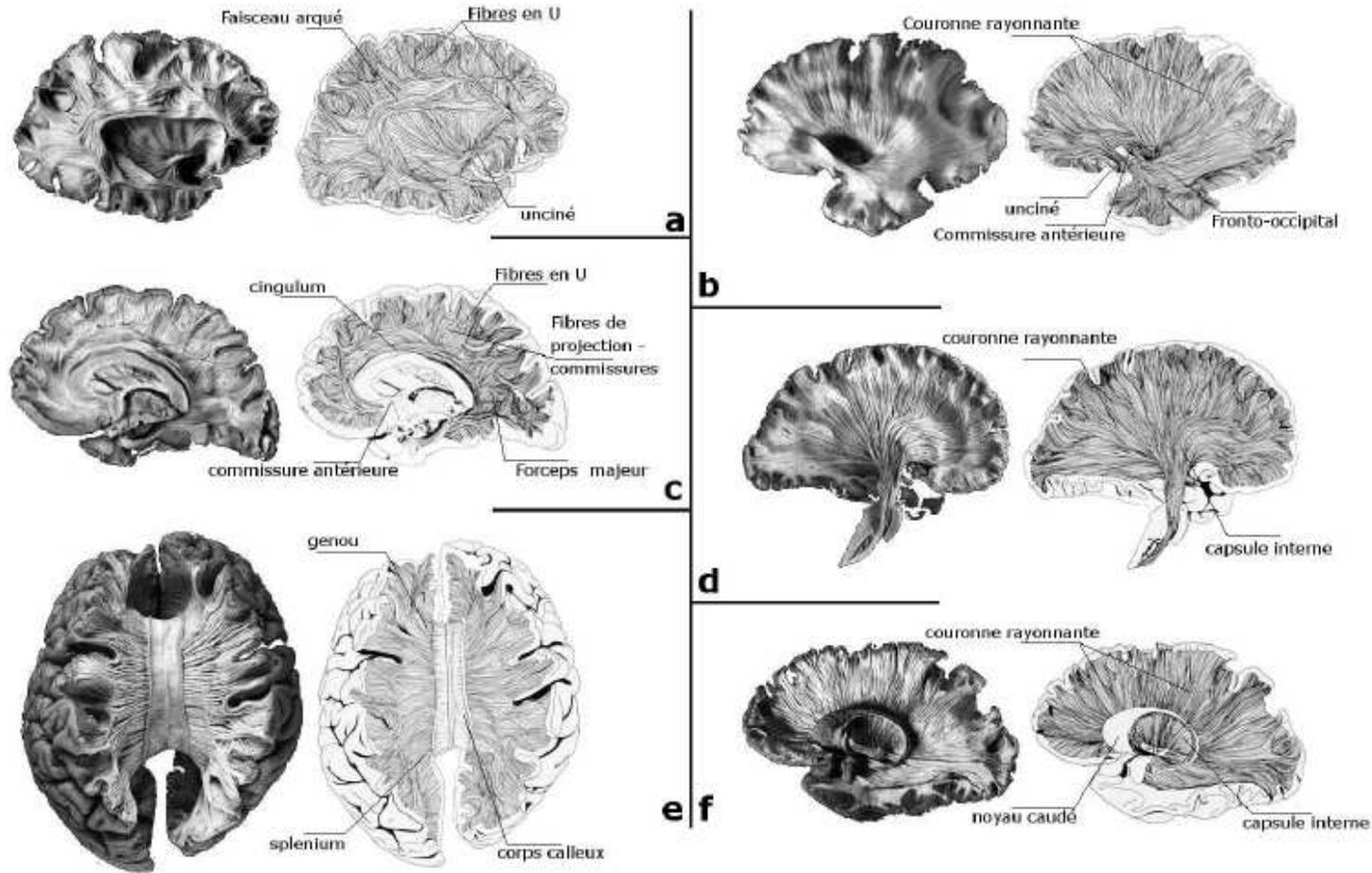


FIGURE 1.10 – Principaux faisceaux du cerveau. (a) Faisceaux d’association longs et courts. (b) Couronne rayonnante. (c) Faisceaux du système limbique. (d) Capsule interne. (e) Corps calleux. (f) Noyaux caudé. *Source www.vh.org.*

1.2.3 Neuroimagerie structurale

L'imagerie structurale (dite aussi anatomique) cherche à identifier, localiser et mesurer les différentes parties de l'anatomie du système nerveux central ainsi que tout ce qui peut venir le perturber. Dans la pratique médicale clinique, elle permet de déterminer la localisation et l'extension d'une lésion cérébrale, d'une tumeur, de détecter la présence d'hémorragies, de caillots ou de déformations congénitales, tout ceci dans une visée diagnostique et/ou d'intervention chirurgicale.

Dans le cadre de la recherche en neurosciences cliniques et cognitives, l'imagerie structurale apporte des éléments pour interpréter les observations pathologiques et comportementales. En déterminant à quelles lésions correspond un déficit cognitif donné, il est possible d'établir que la région cérébrale lésée intervient dans le mécanisme sous-jacent (figure 1.11). Plus récemment, avec l'augmentation de la précision des mesures, il est devenu possible de corréler la mesure du volume (ou de la densité de neurones) d'une région cérébrale avec des résultats comportementaux. Ainsi, une étude a montré qu'une structure cérébrale impliquée dans la mémoire spatiale, l'hippocampe, était plus développée chez les chauffeurs de taxis londoniens que dans la moyenne de la population, et ce d'autant plus qu'ils conduisaient depuis longtemps [Maguire *et al.* 2000]. L'hippocampe est également l'une des structures cérébrales affectées dans la maladie d'Alzheimer, avec une perte de volume significative. Pour une revue détaillée des récentes techniques de neuroimagerie structurale voir [Bandettini 2009].

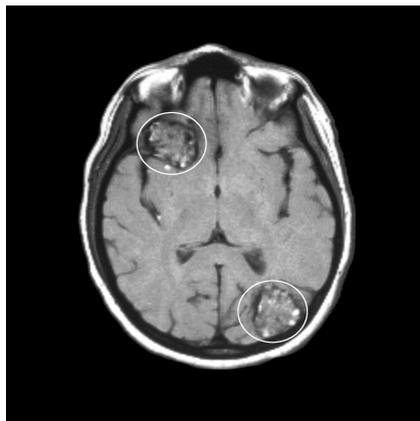


FIGURE 1.11 – **Illustration de tumeurs**, ou angiomes caverneux (cercles blancs). L'image IRM pondérée en T_1 montre deux cavernomes hétérogènes, ayant des noyaux réticulés d'intensité moyenne, entourés par l'héméosidérine en hyposignal. *Source emedicine.medscape.com.*

L'imagerie radiologique L'une des méthodes d'imagerie structurelle est l'imagerie radiologique ou scanner (« Computerized Tomography », CT) disponible depuis 25 ans. Le scanner a bénéficié de beaucoup d'améliorations techniques qui en font aujourd'hui l'une des méthodes d'imagerie les plus employées en clinique. Le scanner peut créer une vue tridimensionnelle à la fois des os et des tissus mous, à l'intérieur de laquelle des tumeurs ou des lésions peuvent être décelées à un stade précoce. Les dernières générations de scanner génèrent leurs images suite à un mouvement hélicoïdal de la source de radiation autour du sujet, au lieu d'une série de trajectoires circulaires, ce qui permet d'aller plus vite et d'obtenir une définition encore meilleure. Comme pour les rayons X, le patient est exposé à une faible quantité de radiations durant l'examen. En fonction de ses symptômes, on peut injecter ou faire boire au patient un colorant (ou agent de contraste) pour augmenter le contraste entre les tissus normaux et anormaux, tel que les produits iodés hydrosolubles. Les scanners sont habituellement indiqués pour suivre la récupération d'une chirurgie, d'une radiothérapie ou d'une chimiothérapie pour des tumeurs cérébrales, pour détecter les caillots, etc.

L'imagerie par résonance magnétique L'avènement de l'IRM à la fin des années 1970 a fait l'effet d'une bombe dans le milieu médical. Cette nouvelle technique n'utilisait ni les rayons X, ni les ultrasons, mais faisait plutôt appel aux champs magnétiques en exploitant des propriétés physiques de la matière au niveau subatomique, en particulier celles de l'eau qui constitue environ les trois quarts de la masse du corps humain. L'IRM, en plus d'une définition supérieure au scanner, permet d'obtenir non seulement des coupes axiales du cerveau, mais aussi des coupes sagittales et coronales. Bien que l'utilisation du scanner soit encore prédominante pour le thorax et l'abdomen, l'IRM est l'outil de prédilection pour le cerveau, les extrémités des membres et la colonne vertébrale. Les tissus malades ou endommagés contiennent généralement davantage d'eau, ce qui permet de les détecter plus facilement avec l'IRM. Un produit de contraste peut être injecté : il s'agit la plupart du temps de composés du gadolinium. Ces dernières années, l'utilisation de l'IRM a connu une forte expansion en routine clinique et surtout en recherche fondamentale. De nombreuses séquences d'acquisition anatomique sont actuellement disponibles, en complément des pondérations conventionnelles en T_1 et T_2 . La technique la plus innovante est l'imagerie pondérée en diffusion, qui fournit les voies de connexions structurelles du cerveau [Hagmann *et al.* 2003, Mori & Zhang 2006]. L'IRMd accompagnée des méthodes de tractographie permet de reconstruire des faisceaux de fibres de la matière blanche reliant des régions corticales éloignées du

cerveau, et permet la construction de réseaux de connectivité structurelle (figure 1.12) [Sporns *et al.* 2005, Hagmann *et al.* 2007], pour une description de l'IRMd voir la section A.3 de l'annexe A. Avec l'apparition croissante de machines dites à haut champ, *i.e.* supérieur à $3T$, l'IRM continue de nous dévoiler les secrets de l'architecture cérébrale [Eickhoff *et al.* 2005].

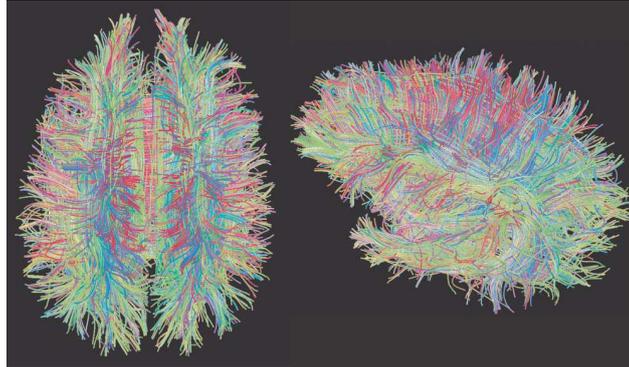


FIGURE 1.12 – **Illustration des méthodes de tractographie.** Estimation des trajectoires axonales sur l'ensemble du cerveau, vues axiale (à gauche) et oblique (à droite). Source [Hagmann 2005].

1.3 De l'anatomie à la fonction

1.3.1 L'activité cérébrale

Les activités électriques des populations de neurones génèrent des rythmiques cérébrales, classées selon leur fréquence :

1. Les fréquences δ jusqu'à 4 Hz, elles peuvent caractériser certaines lésions cérébrales ainsi que le sommeil profond et le coma.
2. Les fréquences θ entre 4,5 et 8 Hz. On les observe principalement chez l'enfant, l'adolescent et le jeune adulte. Elles caractérisent l'activité limbique telle que la mémoire et les émotions, ainsi que certains états de somnolence ou d'hypnose.
3. Les fréquences α comprises entre 8,5 et 12 Hz. Elles caractérisent un état de conscience apaisé, et sont principalement émises lorsque le sujet a les yeux fermés (sujet alerte, sans toutefois de traitement actif de l'information).
4. Les fréquences β supérieures à 12 Hz (et généralement inférieures à 45 Hz). Elle apparaissent en période d'activité intense, de concentration ou d'anxiété.
5. Les fuseaux : trains d'ondes comprises entre 12 et 16 Hz, caractéristiques de la phase de sommeil léger.

6. Les fréquences supérieures à 24 Hz, généralement d'environ 40 Hz, sont parfois dénommées γ . Elles ont été récemment impliquées dans les processus de liage perceptif. Elles pourraient être reliées à la conscience, c'est-à-dire le lien entre différentes régions cérébrales pour former un concept cohérent.

Des techniques ont été développées afin de mesurer cette activité électrique, il existe également des méthodes mesurant l'activité neuronale indirectement, dites d'imagerie métabolique. Le phénomène physiologique sur lequel s'appuient les techniques d'imagerie métabolique fut mis en évidence à la fin du 19^{ième} siècle lorsque des neurochirurgiens établirent que les fonctions cognitives modifiaient localement la circulation sanguine cérébrale. En effet, l'activité électrique et biochimique des neurones consomme de l'énergie, qui est apportée par le sang sous forme de glucose et de dioxygène (via son transporteur sanguin, l'hémoglobine). Le cerveau, représentant environ 2% de la masse corporelle, consomme 20% de l'énergie totale de notre corps. Lorsqu'un groupe de neurones devient plus actif, une vasodilatation locale des capillaires sanguins cérébraux se produit automatiquement pour amener davantage de sang (environ 5% d'augmentation), et donc d'oxygène, vers ces régions plus actives. En localisant précisément les régions où le débit sanguin a augmenté, c'est-à-dire en mesurant la réponse hémodynamique locale, on peut donc déterminer les régions qui ont été actives. C'est ce mécanisme qui est à la base de l'IRMf.

1.3.2 Techniques d'imagerie fonctionnelle

L'imagerie fonctionnelle cherche à caractériser le cerveau en action. L'usage traditionnel de ces méthodes consiste à faire effectuer une tâche cognitive ou comportementale à un individu et à mesurer le signal produit par l'activité cérébrale. Suivant les techniques employées, il est possible de retrouver, avec plus ou moins de précision, quelle région du cerveau était particulièrement active et à quel moment de la tâche.

L'observation du cerveau par autopsie était imprécise et incomplète, l'observation *post mortem* ne pouvant rendre compte de l'activité électrique et métabolique. Le développement des techniques d'imagerie médicale, couplé aux méthodes de la psychologie cognitive et expérimentale, a permis d'observer *in vivo* l'activité électrique et les flux sanguins dans le cerveau, dont les variations permettent de déterminer les zones cérébrales sollicitées par différents processus cognitifs. Les outils de la neuroimagerie fonctionnelle (IRMf, tomographie par émission de positons, électroencéphalographie, magnétoencéphalographie...) ont ainsi largement participé aux progrès des sciences cognitives depuis les années 1990 (dès les années 1950 pour l'électroencéphalographie), contribuant à ce qu'on a appelé la décennie

du cerveau. Pour une revue détaillée des récentes techniques de neuroimagerie fonctionnelle voir [Bandettini 2009].

1.3.2.1 L'imagerie métabolique

La tomographie par émission de positons (TEP), mieux connue sous son appellation anglaise de « PET scan », fut la première technique d'imagerie cérébrale fonctionnelle à voir le jour au milieu des années 1970.

La TEP consiste à mesurer les modifications du débit sanguin cérébral au moyen d'un traceur radioactif, qui peut être l'eau elle-même ou du fluorodéoxyglucose par exemple, qu'il faut préalablement injecter par voie intraveineuse. Les positons² de la TEP proviennent de la dégradation du noyau radioactif incorporé dans le système sanguin du sujet. Les positons émis par la dégradation radioactive vont immédiatement s'annihiler avec les électrons des atomes voisins. Cette annihilation produit de l'énergie qui prend la forme de deux rayons gamma émis dans des directions diamétralement opposées. Une série de détecteurs placés autour de la tête du sujet va ensuite enregistrer les couples de rayons gamma émis et identifier la position de leur lieu d'émission. Comme la demie-vie des éléments radioactifs employés est courte (environ deux minutes), ceux-ci doivent être produits sur place, ce qui implique des coûts assez élevés et limite l'accessibilité des caméras TEP.

La diffusion du traceur et la modulation du débit sanguin étant des phénomènes relativement lents, cette technique ne donne pas accès à la dynamique des mécanismes neuronaux (figure 1.13). Ceci en fait une technique aujourd'hui de moins en moins utilisée pour l'imagerie fonctionnelle. Par contre, en utilisant des radiotraceurs ayant une affinité pour certains neurorécepteurs, la TEP permet de mesurer sélectivement l'activité neuronale liée à un mécanisme physiologique précis. Le temps efficace pour tester une tâche est relativement court (moins d'une minute) à cause de la dégradation rapide de la source de radioactivité. Après chaque tâche, le sujet doit attendre plusieurs minutes pour que le niveau de radioactivité émis soit négligeable avant de recevoir une nouvelle dose pour la tâche suivante. Les doses de radioactivité reçues par un sujet durant une session de TEP sont peu élevées.

L'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf), depuis les années 1990, donne accès à la dynamique du signal BOLD, qui cependant reste bien plus lente que la dynamique des processus cognitifs. Le phénomène physiologique sur lequel s'appuie l'IRMf est le même que pour la TEP.

2. Un positon est une particule élémentaire ayant la même masse qu'un électron mais une charge de signe opposé.

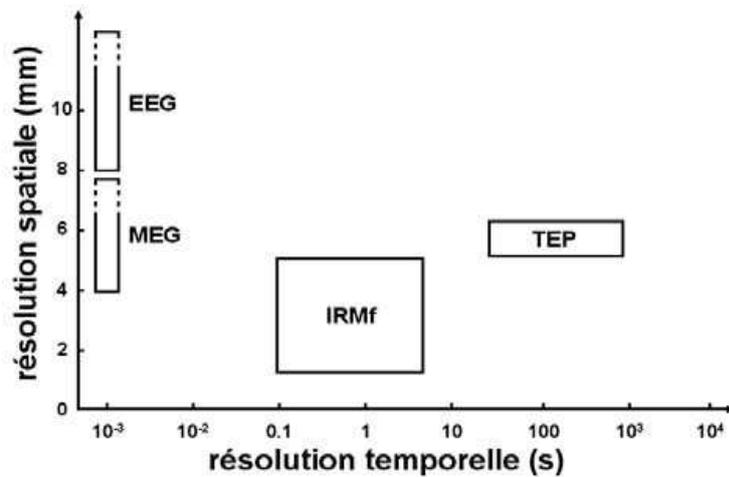


FIGURE 1.13 – Résolutions temporelle et spatiale des principales techniques d'imagerie fonctionnelle cérébrale. Source [Gosseries et al. 2008].

Par un mécanisme encore mal expliqué, appelé réponse hémodynamique, quand un groupe de neurones devient plus actif, une vasodilatation locale des capillaires sanguins cérébraux se produit automatiquement pour amener davantage de sang, et donc d'oxygène, vers ces régions plus actives. Or l'hémoglobine, protéine possédant un atome de fer qui transporte l'oxygène, a des propriétés magnétiques différentes selon qu'elle transporte de l'oxygène ou qu'elle en a été débarrassée par la consommation des neurones les plus actifs. C'est le taux d'oxygénation, *i.e.* la concentration de désoxy-hémoglobine (l'hémoglobine débarrassée de son oxygène), que l'IRMf va détecter [Logothetis et al. 2001, Raichle & Mintun 2006]. En effet, la désoxy-hémoglobine a la propriété d'être paramagnétique : sa présence engendre dans son voisinage une faible perturbation du champ magnétique. Sans entrer dans les détails, mentionnons que l'augmentation du débit sanguin cérébral dans une région plus active du cerveau est toujours supérieure à la demande d'oxygène accrue de cette région. Par conséquent, c'est la baisse du taux de désoxy-hémoglobine (diluée dans un plus grand volume de sang oxygéné) que l'IRMf va faire correspondre à une augmentation de l'activité de cette région. En soustrayant par la suite l'intensité des différentes régions d'un contraste BOLD à une autre image (qui peut correspondre à une période de repos ou bien une autre tâche), on observe la différence d'activité neuronale localement, c'est le principe de soustraction qui permet d'obtenir des cartes d'activation (figure 1.14). Bien que les données d'IRMf puissent être collectées à des intervalles de 50 à 100 millisecondes, l'inertie intrinsèque aux changements de débit dans les vaisseaux sanguins cérébraux limite la résolution temporelle de cette modalité à quelques secondes (figure 1.13).

Ainsi, il est possible, par cette méthode, de connaître avec une grande précision spatiale (figure 1.13) quelles régions du cerveau sont spécialement actives lors d'une tâche donnée. L'IRMf, qui peut être utilisée sans injection de produit de contraste dans l'organisme du sujet, est très appréciée en recherche fondamentale. Un autre de ses grands avantages est que la même machine peut fournir une image structurale et fonctionnelle du même cerveau, facilitant ainsi les correspondances anatomo-fonctionnelles. L'IRMf est souvent considérée comme la technique d'imagerie produisant les résultats les plus impressionnants. Mais les coûts des appareils et leur entretien sont aussi impressionnants, de sorte que leur utilisation doit souvent être partagée par plusieurs laboratoires.

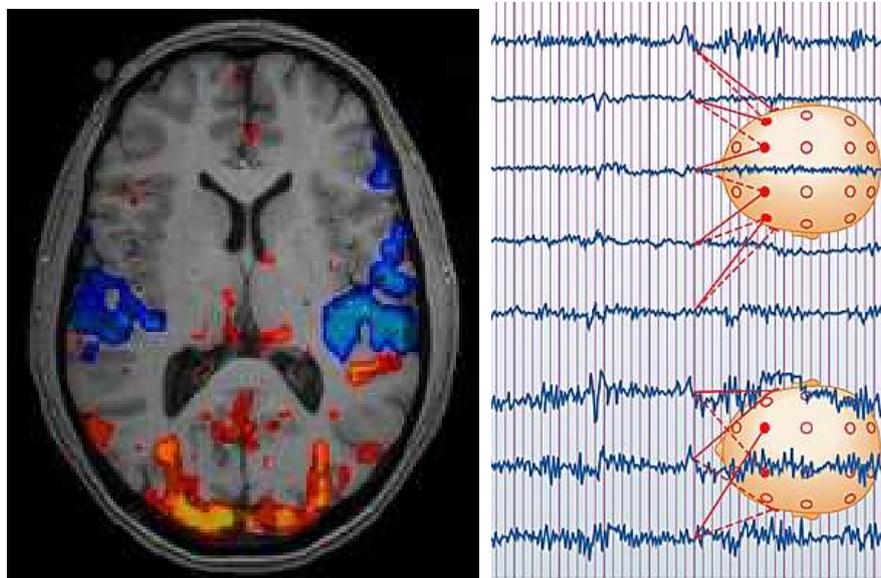


FIGURE 1.14 – **Illustration de l'imagerie fonctionnelle.** (à gauche) Carte d'IRMf montrant les régions cérébrales dont l'activité augmente/diminue lors d'un stimulus visuel (régions rouges/bleues). *Source psychcentral.com.* (à droite) Exemple d'électroencéphalogramme. *Source www.larousse.fr.*

1.3.2.2 L'imagerie électrique

L'électroencéphalographie (EEG) fut la première méthode de neuroimagerie non invasive, mise au point en 1924, par le neurologue Hans Berger [Berger 1929].

Contrairement aux deux méthodes dites métaboliques, c'est une mesure directe de l'activité électrique. L'EEG est relativement peu précise spatialement mais elle offre une résolution temporelle limitée seulement par la vitesse de l'électronique de mesure (figure 1.13). Une première approche consiste à mesurer des potentiels

évoqués : en répétant une même stimulation (une image, un mot, une stimulation tactile) un grand nombre de fois, il est possible de mettre en évidence des ondes positives et négatives caractéristiques des différentes étapes du processus de traitement de l'information. Une autre approche consiste à mesurer les modifications des activités rythmiques qui semblent jouer un rôle fonctionnel important dans la cognition. Les courants recueillis sont surtout ceux générés au niveau des dendrites des neurones pyramidaux, que l'on retrouve massivement dans le cortex. Ceux-ci ont une orientation parallèle, ce qui amplifie le signal de leur activité commune. On peut considérer les oscillations de l'EEG comme la somme de différentes oscillations produites par différentes assemblées neuronales, chacune de ces « harmoniques » se superposant pour produire le tracé global enregistré, ou électroencéphalogramme (figure 1.14). L'état de conscience de la personne (éveil, sommeil, rêve) a une importance déterminante sur la fréquence de l'électroencéphalogramme.

L'EEG peut aider à diagnostiquer des foyers épileptiques, des tumeurs cérébrales, des lésions, des caillots, etc. Il aide aussi à trouver l'origine de migraines, de problèmes d'étourdissements, de somnolence. . .

La magnétoencéphalographie (MEG) a été développée à partir des années 1970, mais a véritablement connu son essor plus tardivement avec l'évolution technologique et algorithmique. Comme l'EEG, la MEG enregistre les oscillations neuronales, mais par l'entremise des faibles champs magnétiques émis par cette activité plutôt que par leur champ électrique.

Une loi physique universelle veut en effet que tout courant électrique génère autour de lui un champ magnétique. C'est ainsi que les mouvements ioniques responsables de l'activité électrochimique des neurones génèrent des champs magnétiques. Ceux-ci sont cependant excessivement faibles et la MEG ne peut détecter que la sommation des champs magnétiques produits par l'activité de dizaines de milliers de neurones qui sont de l'ordre de 50 à 1 000 fT (femtoteslas)³. L'intérêt de la MEG réside dans le fait que, contrairement aux champs électriques, les champs magnétiques ne sont quasiment pas déformés par leur passage à travers les tissus organiques (méninges, os du crâne, peau. . .). Les magnétoencéphalographes permettent d'enregistrer l'activité cérébrale en temps réel (figure 1.13).

L'utilisation clinique de la MEG concerne surtout la détection de foyers épileptiques et les zones de cortex à épargner lors de chirurgies à cause de leur fonction essentielle.

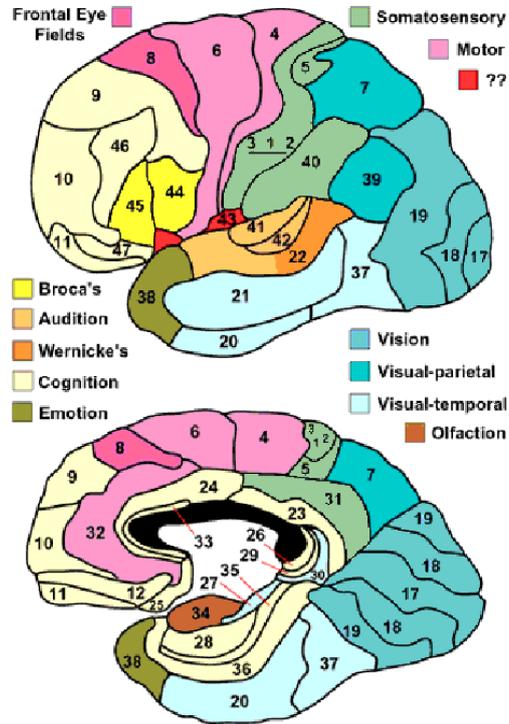
3. Il s'agit d'un signal extrêmement faible, environ un milliard de fois plus faible que le champ magnétique terrestre !

1.3.3 Découpage fonctionnel du cerveau

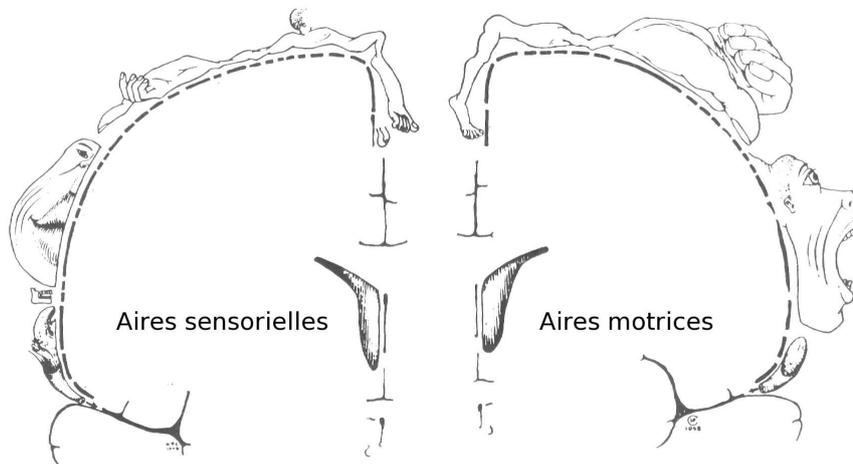
Comme nous l'avons vu précédemment (section 1.2), le cerveau présente une organisation fonctionnelle : certaines parties du cerveau gèrent plus spécifiquement certains aspects du comportement ou de la pensée.

Au cours du 19^{ième} siècle, se développe une vision *localisationniste* des fonctions cérébrales. L'une des premières tentatives de lier les fonctions mentales avec des aires cérébrales vient avec Franz Joseph Gall et la phrénologie [Gall & Spurzheim 1810], discipline qui prétendait déterminer les traits de caractères et les capacités intellectuelles des individus en palpant les bosses du crâne (la fameuse *bosse des maths*). C'est en observant, *post mortem*, que le cerveau d'un patient devenu aphasique à la suite d'un accident vasculaire cérébral présentait une zone détruite dans le lobe temporal gauche, que Paul Broca déduisit le rôle de cette région dans les processus de langage. Cette division fonctionnelle n'est pas stricte, il serait en effet illusoire d'assigner une fonction aussi complexe que la mémoire, par exemple, à une région isolée. On peut néanmoins dessiner une cartographie du cerveau en aires cérébrales selon leur rôle dans la cognition : les fonctions motrices dans le lobe frontal, la vision dans la partie postérieure du lobe occipital, le langage articulé dans le lobe frontal au niveau de l'aire de Broca, etc.

Ce découpage fonctionnel peut être mis en évidence par diverses méthodes telles que l'analyse histologique, qui a donné naissance à l'atlas de Brodmann [Brodmann 1909] (figure 1.15(a)), les stimulations électriques avec le fameux *Homunculus* de Penfield et Rasmussen qui subdivise la scissure de Rolando [Penfield & Rasmussen 1950] (figure 1.15(b)) et, plus récemment, la neuroimagerie fonctionnelle (voir la section suivante 1.4). Cette vision, le *localisationnisme*, est à l'origine de la relation structure-fonction.



(a) Aires de Brodmann. *Source memetics-story.com.*



(b) *Homunculus* de Penfield et Rasmussen. *Figure adaptée de [Penfield & Rasmussen 1950].*

FIGURE 1.15 – Découpage fonctionnel des régions cérébrales.

1.4 La relation structure-fonction

Depuis la théorie de Gall sur le *localisationnisme*, l'identification de régions cérébrales ayant des fonctions spécifiques est devenu un thème central en neurosciences. Ceci amena le premier principe de l'organisation cérébrale : la ségrégation. Cependant, la localisation fonctionnelle n'est pas simple à démontrer, les travaux de Phillips et Goltz sur les stimulations électriques ont démontré que l'activité d'une région cérébrale était dépendante des connexions anatomiques sous-jacentes [Phillips *et al.* 1984, Goltz 1881]. C'est par l'étude de lésions cérébrales qu'apparut alors le concept du « syndrome de disconnexion » et la réfutation du *localisationnisme* comme une explication suffisante à l'organisation cérébrale. Ainsi, émergea le *connexionnisme* dans les années 90, mettant en évidence l'existence d'un second principe fondamental de l'organisation cérébrale et complémentaire à celui de ségrégation : l'intégration des différentes régions cérébrales dans les processus cognitifs et comportementaux. Le premier principe souligne la spécificité et la modularité de l'organisation cérébrale, tandis que le second décrit un fonctionnement plus global. Ces deux principes définissent la notion récente en neurosciences de réseaux cérébraux.

1.4.1 Les réseaux cérébraux

Les réseaux cérébraux correspondent à des ensembles de régions ségréguées et intégrées à la fois structurellement et fonctionnellement. À grande échelle, des réseaux de neurones sont distribués en assemblées locales de neurones transitoirement reliées par de grandes connexions dynamiques et réciproques [Tononi *et al.* 1994, Varela *et al.* 2001, Bressler & Tognoli 2006]. Ces réseaux sont reconnus pour être un substrat essentiel à l'exécution de la plupart des fonctions cérébrales. Comprendre comment le cerveau fonctionne implique la connaissance du fonctionnement de ces réseaux [Luria 1970, Mesulam 1998]. Cette compréhension nécessite des informations sur la structure anatomique et les propriétés fonctionnelles des réseaux, en particulier sur la façon dont la structure soutient la fonction [Roland & Zilles 1998, Passingham *et al.* 2002]. Des dommages sur ces réseaux, telle que la présence de lésions, fragilisent leurs performances, ce qui amène à la notion d'intégrité.

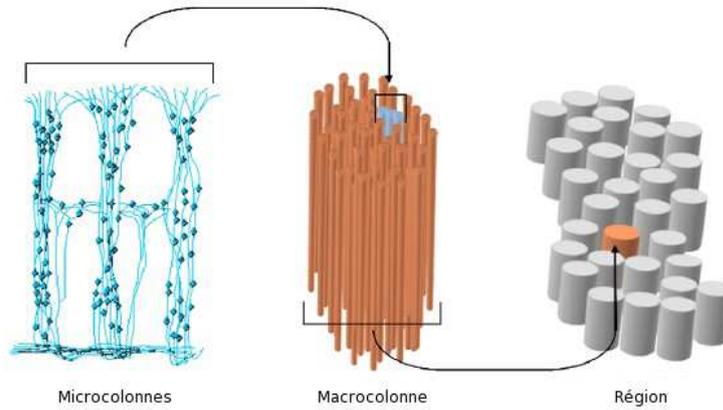
1.4.1.1 Principe de ségrégation

Le rôle fonctionnel d'une région cérébrale est influencé par ses connexions, le principe de ségrégation stipule que des cellules ayant des fonctions similaires doivent

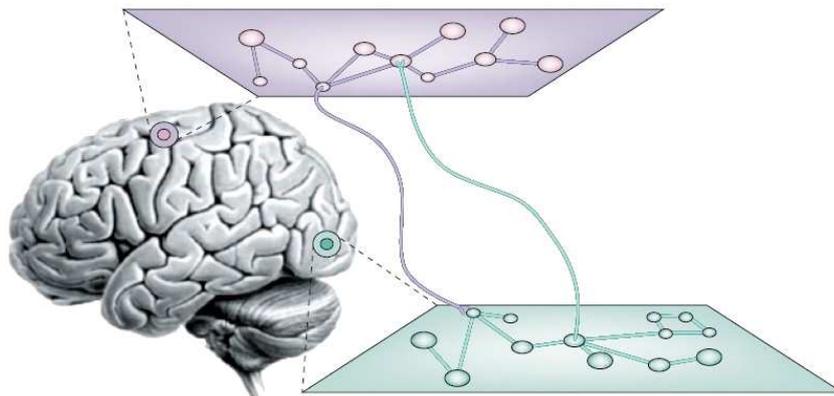
être regroupées entre elles. Cette spécialisation fonctionnelle se décompose en trois échelles (figure 1.16(a)) :

- **l'échelle microscopique** : les neurones et leurs connexions synaptiques ;
- **l'échelle mésoscopique** : assemblées de microcolonnes (minicolonnes) corticales regroupées en macrocolonnes ;
- **l'échelle macroscopique** : régions anatomiquement et fonctionnellement ségréguées.

C'est ainsi que des populations de neurones voisines tendent à avoir des fonctions voisines [Hebb 1949], comme par exemple les régions primaires, telles que l'aire motrice primaire (aire de Brodmann ou « Brodmann Area » BA 4), l'aire visuelle primaire (BA 17), ou encore l'aire auditive primaire (BA 41) (voir la figure 1.8 pour la localisation de ces aires).



(a) Ségrégation. Source [Bressler & Tognoli 2006].



(b) Intégration. Source [Varela et al. 2001].

FIGURE 1.16 – Principes fondamentaux de l'organisation cérébrale.

1.4.1.2 Principe d'intégration

En plus de cette spécialisation fonctionnelle à l'échelle locale, l'activité cérébrale est globalement intégrée, à différentes échelles, du neurone (échelle microscopique) jusqu'aux régions cérébrales (échelle macroscopique) en passant par les assemblées de neurones (échelle mésoscopique) [Bressler & Tognoli 2006]. Le cerveau possède environ un million de milliards de connexions, ce qui assure que chaque neurone du cerveau n'est qu'à quelques synapses de tous les autres, à l'image de l'internet où un Argentin n'est qu'à quelques clics d'un Européen. Les neurones n'établissent de connexions significatives qu'avec certains autres neurones très spécifiques (figures 1.16(b) et 1.17) [Varela *et al.* 2001, Bressler & Tognoli 2006]. Il existe donc des circuits, ou réseaux, d'interaction très particuliers entre certaines régions du cerveau, tels que le réseau moteur [Luria 1970, Lehéricy *et al.* 2005, Hikosaka *et al.* 2002], ou, de manière plus générale, le réseau cérébral du macaque (figure 1.17).

1.4.1.3 L'intégrité cérébrale

Les divers réseaux neuronaux composant le cerveau sont optimisés pour réaliser une tâche spécifique, telle que le processus de mémoire, les mouvements, ou encore la pensée [Mason *et al.* 2007, Smith *et al.* 2009]. En présence de pathologie neurologique, ces réseaux sont perturbés de manière différentielle dans le temps et l'espace, ainsi le fonctionnement cérébral n'est plus optimal, et on parle alors de perte d'intégrité. La perte d'intégrité peut avoir plusieurs origines : soit les régions constituant le réseau sont touchées (présence de lésions par exemple), on parle alors d'atteinte fonctionnelle, soit les liens anatomiques connectant ces régions sont endommagés (prolifération d'une tumeur, ou dégénérescence neuronale), dans ce cas on parle de dommages structuraux.

Grâce à l'imagerie cérébrale et, en particulier, à l'imagerie par résonance magnétique, on peut désormais accéder à l'organisation structurelle et fonctionnelle ainsi qu'à l'intégrité de ces réseaux, de manière indirecte, et à différentes échelles spatiales et/ou temporelles.

1.4.2 Cartographie des réseaux cérébraux

Cartographier les réseaux cérébraux consiste à trouver des ensembles de régions qui présentent des propriétés structurelles et/ou fonctionnelles similaires.

En IRMf, la ségrégation des régions cérébrales se mesure par des fluctuations spontanées cohérentes du signal BOLD. Historiquement, les premières cartes de régions ségréguées fonctionnellement, ou cartes d'activations, furent associées à

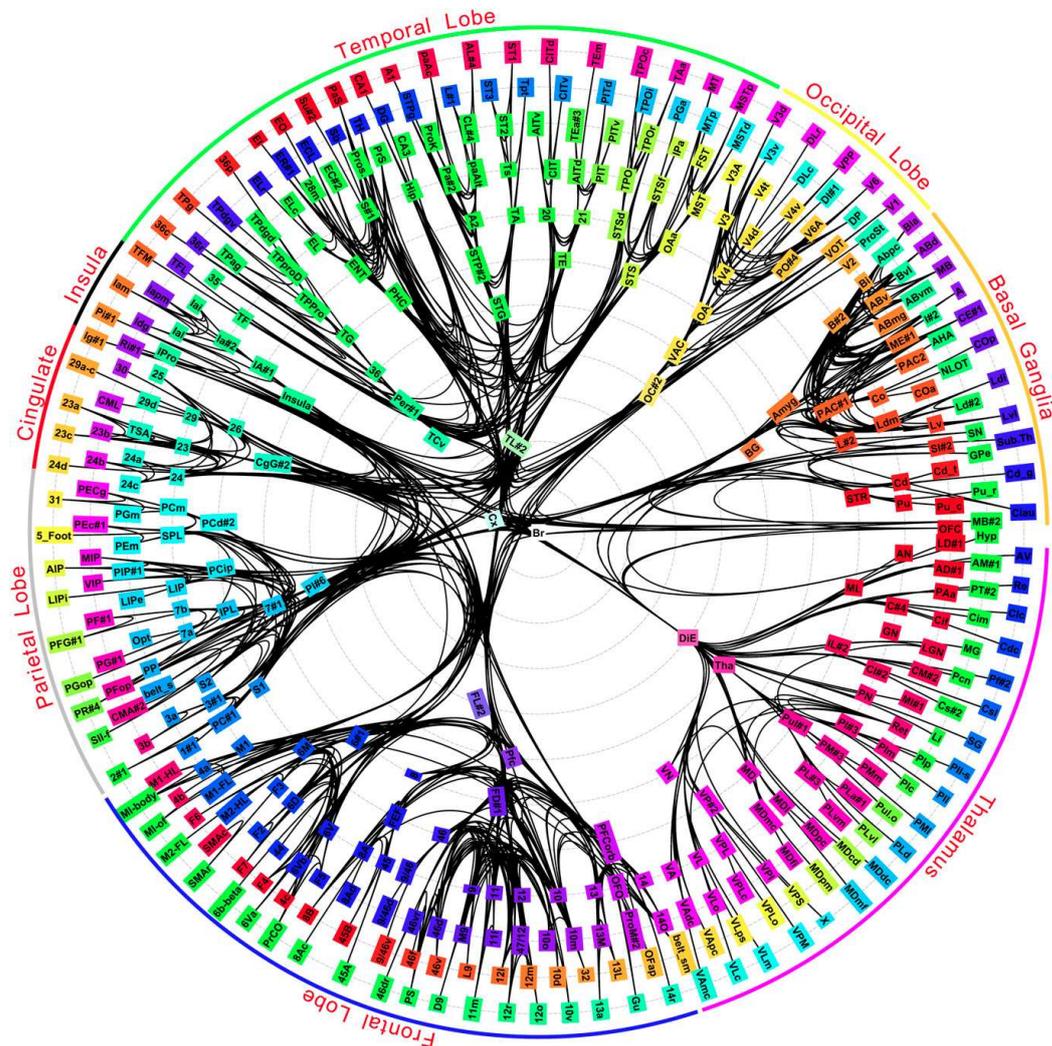


FIGURE 1.17 – Illustration du réseau cérébral à large échelle du macaque. *Source [Modha & Singh 2010].*

des conditions expérimentales (ou stimulations). Ainsi, les populations de neurones activées lors d'une tâche spécifique peuvent être mises en évidence à l'aide de modèles statistiques, tels que le modèle linéaire général (« General Linear Model », GLM). Plus récemment, dans un travail pionnier en IRMf à l'état de repos⁴, [Biswal *et al.* 1995] ont introduit la notion de cartes de corrélation fonctionnelle, c'est-à-dire, des volumes représentant la corrélation entre le signal temporel d'une région et l'ensemble des autres régions du cerveau. Un large éventail d'al-

4. En neurosciences, la condition de repos fait référence à une condition où les sujets sont étendus immobiles et yeux clos, et où la consigne est de réfréner toute activité requérant de la concentration, telle que la réminiscence d'une condition précédente.

algorithmes d'exploration multivariés ont ensuite été proposés pour identifier automatiquement les réseaux à l'état de repos, sans avoir recours au choix d'une région initiale, voir [Li *et al.* 2009] pour une revue. La plus populaire de ces techniques est l'analyse en composantes indépendantes (ACI) [Beckmann & Smith 2005, Esposito *et al.* 2005, Damoiseaux *et al.* 2006, De Luca *et al.* 2006]; pour revue, voir [Perlberg & Marrelec 2008]. Les cartes d'ACI délimitent des ensembles de régions cérébrales qui semblent interprétables en termes de réseaux cérébraux (figure 1.18). Cette identification est réalisée au niveau d'un seul sujet; pour des analyses au niveau du groupe, la méthodologie doit être étendue pour identifier des réseaux qui résument la distribution de cartes individuelles à travers de nombreux sujets (voir l'annexe B pour la description d'une méthode de groupe). La première approche (et toujours populaire) pour l'ACI de groupe repose essentiellement sur la concaténation de sujets dans le temps et l'exécution de l'ACI standard sur les séries temporelles des sujets concaténées pour obtenir des composantes de groupe. De nombreux défis méthodologiques persistent dans ce domaine, qui est encore en développement actif, voir [Calhoun *et al.* 2009] pour une excellente revue des approches récentes.

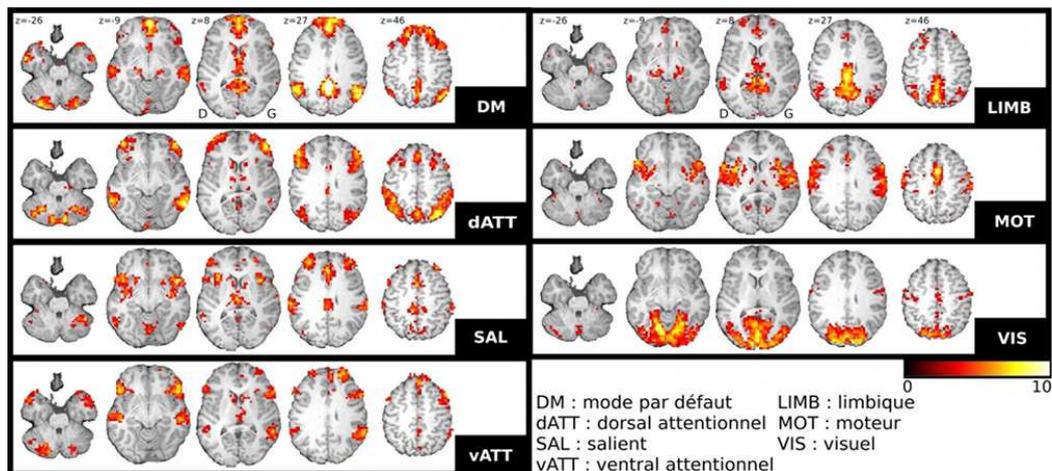


FIGURE 1.18 – Illustration de réseaux cérébraux extraits par ACI. *Figure adaptée de [Perlberg *et al.* 2008].*

Les réseaux cérébraux peuvent également être mis en évidence sur des critères structurels, ou anatomiques. Une manière simple d'obtenir un découpage anatomique est de se baser sur la géométrie du cerveau, *i.e.* un découpage en lobes voire en sillons et gyri. L'un des atlas anatomique de référence est l'atlas AAL (« Automatic Anatomical Labelling ») [Tzourio-Mazoyer *et al.* 2002]. L'IRM dite conventionnelle, pondérée en T_1 ou en T_2 , offre peu de possibilités pour ségréguer les régions de la matière grise, ceci est dû notamment au faible contraste à l'intérieur

des tissus. *A contrario*, l'IRMd semble être un outil prometteur dans l'extraction de réseaux cérébraux [Le Bihan 2003, Mori & Zhang 2006]. La première utilisation de l'IRMd dans la ségrégation anatomique fut réalisée sur une structure profonde, le thalamus, parcellisé à partir de ses projections anatomiques (telles que définies par la tractographie) [Behrens *et al.* 2004]. Depuis, de nombreuses régions corticales ont été ségréguées suivant leurs projections anatomiques, des noyaux gris centraux au cortex moteur en passant par le cortex visuel, pour une revue de ces approches voir la section 2.1 du chapitre 2.

Une fois les régions constituant des réseaux cérébraux extraites, la seconde étape consiste à étudier le flux d'information entre ces différentes régions, cela passe par la mesure de connectivité.

1.4.3 Mesures de connectivité

Lorsqu'il est appliqué au cerveau, le terme de connectivité fait référence à plusieurs aspects, entrelacés, de l'organisation cérébrale [Horwitz 2003]. La connectivité distingue fondamentalement trois concepts : la connectivité structurelle (section 1.4.3.1), la connectivité fonctionnelle (section 1.4.3.2), et la connectivité effective (section 1.4.3.3) [Friston 1994, Jirsa & McIntosh 2007], voir la figure 1.19 pour une illustration de ces mesures.

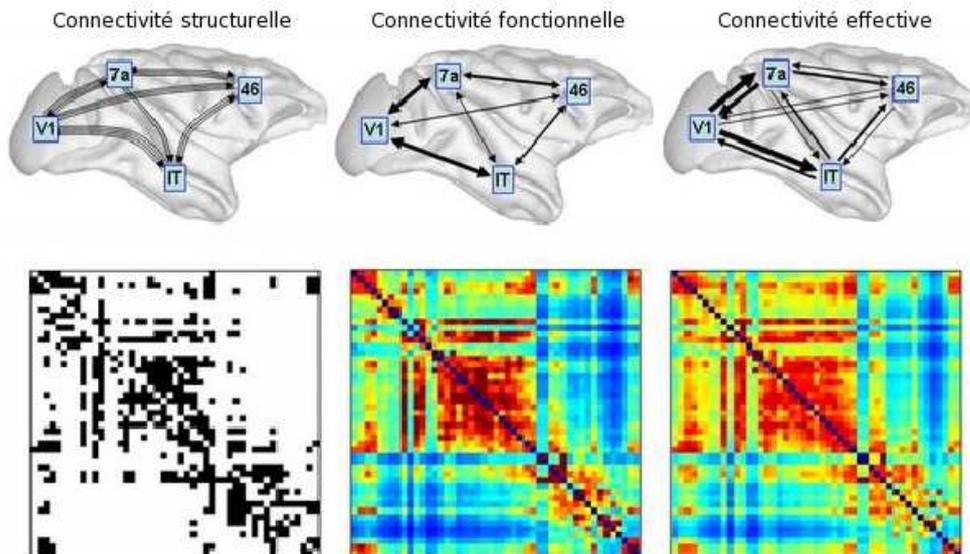


FIGURE 1.19 – Illustration des mesures de connectivité. *Figure adaptée de [Honey et al. 2007].*

1.4.3.1 Connectivité structurelle

La connectivité structurelle ou anatomique fait référence à un réseau de connexions physiques ou structurelles (synaptiques) reliant des populations de neurones, ainsi qu'à leurs attributs structurels biophysiques encapsulés associés dans des paramètres tels que la force synaptique ou l'efficacité. Le modèle physique des connexions anatomiques est relativement stable, à des échelles de temps courtes (quelques secondes ou minutes). À des échelles de temps plus longues (quelques heures à quelques jours), les modèles de connectivité structurelle sont susceptibles de faire l'objet d'importantes modifications morphologiques et de plasticité. Il est important de noter qu'à l'heure actuelle seules les études de traçage invasif sont capables de démontrer à l'unanimité les connexions axonales directes. En revanche, les techniques d'imagerie de diffusion ont une résolution spatiale insuffisante, mais sont utiles dans l'ensemble du cerveau *in vivo* comme marqueurs des changements temporels dans des faisceaux de fibres de la matière blanche.

1.4.3.2 Connectivité fonctionnelle

La connectivité fonctionnelle, en revanche, est fondamentalement un concept statistique. En général, la connectivité fonctionnelle capture les écarts à l'indépendance statistique entre des unités neuronales distribuées et souvent distantes spatialement. La dépendance statistique peut être estimée en mesurant la corrélation ou la covariance, ou encore la cohérence spectrale [Friston *et al.* 1993]. La connectivité fonctionnelle est souvent calculée entre tous les éléments d'un réseau, indépendamment du fait que ces éléments soient reliés ou non par des liens structurels directs [Horwitz *et al.* 2005]. Contrairement à la connectivité structurelle, la connectivité fonctionnelle est fortement dépendante du temps. Les modèles statistiques entre les éléments neuronaux fluctuent à différentes échelles de temps, dont certaines aussi courtes que des dizaines ou des centaines de millisecondes. Il convient de noter que la connectivité fonctionnelle ne fait aucune référence explicite à des effets spécifiques de direction ou à un modèle structurel sous-jacent [Marrelec *et al.* 2008].

1.4.3.3 Connectivité effective

La connectivité effective décrit les réseaux par les effets directionnels d'une population de neurones sur une autre [Friston 2003, Horwitz *et al.* 2005]. En principe, les effets de causalité peuvent être déduits des perturbations systématiques du système, ou sachant que les causes peuvent précéder les effets dans le temps, grâce à l'analyse des séries temporelles. Certaines techniques d'extraction de la connectivité effec-

tive requièrent la spécification d'un modèle comprenant des paramètres structurels. D'autres techniques sont en grande partie sans modèle, comme par exemple celles qui concernent l'application de mesures de causalité, comme la causalité de Granger ou le transfert d'entropie [Schreiber 2000, Tononi & Sporns 2003, Marrelec *et al.* 2008].

1.4.3.4 Représentation sous forme de graphe

Formellement, les modèles de connectivité du cerveau peuvent être représentés sous forme de graphe ou sous forme de matrice (figure 1.19). Les réseaux de connectivité structurelle cérébraux forment des graphes orientés et parcimonieux [Bullmore & Sporns 2009]. Le graphe peut être pondéré, avec des poids représentant la densité de connexions ou l'efficacité, ou binaire, avec des éléments binaires indiquant la présence ou l'absence d'une connexion. La connectivité fonctionnelle constitue une matrice pleine et symétrique, avec chacun des éléments codant la dépendance statistique ou la proximité entre deux éléments du système (les neurones ou les régions). De telles matrices peuvent être seuillées pour accéder à des graphes binaires non orientés. La connectivité cérébrale effective constitue une matrice pleine et non symétrique, l'application d'un seuil sur de telles matrices donne des graphes binaires orientés.

Dans les chapitres suivants, nous allons aborder la question de la relation structure-fonction sous divers aspects. Tout d'abord, on étudie la ségrégation structurelle des noyaux gris centraux et son implication fonctionnelle (chapitre 2). Puis, le principe d'intégration anatomo-fonctionnelle est examiné d'un point de vue descriptif, par la théorie des graphes (chapitre 3), puis d'un point de vue explicatif, par l'utilisation de modèles génératifs (chapitre 4). Enfin, la notion d'intégrité est mise en évidence dans le cas du traumatisme crânien léger (chapitre 5).

Parcellisation structurelle des ganglions de la base et son implication fonctionnelle

« *C'est la théorie qui décide de ce que nous pouvons observer.* »

Pierre Thuillier, *Darwin and Co*, Éditions Complexe, Bruxelles, Belgique, 1981.

Sommaire

2.1	Ségrégation anatomique des structures sous-corticales . . .	38
2.2	Classification hiérarchique des structures	40
2.2.1	Modèle de distribution des profils de connectivité	40
2.2.2	Procédure de classification	41
2.3	Matériels et méthodes	41
2.3.1	Acquisition de données et prétraitements	41
2.3.2	Segmentation des structures anatomiques	42
2.3.3	Projections cortico-sous-corticales	43
2.3.4	Parcellisation structurelle des ganglions de la base	43
2.4	Résultats	46
2.5	Discussion	54
2.5.1	Comparaison avec la littérature	54
2.5.2	Organisation hiérarchique des noyaux gris centraux	55
2.5.3	Limites méthodologiques	55
2.6	Conclusion	56

Les noyaux gris centraux sont des structures profondes du cerveau qui forment des réseaux de connexion complexes entre eux et avec le cortex cérébral [Alexander *et al.* 1986]. Les données anatomiques [Behrens *et al.* 2004, Lehéricy *et al.* 2004b, Draganski *et al.* 2008], histologiques [Yelnik *et al.* 2007] et physiologiques soutiennent une délimitation fonctionnelle des circuits cortico-sous-corticaux des boucles motrice, associative et limbique impliquées respectivement

dans les fonctions motrices et cognitives, et dans le contrôle émotionnel et motivationnel du comportement [Yelnik *et al.* 2007, Draganski *et al.* 2008]. Une délimitation soigneuse de ces circuits a des implications importantes pour la compréhension de l'expression clinique et la progression de plusieurs maladies neurodégénératives comme la maladie de Huntington. Ici, nous présentons une nouvelle délimitation des ganglions de la base, basée sur les mesures de connectivité structurelle et en utilisant une classification hiérarchique bayésienne. Les résultats sont ensuite comparés à la littérature, avec notamment une comparaison à une segmentation classique, dite « dure », puis interprétés en termes fonctionnels.

2.1 Ségrégation anatomique des structures sous-corticales

La ségrégation anatomique des structures cérébrales fut initialement réalisée à partir de la géométrie du cerveau (voir la section 1.4.2). Les modèles neurophysiologiques et les données anatomiques ont démontré un ensemble de faisceaux parallèles et convergeant dans un système appelé boucle cortico-sous-corticale [Takada *et al.* 1998, Bar-Gad & Bergman 2001, Haber 2003, Graybiel 2008] (voir la figure 2.1 pour une illustration). D'un point de vue fonctionnel, l'ensemble des aires corticales peut être subdivisé en trois grands territoires sur la base des afférences cortico-striatales [Alexander *et al.* 1986, Parent & Hazrati 1995] :

- les **aires sensori-motrices** projettent sur une grande étendue du striatum postérieur (principalement le putamen), sur la partie dorsale du striatum antérieur et sur les régions postérieures et latérales du thalamus ;
- les **aires associatives** projettent essentiellement sur la partie dorsale du noyau caudé, sur la partie dorsale du putamen antérieur et sur une partie ventrale du putamen postérieur, ainsi que sur le thalamus [Yeterian & Pandya 1991, Cheng *et al.* 1997] ;
- les **aires limbiques** projettent sur les parties ventrales du noyau caudé et du putamen antérieur, ainsi que sur les régions antérieures et médianes du thalamus [Haber *et al.* 1995, Ferry *et al.* 2000].

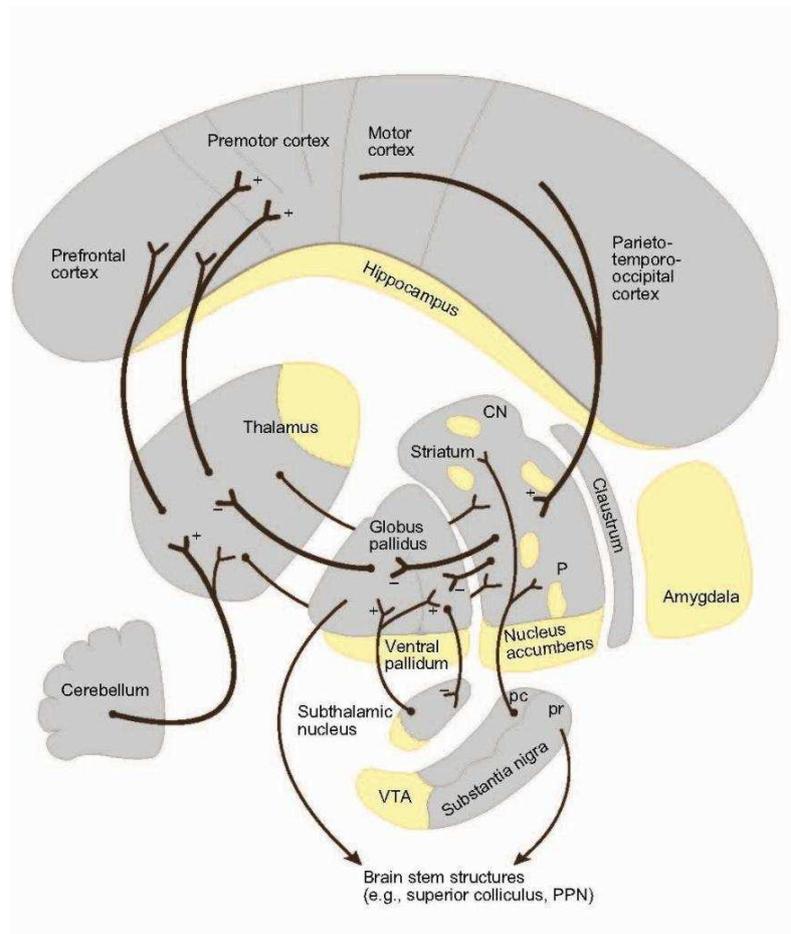


FIGURE 2.1 – **Présentation schématique des boucles cortico-striatales.** En jaune les territoires limbiques. Abréviations : CN, noyau caudé ; P, putamen ; PPN, noyau pédonculo-pontin ; pc, substance noire *pars compacta* ; pr, substance noire *pars reticulata* ; VTA, région ventrale du tegmentum ; +, projections activatrices ; -, projections inhibitrices. *Source* [Graybiel 2008].

Depuis l'apparition de l'IRM, de nombreuses approches ont été proposées pour mettre en évidence cette circuiterie sur des critères structurels. La modalité de choix pour ce thème est l'IRMd, en effet celle-ci en reconstruisant le câblage anatomique du cerveau permet de définir des régions ayant des propriétés similaires (ou projections). La première étude validant la parcellisation structurelle, à partir de la mesure de connectivité structurelle issue d'une méthode de tractographie probabiliste, fut réalisée sur le thalamus [Behrens *et al.* 2004]. Depuis, plusieurs études ont porté sur ce champ d'investigation suivant des approches basées sur le principe de *ségrégation* [Johansen-Berg *et al.* 2005, Leh *et al.* 2007, Draganski *et al.* 2008, Jbabdi *et al.* 2009b].

2.2 Classification hiérarchique des structures

À partir des projections anatomiques des noyaux sous-corticaux, *e.g.* le striatum et le thalamus, vers les régions corticales cibles, on souhaite partitionner les voxels¹ de ces noyaux en régions ayant des projections communes. Afin d'agréger les voxels ayant des profils de connectivité structurelle semblables, on utilise une procédure de classification hiérarchique qui repose sur un modèle de distribution des profils de connectivité, pour plus de détails sur la procédure voir l'annexe D.

2.2.1 Modèle de distribution des profils de connectivité

Pour obtenir les projections anatomiques, on utilise une méthode de tractographie qui, en chaque voxel des noyaux, nous donne le nombre de fibres qui atteignent une région cible donnée, définissant un profil de connectivité structurelle. Ainsi, les données sont les nombres de fibres N_{vr} , pour une région cible r donnée ($1 \leq r \leq R$) et un voxel $v \in \mathbb{V}$, où \mathbb{V} désigne l'ensemble des voxels constituant le noyau considéré. On fait l'hypothèse que la distribution des profils de connectivités, notée g , suit une distribution multinomiale de paramètres $\theta = (\theta_r)_{r \in [1, R]}$, avec $\sum_{r=1}^R \theta_r = 1$, *i.e.*,

$$g(N_v | \theta) = \frac{\Gamma(N_v)}{\prod_{r=1}^R \Gamma(N_{vr})} \prod_{r=1}^R \theta_r^{N_{vr}}, \quad (2.1)$$

où $\Gamma(x)$ est la distribution gamma de paramètre x , et $N_v = \sum_{r=1}^R N_{vr}$. Dans ce cadre, θ_r peut s'interpréter comme une probabilité de connexion. En supposant que, connaissant θ , le profil de connectivité d'un voxel ne dépend que de ces paramètres et pas de ses voisins, on obtient alors sur un ensemble de voxels

$$\begin{aligned} \prod_v g(N_v | \theta) &= \prod_v \left[\frac{\Gamma(N_v)}{\prod_{r=1}^R \Gamma(N_{vr})} \prod_{r=1}^R \theta_r^{N_{vr}} \right] \\ &= \prod_v \left[\frac{\Gamma(N_v)}{\prod_{r=1}^R \Gamma(N_{vr})} \right] \prod_{r=1}^R \theta_r^{N_{vr}}, \end{aligned}$$

où l'on a posé $M_r = \sum_v N_{vr}$.

1. Le voxel, « volumetric pixel », est un pixel en trois dimensions (un pixel, « picture element », étant l'unité de surface permettant de mesurer une image numérique). Le voxel est couramment utilisé pour la représentation d'espaces 3D, en physique ou en imagerie.

2.2.2 Procédure de classification

Ici, à partir de deux ensembles de voxels, notés \mathbb{V}_1 et \mathbb{V}_2 , chaque ensemble pouvant éventuellement n'être composé que d'un seul voxel, on souhaite comparer deux hypothèses, l'hypothèse :

- (H_0), où l'on suppose que tous les voxels projettent de la même façon sur le cortex cérébral, *i.e.* on a une seule distribution de probabilité Θ pour le sur-ensemble $\mathbb{V} = \mathbb{V}_1 \cup \mathbb{V}_2$,
- (H_1), où les voxels des deux ensembles projettent différemment, avec une distribution de probabilité Θ_1 pour l'ensemble \mathbb{V}_1 et Θ_2 pour l'ensemble \mathbb{V}_2 .

En utilisant un cadre bayésien, il est possible de comparer quantitativement les vraisemblances marginales des deux modèles précédents (*i.e.* H_0 et H_1). La propension à agréger \mathbb{V}_1 et \mathbb{V}_2 peut se quantifier par

$$\ln \left[\frac{p(H_0 | \mathcal{M}_{\mathbb{V}})}{p(H_1 | \mathcal{M}_{\mathbb{V}})} \right] = \ln \left[\frac{\phi(\mathbb{V})}{\phi(\mathbb{V}_1) \cdot \phi(\mathbb{V}_2)} \right], \quad (2.2)$$

où \mathcal{M} désigne le modèle de distribution des profils et ϕ est la vraisemblance marginale du modèle sur l'ensemble considéré,

$$\phi(\mathbb{W}) = \int f(\theta) \cdot \prod_{w \in \mathbb{W}} g(\mathcal{M}_w | \theta) d\theta, \quad (2.3)$$

où \mathbb{W} est un ensemble de voxels, g la distribution des profils de connectivité de paramètres θ (voir l'équation (2.1)), et f la distribution *a priori* de θ .

2.3 Matériels et méthodes

2.3.1 Acquisition de données et prétraitements

Les données d'IRM ont été acquises chez 19 volontaires sains sur un appareil IRM 3 T Siemens Trio Tim, au centre de neuroimagerie de recherche (CENIR) (Paris, France). Ces sujets ont été inclus dans le cadre du projet TRACK-HD² approuvé par le comité local d'éthique et un consentement éclairé a été obtenu pour tous les sujets. Le protocole d'IRM a consisté en l'acquisition d'une image anatomique pondérée en T_1 et des données d'IRMd. Les images de diffusion ont été enregistrées à l'aide d'une séquence écho-planaire, « Echo Planar Imaging » (EPI) (champ de vue, « Field of View » (FoV) = 230×230 mm²; TR/TE = 12 000/86 ms; taille de matrice dans

2. L'étude TRACK-HD fait partie d'un projet collaboratif international sur la maladie de Huntington (www.huntingtonproject.org), financé par une subvention de la fondation « CHDI » (www.chdi-inc.org).

le plan de coupe 128×128 voxels). Cinquante directions indépendantes pondérées en diffusion ($b = 1\,000 \text{ s.mm}^{-2}$) et une image non pondérée ($b = 0 \text{ s.mm}^{-2}$) ont été acquises pour chaque sujet. Chaque volume se composait de 80 coupes axiales contiguës (taille du voxel : 2 mm isotrope). Un volume anatomique tri-dimensionnel à haute résolution en écho de gradient rapide avec gradient déphaseur (« three-dimensional, spoiled gradient echo sequence ») a également été acquis au cours de la même séance d'acquisition (FoV = $282 \times 282 \text{ mm}^2$, 208 coupes axiales, TR/TE = 2 200/2,9 ms ; angle de bascule de 10° ; matrice de 256×256 voxels ; taille du voxel : 1,1 mm isotrope).

Pour chaque sujet, avant l'analyse des données, chaque image de diffusion a été corrigée des distorsions induites par les inhomogénéités du champ magnétique, à l'aide de la méthode FUGUE (« FMRIB's Utility for Geometrically Unwarping EPIs ») [Jenkinson 2003]. Ensuite, les images de diffusion ont été alignées sur l'image non pondérée (référence) à l'aide d'une méthode de recalage affine maximisant l'information mutuelle [Jenkinson & Smith 2001] et les voxels hors du cerveau ont été masqués par la méthode BET (« Brain Extraction Tool ») [Smith 2002]. Une transformation linéaire de l'image non pondérée en diffusion vers l'espace structurel (image pondérée en T_1), ainsi qu'une transformation non linéaire de l'espace structurel vers l'espace du MNI ont également été calculées pour chaque sujet. L'ensemble des prétraitements ont été réalisés en utilisant la bibliothèque logicielle FSL (« FMRIB's Software Library », version 4.1 : www.fmrib.ox.ac.uk/fsl/) [Smith *et al.* 2004, Woolrich *et al.* 2009].

2.3.2 Segmentation des structures anatomiques

Les noyaux gris centraux et le cortex ont été segmentés à partir des images pondérées en T_1 en utilisant le logiciel FreeSurfer (Massachusetts General Hospital, surfer.nmr.mgh.harvard.edu/) [Fischl *et al.* 2004]. Les ganglions de la base incluent le striatum composé du noyau caudé, du putamen, et du pallidum (les segments interne et externe), ainsi que le thalamus. Ces structures sous-corticales définissent les graines (ou « seeds ») pour la tractographie.

Les régions corticales ont été définies en utilisant une intersection entre la parcellisation anatomique de FreeSurfer [Fischl *et al.* 2004] et les aires de Brodmann [Brodmann 1909]. L'ensemble des régions ont été regroupées en quatre circuits fonctionnels corticaux, les circuits :

- **associatif** : regroupant le cortex préfrontal dorsolatéral BA 8/9/44/46, le lobule pariétal BA 39/42/40, le cortex temporal inférieur ;
- **limbique** : regroupant l'orbitofrontal, le gyrus rectus, le cortex cingulaire,

l'insula, le cortex temporal médial, les cortex périrhinal et enthorhinal, l'hippocampe et l'amygdale ;

- **sensorimoteur** : regroupant l'aire motrice primaire BA 4 et le gyrus post-central BA 1-3/5 ;
- **prémoteur** : la région BA 6.

Un total de 35 régions corticales ont été définies, servant de cibles pour la tractographie des projections des ganglions de la base (tableau 2.1).

2.3.3 Projections cortico-sous-corticales

Pour quantifier la connectivité structurelle des projections anatomiques cortico-sous-corticales, une méthode probabiliste de suivi de fibres de la matière blanche a été utilisée [Behrens *et al.* 2003, Behrens *et al.* 2007a], pour une description théorique de cette méthode voir l'annexe C. Cette méthode, mise en œuvre en utilisant FSL et les images de diffusion, a permis de suivre toutes les connexions possibles entre tous les noyaux et les régions corticales cibles. Les paramètres de tractographie des fibres étaient : 5 000 particules par voxel, 0,5 mm de pas de propagation ; courbure maximale des fibres : 80° ; aucune contrainte d'anisotropie. Des images, ou « tractogrammes », ont été définies comme étant pour chaque voxel d'une graine le nombre de particules qui ont atteint une cible corticale donnée, définissant ainsi la connectivité structurelle. Pour un voxel donné d'une graine, l'ensemble des valeurs de connectivité structurelle, *i.e.* le nombre de particules, vers toutes les régions corticales cibles, définit le profil de connectivité structurelle du voxel. Ainsi, il est possible de parcelliser une graine en agrégeant ses voxels suivant leur profil de connectivité structurelle. Les tractogrammes ont ensuite été recalés dans l'espace du MNI pour l'ensemble des sujets en combinant les transformations linéaire (de l'espace individuel de diffusion vers l'espace structurel) et non linéaire (de l'espace structurel vers l'espace du MNI). Les tractogrammes ainsi recalés ont été ensuite moyennés sur le groupe de sujets, afin d'obtenir un méta-sujet.

2.3.4 Parcellisation structurelle des ganglions de la base

Deux parcellisations structurelles des ganglions de la base ont été réalisées, une parcellisation hiérarchique (voir la section 2.2) ainsi qu'une parcellisation dite dure, de « référence ». Une technique statistique a également été utilisée, permettant de mesurer la proximité des régions corticales aux classes dans les noyaux.

TABLEAU 2.1 – Nomenclature des régions corticales définissant les cibles.

	Nom de la région	Abréviation
Circuit associatif	BA 46	BA46
	BA 9	BA9
	BA 8	BA8
	Cortex préfrontal dorsolatéral	BA44/47
	Cortex préfrontal inférieur	BA44/45
	Cortex fronto-polaire et -marginal – BA 10	BA10
	Cortex occipito-temporal latéral et gyrus fusiforme	occi/tempL/fusi
	Cortex occipito-temporal médian et gyrus lingual	occi/tempM/ling
	Précuneus	precuneus
	BA 39	BA39
	BA 7	BA7
	Cortex pariétal inférieur –BA40, gyrus angulaire et supramarginale	pariI
	Cortex pariétal supérieur –BA7	pariS
	Sillon intrapariétal	SIP
	Cortex pariéto-occipital	pari/occi
	Cortex occipital associatif	occiAsso
Cortex occipital antérieur	occiA	
Pôle occipital	occiPole	
Circuit limbique	Cortex orbito-frontal médian – BA 11, 13 et 14	orbiFronMed
	Gyrus rectus – BA 25	rectus
	Gyrus et sillon cingulaire antérieur – BA 24	cingA
	Gyrus et sillon cingulaire postérieur – BA 23	cingP
	Cortex insulaire	insula
	Cortex temporal médian – BA 27	wallMed
	Gyrus subcalleux	subcallosal
	Cortex périrhinal et enthorhinal – BA 34-36	BA34/36
	Pôle temporal	tempP
	Amygdale	amygdala
Hippocampe	hippocampus	
Sensorimoteur	Cortex moteur primaire	BA4
	BA 5	BA5
	Sillon paracentral	paraCen
	Sillon postcentral	postCen
Prémoteur	BA 6	BA6
	Sillon précentral inférieur	preCenI

2.3.4.1 Parcellisation hiérarchique

À partir des profils de connectivité structurelle, une classification hiérarchique bayésienne a été utilisée pour parcelliser chaque graine. Cette méthode fournit une définition hiérarchique des graines, de 2 à N classes, N étant le nombre de voxels constituant la graine. Initialement, l'ensemble des voxels d'un noyau donné \mathbb{V} sont considérés comme étant des classes à part entière, puis par comparaison bayésienne on regroupe les deux voxels (ou classes) ayant la plus forte propension à être agrégés (voir l'équation (2.2)), définissant ainsi une nouvelle classe composée de deux sous-classes (et également une nouvelle branche de l'arbre de la hiérarchie). Cette opération est répétée autant de fois qu'il y a de voxels dans le noyau, aboutissant à une unique classe (regroupant tous les voxels du noyau). Une fois la ségrégation réalisée, il est possible alors de naviguer dans la hiérarchie et, ainsi, avoir une carte de ségrégation anatomique pour un nombre de classes donné. Pour plus de détails sur la méthode de comparaison bayésienne hiérarchique, voir l'annexe D.

2.3.4.2 Parcellisations de référence

Une méthode de parcellisation classique, dite « dure », a également été utilisée comme étant la méthode de référence [Behrens *et al.* 2004]. Cette méthode donne à chaque voxel de la graine le label de la région corticale cible ayant le plus grand nombre de fibres connectées à ce voxel.

De plus, un atlas histologique a été utilisé comme référence, la construction de cet atlas est basée sur des traceurs immunohistochimiques ainsi que des données IRM [Yelnik *et al.* 2007]. Cet atlas délimite les territoires fonctionnels (associatif, limbique et sensorimoteur) du striatum ainsi que les noyaux sous-thalamiques (les noyaux antérieur (VA), latéral (VL), et postérieur interne (VPI) et externe (VPE) ventraux, le *ventralis intermedius* (VIM), le médiodorsal (MD), le pulvinar (PU), et le complexe central – médian-parafasciculaire (PF/CM)).

2.3.4.3 Caractérisation des classes de la parcellisation

Afin de mesurer la proximité de chacune des régions corticales aux classes des ganglions de la base, nous avons réalisé une analyse des correspondances [Benzecri 1973]. L'analyse des correspondances est une méthode d'analyse factorielle qui porte sur des variables catégorielles. C'est une méthode statistique permettant d'analyser et de décrire graphiquement de manière synthétique de grandes tables de contingences, c'est-à-dire des tableaux dans lesquels à l'intersection d'une ligne (ou observations, dans notre cas les profils de connectivité vers les R régions corti-

cales) et d'une colonne (ou variables, dans notre cas les différentes classes du noyau considéré) on trouve le nombre d'individus de la population ayant à la fois la caractéristique de la ligne et celle de la colonne. L'analyse factorielle va déterminer les k premiers axes d'un système d'axes orthogonaux résumant le plus de variance des données. C'est une méthode inductive classique, utilisée comme outil exploratoire pour mettre à jour les régularités empiriques d'un ensemble de données.

2.4 Résultats

Toutes les régions corticales ont été classées en quatre circuits sur la base de leurs propriétés fonctionnelles : le prémoteur (en bleu foncé), le sensorimoteur (en turquoise), l'associatif (en vert), et le système limbique (en rose) (figure 2.2, ligne du haut). La parcellisation classique, par la segmentation dure, des ganglions de la base à partir des quatre circuits définis est présentée figure 2.2, ligne du bas. On observe une prédominance du circuit limbique dans les parties antérieures et ventrales du striatum, tandis que les parties dorsales et postérieures correspondent aux circuits associatif, prémoteur, et sensorimoteur. On observe également une segmentation laminaire antéro-postérieure du thalamus.

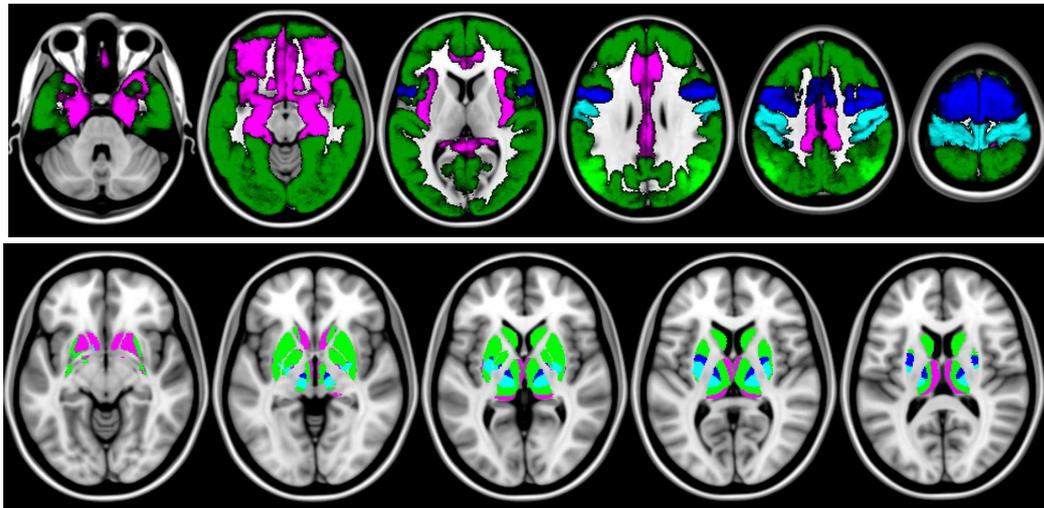


FIGURE 2.2 – **Régions corticales cibles et ganglions de la base.** Définition des régions corticales cibles regroupées en quatre circuits fonctionnels (ligne du haut) ainsi que la parcellisation des noyaux correspondante, par segmentation dure (ligne du bas).

La parcellisation des ganglions de la base obtenue avec la classification hiérarchique bayésienne est présentée sur la figure 2.3. Cette parcellisation hiérarchique basée sur la connectivité structurelle est seuillée à 4, 6 et 8 classes. On observe des

similarités entre la parcellisation par segmentation dure, l'atlas histologique et la segmentation par classification hiérarchique, notamment à un seuil de quatre classes (figure 2.4). Contrairement à la segmentation dite dure, la méthode hiérarchique permet d'obtenir une parcellisation des structures en un nombre fixe de classes. Ainsi, on obtient plus de détail comme par exemple au niveau du pallidum où seul le territoire limbique domine dans la segmentation dure, et où quatre territoires sont délimités grâce à la segmentation hiérarchique (figure 2.4). De plus, lorsque l'on descend dans la classification hiérarchique (en augmentant le nombre de classes), on obtient une parcellisation fine des noyaux.

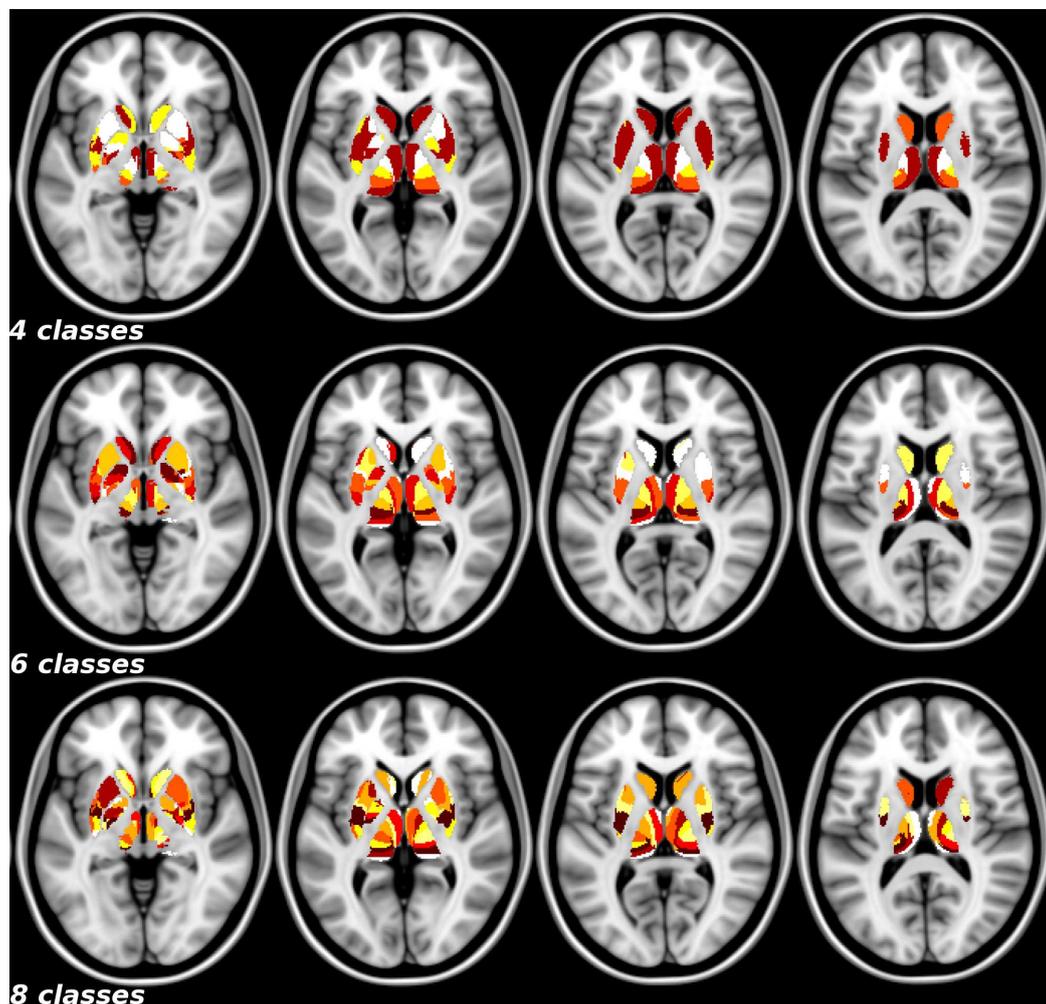


FIGURE 2.3 – Parcellisation des ganglions de la base par classification hiérarchique, pour 4, 6, et 8 classes par noyau, superposée à des vues axiales du cerveau modèle (« template ») du MNI152 (à noter que le codage couleur des différentes classes ne correspond pas aux différents circuits tels que définis dans la figure 2.2).

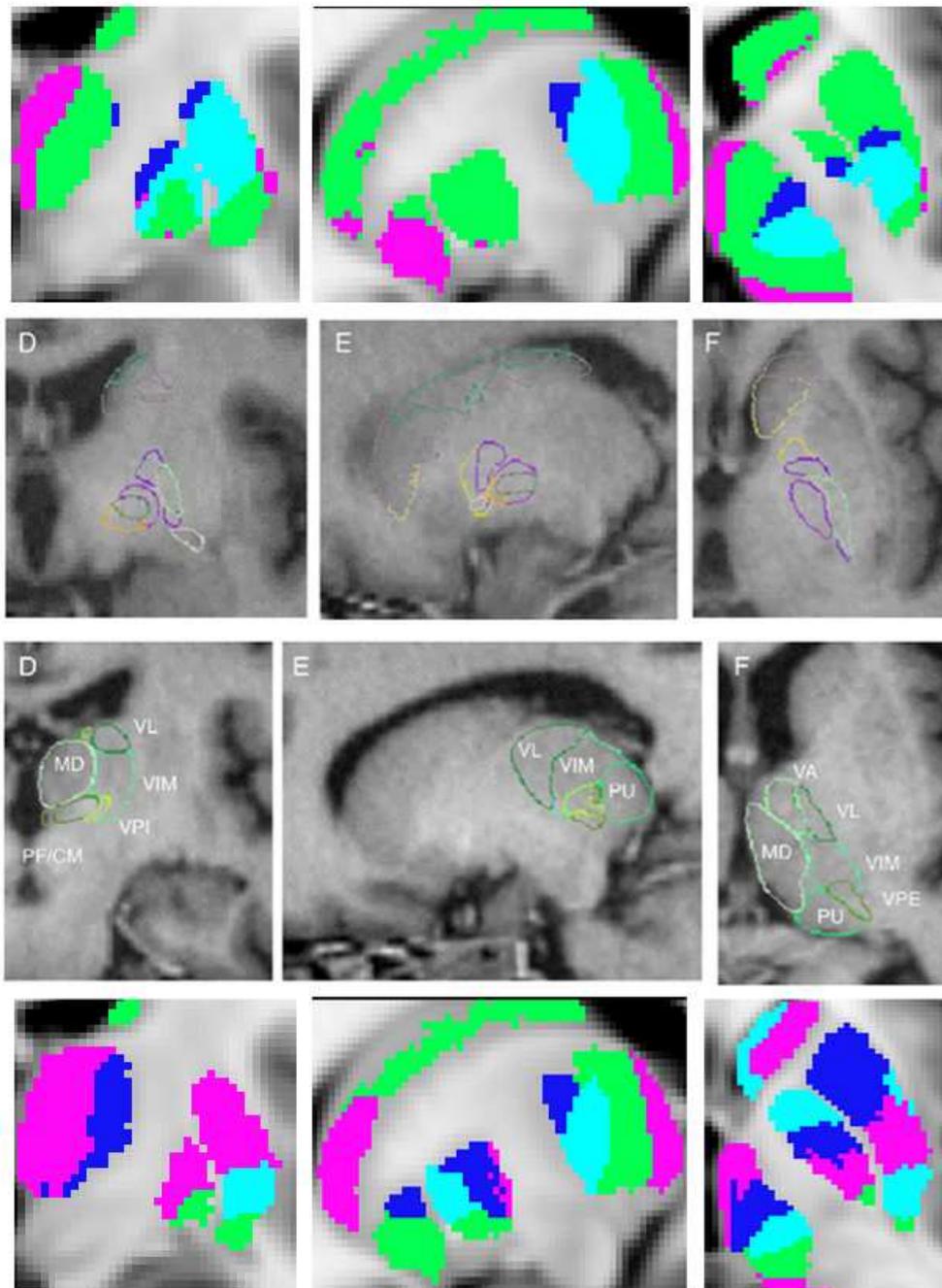


FIGURE 2.4 – **Comparaison des différentes parcellisations des noyaux gris centraux.** Vues coronales (colonne à gauche), sagittales (colonne du milieu), et axiales (colonne à droite) de la segmentation dure (ligne du haut), de la segmentation hiérarchique (ligne du bas), et de l'atlas histologique des noyaux centraux (le territoire associatif (en violet), limbique (en jaune), et sensorimoteur (en vert) du striatum, ainsi que les différents noyaux sous-thalamiques (en dégradé de vert, voir la section 2.3.4.2 pour la nomenclature correspondante)), superposées à des vues de cerveau « template » (à noter que les codages couleur des différentes classes des deux méthodes de segmentation et de l'atlas n'ont pas de correspondance entre elles). *Source des images de l'atlas [Yelnik et al. 2007].*

Afin de montrer l'apport d'une telle méthode par rapport à la segmentation dure, nous avons exploré les résultats de la parcellisation hiérarchique à un niveau de finesse plus élevé que la segmentation dure (plus de 4 classes, en l'occurrence ici 6 classes). Par l'utilisation de l'analyse en correspondances, on observe que la formation des classes au niveau des noyaux sous-corticaux relève d'une combinaison complexe des projections vers les régions corticales cibles (figures 2.5, 2.6, 2.7, et 2.8, pour le noyau caudé, le pallidum, le putamen et le thalamus respectivement). On retrouve dans la parcellisation des noyaux l'organisation en circuits fonctionnels au travers des différentes classes, comme par exemple dans le thalamus où les classes 1, 4, 5, et 6 correspondent aux circuits associatif, sensorimoteur, prémoteur, et limbique respectivement, et où les classes 2 et 3 correspondent des classes intermédiaires mélangeant les circuits associatif et limbique.

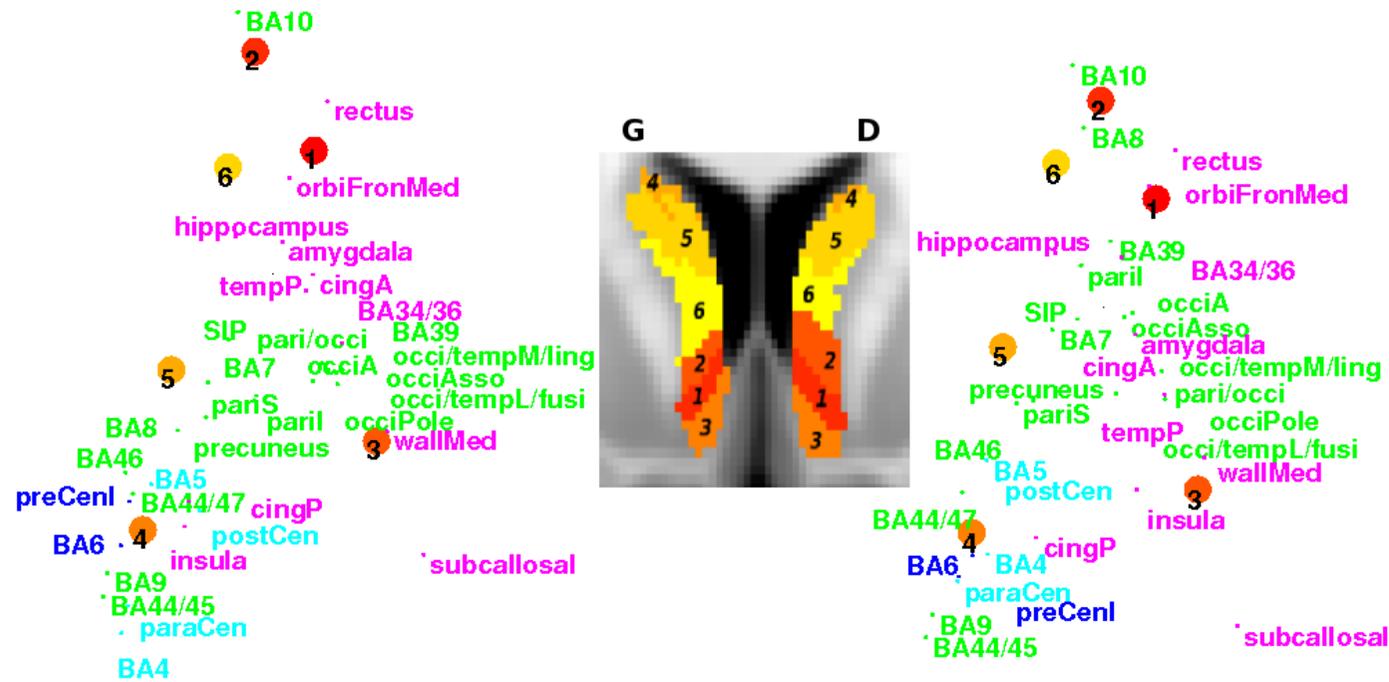


FIGURE 2.5 – Parcellisation structurelle du noyau caudé en 6 classes (superposée à une vue coronale du template MNI152) et la projection sur un plan des classes et des régions corticales (à noter que le codage couleur des différentes régions correspond à leur appartenance aux quatre circuits fonctionnels définis sur la figure 2.2).

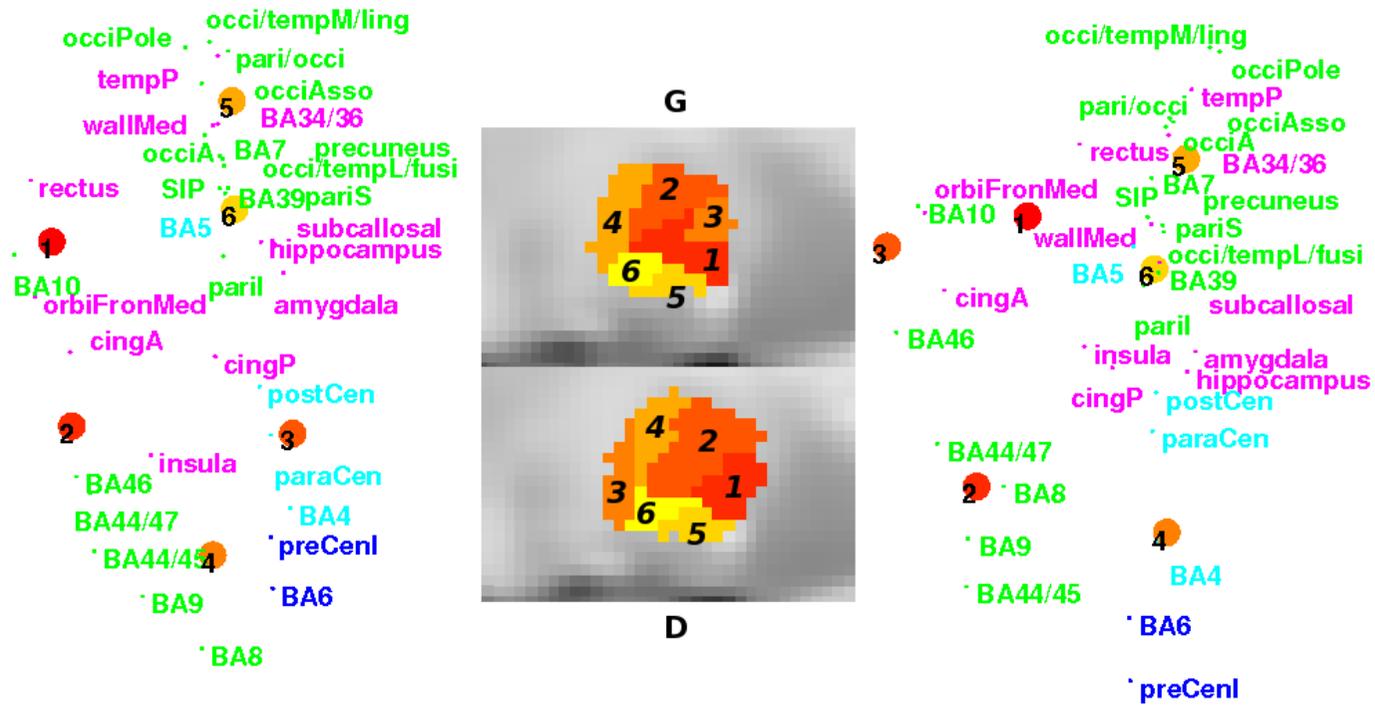


FIGURE 2.6 – **Parcellisation structurelle du pallidum** en 6 classes (superposée à des vues sagittales du template MNI152) et la projection sur un plan des classes et des régions corticales (à noter que le codage couleur des différentes régions correspond à leur appartenance aux quatre circuits fonctionnels définis sur la figure 2.2).

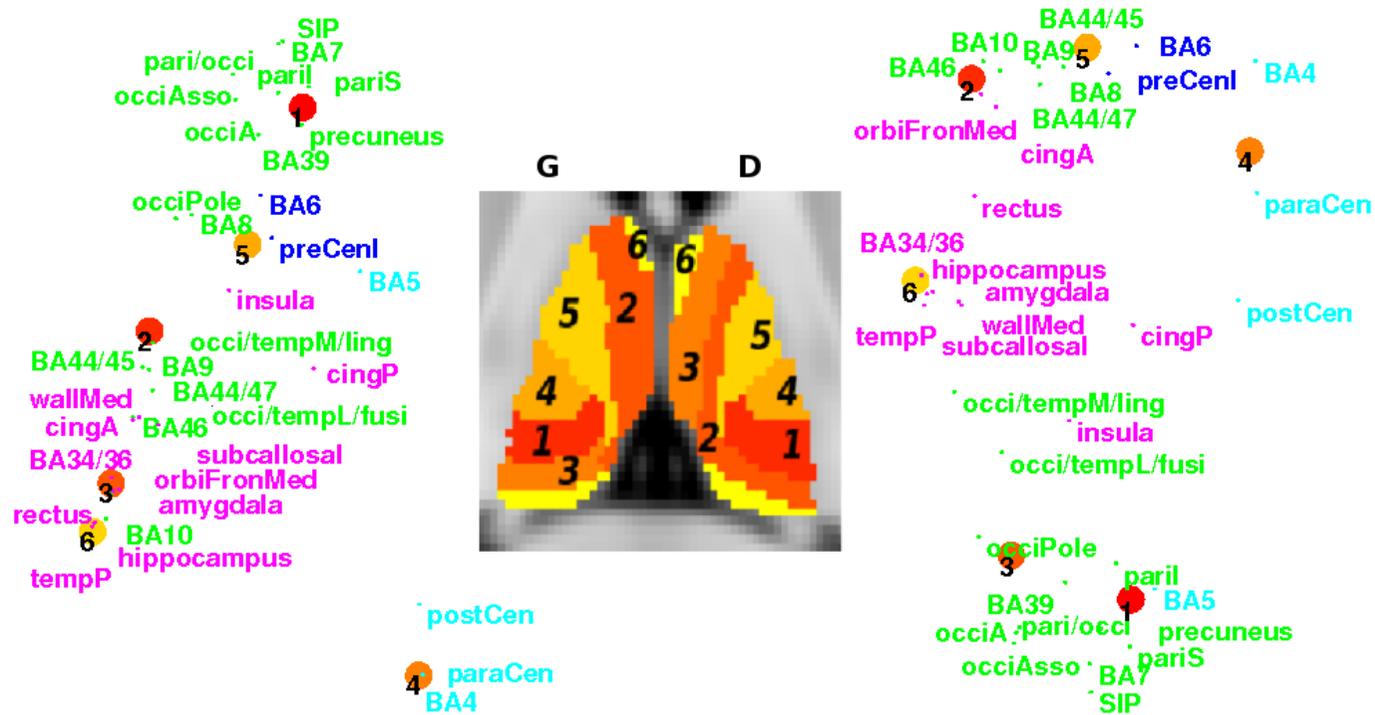


FIGURE 2.8 – **Parcellisation structurelle du thalamus** en 6 classes (superposée à une vue axiale du template MNI152) et la projection sur un plan des classes et des régions corticales (à noter que le codage couleur des différentes régions correspond à leur appartenance aux quatre circuits fonctionnels définis sur la figure 2.2).

2.5 Discussion

Dans cette étude, nous avons étudié la ségrégation structurelle des noyaux gris centraux et son implication fonctionnelle. Nous avons utilisé une procédure de classification hiérarchique bayésienne pour agréger les voxels des noyaux suivant leurs profils de connectivité structurelle. La connectivité structurelle a été définie comme étant la proportion de fibres qui, partant d'un noyau, atteignent une région corticale donnée. Les régions corticales sont définies suivant des critères anatomiques et fonctionnels, résultant en une parcellisation totale du cortex en une vingtaine de régions.

Les résultats ont montré que l'organisation structurelle (ou parcellisation) des noyaux gris centraux avait une correspondance fonctionnelle, en terme de boucles cortico-sous-corticales. De plus, cette organisation anatomo-fonctionnelle est présente à de multiples échelles, des circuits fonctionnels (tels que les circuits moteur et limbique) aux connexions spécifiques à l'échelle régionale (comme par exemple les projections de l'hippocampe sur le striatum).

2.5.1 Comparaison avec la littérature

La parcellisation des ganglions de la base obtenue avec la classification hiérarchique bayésienne est en accord avec la littérature existante par traçage axonal chez les primates non-humains [Alexander *et al.* 1986, Parent & Hazrati 1995] et les précédentes études de tractographie chez l'homme [Wiegell *et al.* 2003, Behrens *et al.* 2004, Lehéricy *et al.* 2004a, Lehéricy *et al.* 2004b, Draganski *et al.* 2008]. Quelques études se sont également intéressées à la délimitation des circuits dans des noyaux à partir de données d'IRMf, circuits qui ont été validés sur le plan anatomique [Johansen-Berg *et al.* 2005, Lehéricy *et al.* 2006]. La classification hiérarchique présente une parcellisation antéro-postérieure des noyaux sous-corticaux, de plus certaines classes de la hiérarchie s'apparentent aux territoires sensorimoteur, associatif et limbique. Par ailleurs, la méthode de classification hiérarchique permet de définir plus finement les circuits spécifiques qui composent chaque circuit fonctionnel cortical [Yelnik 2002]. Par exemple, cette méthode a permis de distinguer séparément les régions sensorielle et sensorimotrice dans le putamen [Lehéricy *et al.* 2004b], elle permet également d'obtenir une segmentation des radiations thalamiques [Haber & McFarland 2001].

2.5.2 Organisation hiérarchique des noyaux gris centraux

L'organisation anatomique des noyaux gris centraux a été mise en évidence d'un point de vue hiérarchique, conformément aux observations de la littérature [Alexander *et al.* 1990, Alexander & Crutcher 1990, Haber 2003, Haber & Calzavara 2009] et, notamment, de manière plus spécifique sur les projections thalamo-corticales [Scannell *et al.* 1999, Haber & McFarland 2001]. La parcellisation hiérarchique à quatre classes donne des résultats très proches de la segmentation de référence. De plus, lorsque l'on descend dans la hiérarchie, *i.e.* en augmentant le nombre de classes, la parcellisation des structures sous-corticales révèle des détails de l'organisation des boucles. En effet, on obtient des territoires très focalisés, comme par exemple les territoires des projections hippocampiques et sensorimotrices du thalamus (voir la figure 2.8). Nos résultats démontrent une organisation à multiples échelles, globale à l'échelle des circuits fonctionnels, jusqu'à une échelle locale, projections spécifiques vers certaines régions corticales.

2.5.3 Limites méthodologiques

Le modèle de structure utilisé dans cette étude est une modélisation en compartiments du phénomène de diffusion. Ce modèle est proche de la géométrie locale des fibres axonales [Behrens *et al.* 2007a]. Cependant, un grand nombre d'alternatives existent pour modéliser localement la diffusion, telle que le « Q-Ball » (voir la section A.3.3 du chapitre A pour une description de cette approche), voir [Descoteaux 2008a] pour une revue détaillée. Il serait intéressant de reproduire ces analyses à partir de différents modèles et algorithmes de tractographie pour observer si le choix des traitements influe sur la parcellisation anatomique des structures.

La classification bayésienne développée dans ces travaux a été réalisée à une échelle individuelle, *i.e.* sur un seul jeu de données à la fois. Or, nous disposons d'un ensemble de jeux de données pour différents sujets. Afin de résumer la variabilité individuelle des sujets (données) et construire un sujet dit « typique », ou représentatif de la population, on moyenne les données à travers les sujets. On peut imaginer comme extension de ce travail le développement de la procédure d'inférence en considérant un ensemble de jeux de données. Ceci permettra d'incorporer la variabilité individuelle dans le modèle.

2.6 Conclusion

Ces résultats constituent une nouvelle délimitation des noyaux gris centraux, à partir de la connectivité structurelle. Cette méthode améliore la délimitation des noyaux, comparée à la segmentation dure classique, et permet de naviguer à différents niveaux dans la hiérarchie : global - au niveau fonctionnel des territoires - au niveau du circuit unique. Cet outil peut être utile, dans la localisation des territoires fonctionnels des ganglions de la base chez des sujets sains et dans des conditions pathologiques, pour identifier le dysfonctionnement de certains territoires fonctionnels des noyaux et les circuits dans de nombreuses maladies neurodégénératives.

Comparaison descriptive des propriétés structurelles et fonctionnelles des réseaux cérébraux par la théorie des graphes

« *Small worlds inside big brains.* »

O Sporns and C Honey, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, Volume 103, Numéro 51, Pages 19219-20, 2006.

Sommaire

3.1	Théorie des graphes	60
3.1.1	Propriétés de <i>petit-monde</i>	61
3.1.2	Mesure d'efficacité	62
3.1.3	Topologie des réseaux <i>petit-monde</i>	63
3.1.4	Interprétation des mesures de <i>petit-monde</i> dans le fonctionnement cérébral	63
3.2	Théorie des graphes et neuroimagerie	64
3.3	Matériels et méthodes	66
3.3.1	Sujets et protocole expérimental	66
3.3.2	Acquisition d'images et prétraitements	66
3.3.3	Analyse du réseau global	67
3.4	Résultats	70
3.5	Discussion	76
3.5.1	Définition du réseau cérébral	77
3.5.2	Mesures caractéristiques des réseaux	77
3.5.3	Limites méthodologiques	78
3.6	Conclusion	78

Les caractéristiques structurelles et fonctionnelles suggèrent que la structure est liée à la fonction. Une question importante qui se dégage de cette observation est de savoir comment mettre en relation la structure et la fonction. Peu d'études ont porté sur le lien direct entre les réseaux de connectivité structurelle (par exemple, les réseaux tels que définis par l'IRMd) et les réseaux de connectivité fonctionnelle (par exemple, les réseaux tels que définis par l'IRMf) [Rykhlevskaia *et al.* 2008]. Certaines études ont examiné le substrat anatomique de certaines régions fonctionnelles telles que le cortex moteur primaire [Guye *et al.* 2003] ou le système visuel [Toosy *et al.* 2004] et ont suggéré que la structure et la fonction telles que mesurées par l'IRM peuvent être reliées. Toutefois, ces études restent limitées en raison de la complexité du cerveau humain, ainsi que par l'incapacité de ces approches à examiner les réseaux plutôt que les régions. En effet, les réseaux impliquent un grand nombre de régions formant un système complexe avec une architecture et des propriétés spécifiques qui ne peuvent pas être décrites au niveau local [Toosy *et al.* 2004, Bullmore & Sporns 2009].

Plus récemment, certaines études ont démontré que des réseaux fonctionnels du cerveau extraits au repos tels que le réseau du mode par défaut [Greicius *et al.* 2009] ou les réseaux attentionnels et moteur [van den Heuvel *et al.* 2009] étaient connectés anatomiquement. Néanmoins, un lien anatomique entre des régions fonctionnelles n'implique pas nécessairement un lien fonctionnel entre ces régions et vice-versa, en raison notamment de l'existence possible de connexions indirectes. En outre, ces études n'ont fourni qu'une preuve visuelle, ou qualitative, en faveur d'une relation entre la structure et la fonction. On ignore encore dans quelle mesure la structure soutient la fonction, et surtout si les caractéristiques structurelles des réseaux cérébraux servent de substrat anatomique aux caractéristiques fonctionnelles. Une étude récente a analysé la structure qui sous-tend les processus fonctionnels en utilisant un modèle de masse neurale pour modéliser l'activité fonctionnelle, et montre que la connectivité fonctionnelle simulée résultante est statistiquement corrélée avec la connectivité fonctionnelle dérivée de l'IRMf à l'état de repos [Honey *et al.* 2009] (pour une revue de l'application de modèles génératifs de données fonctionnelles, voir la section 4.1 du chapitre 4).

La plupart des réseaux trouvés dans différents domaines ne sont ni totalement désordonnés (aléatoires), ni totalement ordonnés (réguliers), mais présentent la propriété dite de *petit-monde*, également connue sous le vocable de

paradoxe de Milgram¹ [Watts & Strogatz 1998, Strogatz 2001]. De nombreuses études de la littérature ont utilisé les mesures de la théorie des graphes pour analyser l'architecture du cerveau [Sporns *et al.* 2000a, Sporns *et al.* 2004, Reijneveld *et al.* 2007]. Ce nouveau champ d'investigation soulève des questions fondamentales [Bullmore & Sporns 2009], l'une des préoccupations principales étant le degré de similitude entre la connectivité fonctionnelle et la connectivité structurelle.

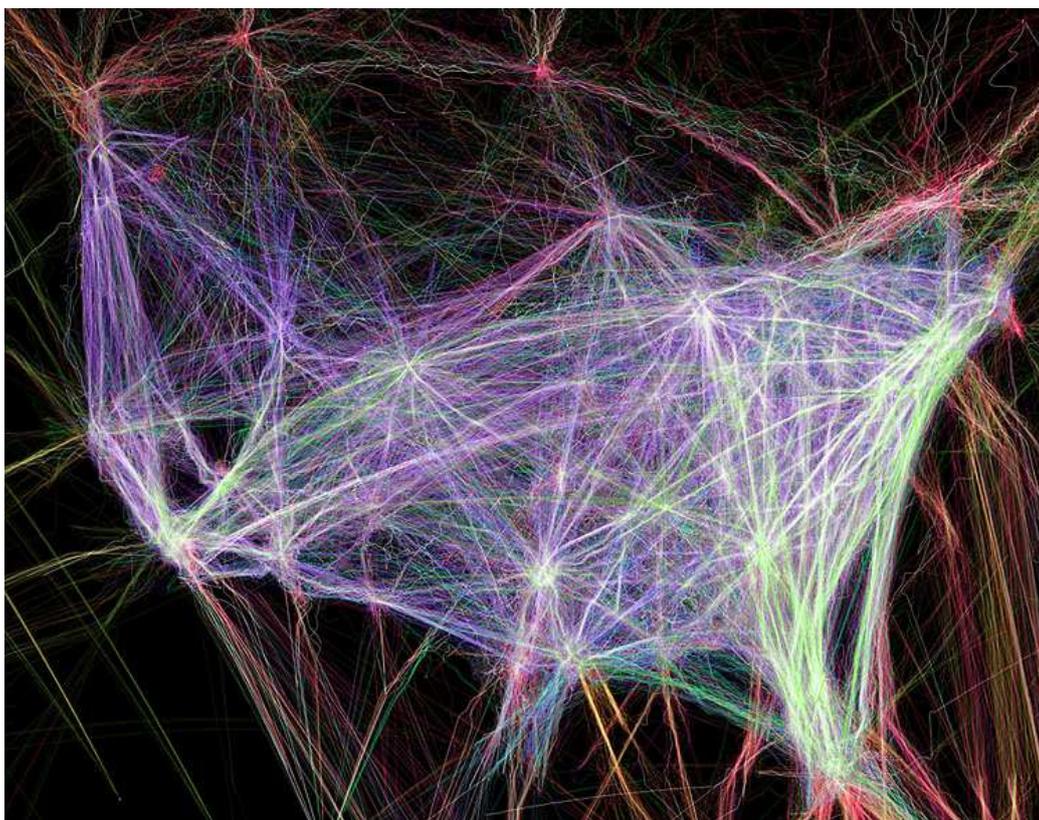


FIGURE 3.1 – **Espace aérien des États-Unis**, chaque année plusieurs millions de vols aériens traversent l'espace aérien des États-Unis, reflétant un réseau complexe. *Source contrailscience.com.*

1. L'expérience du *petit-monde*, conduite par le psycho-sociologue Stanley Milgram en 1967 [Jeffrey & Milgram 1969], reprend une idée développée en 1929 par Frigyes Karinthy : la théorie des six degrés de séparation. Celui-ci suggère que toute personne, choisie au hasard, peut être reliée à n'importe quelle autre, au travers d'une chaîne d'au plus six relations.

3.1 Théorie des graphes

Dans les dernières années, les réseaux complexes ont reçu une attention considérable dans un large éventail de disciplines, de la biologie à l'économie en passant par les sciences sociales (figure 3.1). Les réseaux peuvent être considérés comme des graphes (un ensemble de nœuds reliés par des liens) et les mesures de la théorie des graphes ont été appliquées afin de caractériser leurs propriétés [Strogatz 2001]. La publication de Léonhard Euler en 1736 sur les sept ponts de Kaliningrad² (autrefois appelée Königsberg) est à l'origine de la théorie des graphes [Euler 1736] (figure 3.2).

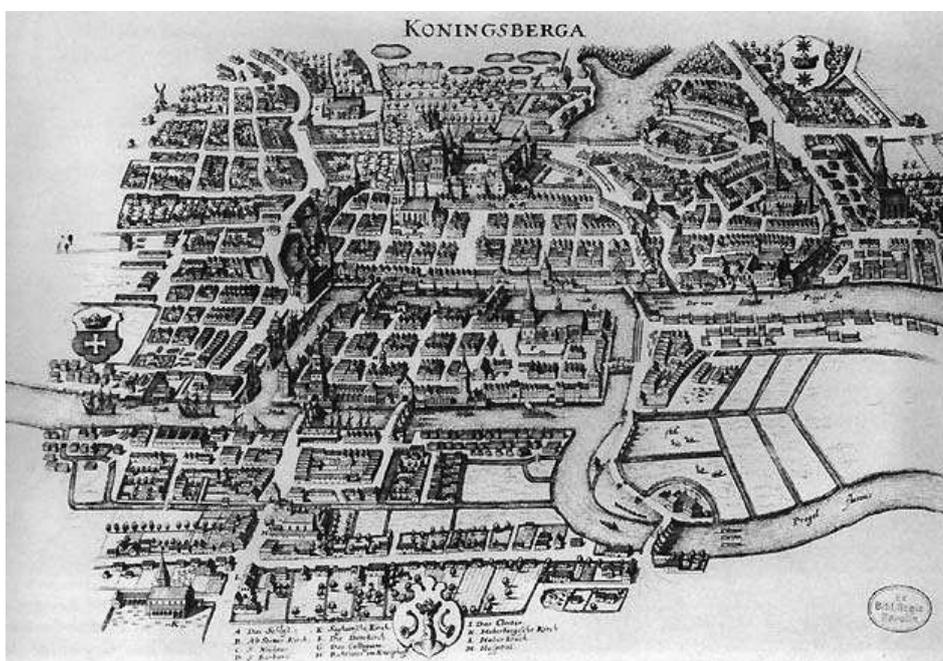


FIGURE 3.2 – **Les sept ponts de Königsberg.** La ville de Königsberg est construite autour de deux îles reliées entre elles par un pont et six ponts relient le continent à l'une ou l'autre des deux îles. *Source* www.preussen-chronik.de.

Un réseau cérébral, défini comme un ensemble de régions d'intérêt (ou nœuds) reliées par des connexions (ou liens) pondérées par des indices de connectivité structurelle ou fonctionnelle (qui peuvent être définis de façon générique), peut être décrit mathématiquement sous forme de graphe. Pour quantifier l'organisation topo-

2. Le problème consiste à déterminer s'il existe ou non une promenade dans les rues de Königsberg permettant, à partir d'un point de départ au choix, de passer une et une seule fois par chaque pont, et de revenir à son point de départ, étant entendu qu'on ne peut traverser le Pregel (nom du fleuve traversant la ville) qu'en passant sur les ponts. Une telle promenade n'existe pas, et c'est Euler qui donna la solution en caractérisant la ville par un graphe.

logique de ces graphes, nous avons utilisé plusieurs mesures dérivées de la théorie des graphes, y compris des mesures spécifiquement développées pour l'analyse des propriétés de *petit-monde*. On considère un réseau \mathcal{G} défini par un ensemble $\mathcal{N}(\mathcal{G})$ de M nœuds et un ensemble $\mathcal{E}(\mathcal{G})$ de liens. Un lien $e_{i,j}$ relie les nœuds i et j .

3.1.1 Propriétés de *petit-monde*

Nous avons utilisé les paramètres de *petit-monde* que sont la longueur du chemin caractéristique d'un réseau et son coefficient de regroupement [Watts & Strogatz 1998, Watts 1999], définis comme suit (figure 3.3) :

- la **longueur du chemin caractéristique** d'un réseau, L , est la distance moyenne entre toutes les paires de nœuds :

$$L(\mathcal{G}) = \frac{1}{M(M-1)} \sum_{i,j \in \mathcal{N}(\mathcal{G}), i \neq j} d_{i,j}, \quad (3.1)$$

où $d_{i,j}$, la distance (ou plus court chemin) entre les nœuds i et j , correspond au nombre minimum de liens distincts nécessaires pour relier ces nœuds ;

- le **coefficient de regroupement**, C , est la moyenne des coefficients de regroupement de tous les nœuds :

$$C(\mathcal{G}) = \frac{1}{M} \sum_{i \in \mathcal{N}(\mathcal{G})} C_i, \quad (3.2)$$

où C_i , le coefficient de regroupement du nœud i , est le rapport entre le nombre réel de liens entre les voisins du nœud et le nombre maximal de connexions possibles au sein de ce voisinage, *i.e.*,

$$C_i = \frac{|\{e_{j,k}\}|}{k_i(k_i-1)} : j, k \in \mathcal{N}(\mathcal{G}_i), e_{j,k} \in \mathcal{E}(\mathcal{G}), \quad (3.3)$$

où \mathcal{G}_i représente le voisinage de i comportant k_i voisins.

Les réseaux aléatoire et régulier représentent les cas extrêmes de topologie, du réseau totalement désordonné (aléatoire) au réseau totalement ordonné (régulier). En règle générale, un réseau aléatoire se caractérise par des valeurs de L et de C petites par rapport à celles calculées pour un réseau régulier. Les réseaux de *petit-monde* se situent entre les deux configurations extrêmes et se caractérisent par une faible valeur L (comparable à celles des réseaux aléatoires) et une valeur C élevée (comparable à celles des réseaux réguliers), voir la figure 3.3 pour une illustration de ces notions.

Pour mesurer les propriétés de *petit-monde*, L (respectivement, C) est divisée par la valeur moyenne \bar{L} (respectivement \bar{C}) obtenue pour 100 réseaux aléatoires

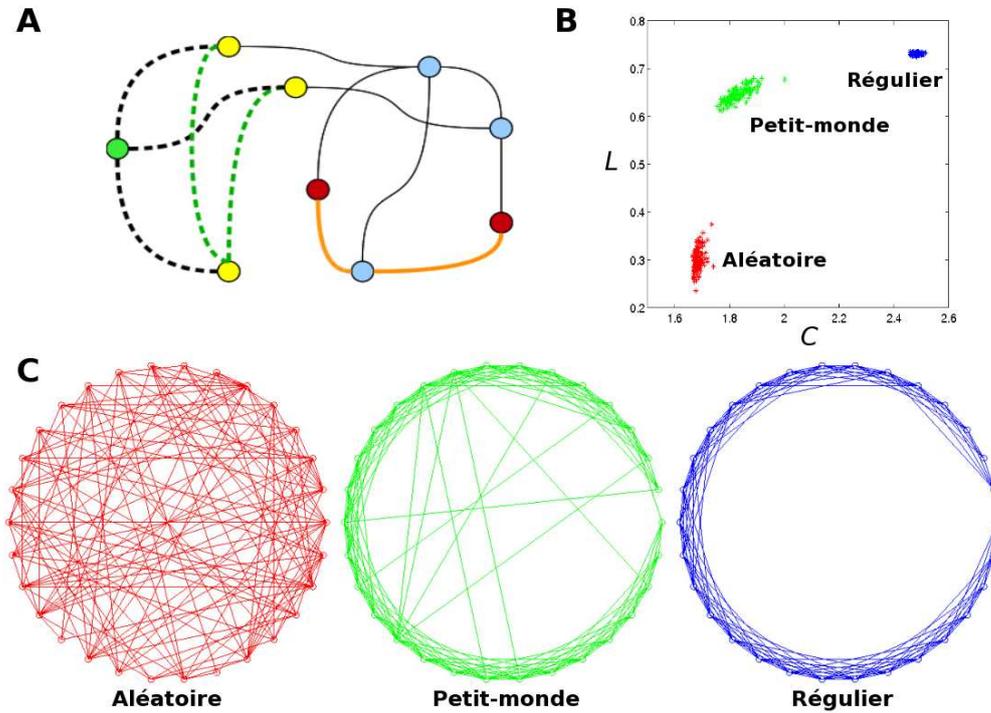


FIGURE 3.3 – Illustration des mesures classiques de la théorie des graphes : la longueur de chemin caractéristique L et le coefficient de regroupement C . **A** Exemple d'un graphe comprenant 9 nœuds et 12 liens. La longueur du chemin entre les nœuds rouges est $L = 2$, correspondant au plus court chemin (en orange) entre les deux nœuds. Le nœud vert a 3 voisins (en jaune), auquel il est relié par les liens en pointillés. Ces 3 nœuds pourraient être reliés par un maximum de $3 \times (3-1)/2 = 3$ liens, mais sont reliés par seulement 2 liens (en vert) dans le graphe actuel. Le coefficient de regroupement est donc égal à $C = 2/3$. **B** Exemple de longueur de chemin caractéristique et de coefficient de regroupement pour des réseaux aléatoires, *petit-monde* et réguliers ayant le même nombre de nœuds et de liens. **C** Exemple de graphes aléatoire, *petit-monde* et régulier.

(c'est-à-dire, des réseaux ayant la même taille et la même densité de connexions que le réseau analysé) ; les valeurs normalisées sont notées L_s et C_s , respectivement [Maslov & Sneppen 2002, Sporns *et al.* 2004]. Un réseau est alors considéré comme ayant les propriétés de *petit-monde* s'il répond aux critères suivants : $L_s \approx 1$ et $C_s > 1$ [Watts & Strogatz 1998].

3.1.2 Mesure d'efficacité

L'efficacité d'un réseau est exprimée en termes d'efficacité globale (E_g , en rapport avec l'inverse de la longueur de chemin caractéristique) et d'efficacité locale (E_l ,

similaire au coefficient de regroupement) [Latora & Marchiori 2001] :

$$E_g(\mathcal{G}) = \frac{1}{M(M-1)} \sum_{i,j \in \mathcal{N}(\mathcal{G}), i \neq j} \frac{1}{d_{i,j}}, \quad (3.4)$$

et

$$E_l(\mathcal{G}) = \frac{1}{M} \sum_{i \in \mathcal{N}(\mathcal{G})} E_g(\mathcal{G}_i), \quad (3.5)$$

où \mathcal{G}_i est le sous-réseau composé des plus proches voisins de i (*i.e.*, l'ensemble des nœuds directement liés à i). Les mesures d'efficacité ont démontré des avantages techniques et conceptuels par rapport aux mesures classiques telles que la longueur du chemin caractéristique et le coefficient de regroupement, notamment dans le cas de graphes déconnectés (par exemple, composés de sous-graphes isolés) ou encore de graphes parcimonieux [Latora & Marchiori 2001]. En règle générale, un réseau aléatoire est caractérisé par une valeur E_g élevée et une valeur faible de E_l , par rapport aux valeurs trouvées pour un réseau régulier.

3.1.3 Topologie des réseaux *petit-monde*

La topologie d'un réseau peut être caractérisée par l'analyse de la distribution des degrés des nœuds, $p(k)$. Le degré k d'un nœud est égal à son nombre total de connexions. Les réseaux *petit-monde* peuvent être classés en trois catégories en fonction de la distribution des degrés de leurs nœuds [Amaral *et al.* 2000] :

- **les réseaux simple échelle**, où la distribution des degrés est exponentielle : $p(k) = e^{-\frac{k}{\beta}}$, où β est la fréquence de coupure ;
- **les réseaux sans échelle**, dont la distribution des degrés suit une loi puissance de type $p(k) = k^{1-\alpha}$, où α est l'exposant ;
- **les réseaux à large échelle**, qui sont intermédiaires entre les deux précédents, avec une distribution en loi de puissance tronquée exponentiellement, de la forme $p(k) = e^{-\frac{k}{\beta}} k^{1-\alpha}$.

La distribution cumulative des degrés des nœuds, notée $F(k)$ telle que $F(k) = \int_{-\infty}^k p(t)dt$, peut être utilisée afin de réduire les effets du bruit lié au petit nombre de liens contenus dans le graphe [Strogatz 2001].

3.1.4 Interprétation des mesures de *petit-monde* dans le fonctionnement cérébral

Les deux principes essentiels de l'organisation du cerveau peuvent avoir une traduction en termes de propriétés de *petit-monde* [Bullmore & Sporns 2009]. Le premier est l'intégration, qui correspond à la coordination de ressources distribuées pour

créer des états cohérents, et qui peut être liée à la longueur du chemin caractéristique ou à l'efficacité globale. Le second est la ségrégation, qui signifie une extraction rapide de l'information, qui peut être liée au coefficient de regroupement ou à l'efficacité locale. Une autre propriété importante d'un réseau est la topologie de ses nœuds, qui peut être décrite par la distribution des degrés des nœuds [Amaral *et al.* 2000]. La topologie des nœuds mesure le comportement du réseau tel que la résilience aux attaques (par l'élimination d'un lien ou d'un nœud)[Achard *et al.* 2006]. Ces mesures permettent de comparer quantitativement les caractéristiques structurelles et fonctionnelles d'un réseau.

3.2 Théorie des graphes et neuroimagerie

Des études antérieures présentant comment la théorie des graphes peut être appliquée aux réseaux du cerveau humain ont porté sur diverses approches, telles que l'imagerie fonctionnelle en IRMf [Salvador *et al.* 2005, Achard *et al.* 2006, Achard & Bullmore 2007] ou encore en EEG [Stam 2004, Micheloyannis *et al.* 2006] et l'imagerie structurelle avec l'imagerie pondérée en T_1 [He *et al.* 2007] ou par IRMd [Hagmann *et al.* 2008a, Iturria-Medina *et al.* 2008, Gong *et al.* 2009], ayant comme conclusion commune une propriété de *petit-monde* des réseaux analysés. Récemment, la théorie des graphes a été appliquée à des troubles psychiatriques ou neurologiques comme la schizophrénie [Bassett *et al.* 2008, He *et al.* 2008, Liu *et al.* 2008] ou la maladie d'Alzheimer [Stam *et al.* 2007, He *et al.* 2008, Supekar *et al.* 2008]. Les conséquences de ces pathologies, telles que des déficits fonctionnels, peuvent être liées à des perturbations du réseau cérébral, mises en évidence par les mesures des graphes. Pour une revue détaillée de l'utilisation en neurosciences de la théorie des graphes et, notamment, de la propriété de *petit-monde*, voir [Bassett & Bullmore 2006, Bullmore & Sporns 2009].

Dans [Salvador *et al.* 2005] et dans [Achard *et al.* 2006], compte tenu d'un modèle *a priori* de régions de la matière grise, définissant les nœuds des réseaux, les auteurs appliquent la corrélation partielle et une transformée en ondelettes discrète, respectivement, sur des données d'IRMf au repos pour estimer la connectivité fonctionnelle. Ces études démontrent la topologie de *petit-monde* des réseaux à partir d'une faible densité de connexions.

La première étude montrant la propriété de *petit-monde* de réseaux structurels a été initiée par [He *et al.* 2007]. Le graphe a été construit à partir de la corrélation de l'épaisseur corticale entre des régions du cerveau, en supposant que la force du lien entre les régions du cerveau (autrement dit le modèle structu-

rel) pourrait être liée à la corrélation croisée de l'épaisseur corticale. Plus récemment, dans [Hagmann *et al.* 2008a] et [Gong *et al.* 2009], des réseaux de connectivité structurelle pour environ 80 régions corticales et sous-corticales de matière grise ont été construits à partir de données d'IRMd, et analysés en utilisant la théorie des graphes. Les réseaux présentent la propriété de *petit-monde* et il a été montré que certaines régions comme le précunéus, le cortex frontal supérieur et le cortex pariétal jouaient un rôle de concentrateur (« hub ») de réseau [Sporns *et al.* 2007]. La topologie des nœuds, telle que mesurée par la distribution des degrés des nœuds, présente des caractéristiques également conformes à la littérature avec les principales observations d'une topologie à large échelle [Achard *et al.* 2006, He *et al.* 2007, Iturria-Medina *et al.* 2007, Gong *et al.* 2009], malgré un résultat controversé dans [Eguíluz *et al.* 2005] montrant une topologie sans échelle.

A notre connaissance, une seule étude a examiné les propriétés de graphes à partir à la fois de la connectivité structurelle et de la connectivité fonctionnelle [Park *et al.* 2008]. Les auteurs ont construit un réseau à l'échelle d'un groupe de sujets et analysé ses propriétés à l'aide de la connectivité structurelle (définie par la présence ou l'absence de liens à partir d'un seuil sur la proportion de fibres connectant deux régions) et fonctionnelle (définie également par la présence ou l'absence de liens suivant un seuil sur l'indice de corrélation entre les signaux des régions). Toutefois, les nœuds du réseau ont été définis avec un modèle arbitraire et la similitude des deux représentations (structurelle et fonctionnelle) n'est pas testée statistiquement.

L'ensemble de ces études met en évidence, que ce soit d'un point de vue structurel ou fonctionnel, la caractéristique de *petit-monde* dans les réseaux cérébraux, et ceci pour différents schémas de construction des nœuds et des liens constituant les réseaux. Néanmoins, la plupart de ces études sélectionnent des régions corticales larges, ou réalisent une analyse à l'échelle voxélique. L'inconvénient de telles approches est que les régions ainsi définies peuvent comprendre des aires sans spécialisation fonctionnelle, voire des régions avec de multiples fonctionnalités (*i.e.* constituant en réalité plusieurs nœuds). L'autre lacune de ces études est qu'elles n'utilisent pas différentes modalités d'imagerie, afin de comparer quantitativement les propriétés des réseaux cérébraux sous différents aspects (structurel, fonctionnel, voire causal).

Dans ce travail, nous présentons une étude originale des caractéristiques structurelles et fonctionnelles des réseaux cérébraux, à partir de données réelles multimodales d'IRM (d'imagerie de diffusion et d'IRMf). À partir d'un ensemble de nœuds fonctionnels identifiés à partir de données d'IRM fonctionnelle acquises à l'état de repos, nous calculons les connectivités structurelle et fonctionnelle entre

ces nœuds, définissant ainsi un réseau global. Puis, nous analysons ce réseau et ses connectivités structurelle et fonctionnelle au moyen de mesures de graphes, telles que les mesures de *petit-monde* ou d'efficacité. Ces mesures permettent de comparer quantitativement les caractéristiques structurelles et fonctionnelles du réseau global.

3.3 Matériels et méthodes

3.3.1 Sujets et protocole expérimental

La présente étude a inclus treize volontaires sains droitiers (âgés de 24 à 30 ans, dont 9 hommes) qui ont été scannés à l'Institut Universitaire de Gériatrie de Montréal, selon un protocole approuvé par le comité d'éthique local. Les sujets n'avaient pas d'antécédents de troubles neurologiques ou psychiatriques. Les données fonctionnelles ont été enregistrées au cours de trois conditions différentes : une période de repos continu d'environ 9 minutes, au cours de laquelle les sujets sont restés les yeux fermés, et deux paradigmes en blocs : le premier paradigme alternait une tâche motrice et une tâche de contrôle, tandis que le second alternait une stimulation visuelle et une tâche de contrôle. Pour les deux tâches motrice et visuelle, chaque période durait 30 secondes et était précédée d'une période d'instruction visuelle de 3 secondes. La tâche motrice consistait à effectuer des tapotements (« finger-tapping ») avec les doigts de la main gauche à une cadence de 2 Hz indiquée par une croix affichée sur un écran. La stimulation visuelle consistait en l'affichage d'un flux de points lumineux, où des points blancs se déplaçaient sur un fond noir, ceci afin de simuler la perception visuelle du mouvement, les sujets ayant pour consigne de se concentrer sur une croix située au centre de l'écran. La tâche de contrôle durait 30 secondes et consistait à se concentrer sur une croix fixe au centre de l'écran.

3.3.2 Acquisition d'images et prétraitements

Toutes les acquisitions ont été réalisées sur un appareil d'IRM 3 T Magnetom Trio de Siemens. Les séries d'IRM fonctionnelle ont été acquises à l'aide d'une séquence écho-planaire en écho de gradient (FoV = 224×224 mm², TR/TE = 3 500/40 ms, angle de bascule de 90° ; matrice de 64×64 voxels). Cent soixante images pondérées en T_2^* ont été acquises au cours de chaque session. Chaque volume comportait 41 coupes axiales contiguës (taille du voxel : 3,5 mm isotrope). Deux sessions ont été acquises pour chaque condition expérimentale et pour chaque sujet. Les images de diffusion ont été enregistrées à l'aide d'une séquence écho-planaire (FoV = 256×256 mm², TR/TE = 8 200/97 ms ; matrice de 128×128 voxels). Douze directions indépendantes pondérées en diffusion ($b = 1\,000$ s.mm⁻²) et une image non pondérée

($b = 0 \text{ s.mm}^{-2}$) ont été acquises quatre fois pour chaque sujet et ensuite moyennées, pour augmenter le rapport signal-sur-bruit. Chaque volume se composait de 52 coupes axiales contiguës (taille du voxel : 2 mm isotrope). Un volume anatomique tri-dimensionnel à haute résolution en écho de gradient rapide avec gradient déphaseur (« three-dimensional, spoiled gradient echo sequence ») a également été acquis au cours de la même séance d'acquisition (FoV = $256 \times 256 \text{ mm}^2$; 128 coupes axiales, TR/TE = 22/4 ms, angle de bascule de 30° ; matrice de 256×256 voxels, taille du voxel : 1 mm isotrope).

Pour chaque sujet, avant l'analyse des données, les données d'IRMf ont été corrigées pour le décalage temporel d'acquisition entre les coupes (« slice timing ») en utilisant le logiciel SPM2 (Statistical Parametric Mapping : www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/spm2/). Les données obtenues ont été ensuite corrigées d'éventuelles dérives quadratiques et linéaires par régression. Les volumes de chacune des deux sessions correspondant à la même condition expérimentale ont ensuite été regroupés. Les données d'IRMf ont été recalées dans l'espace standard du MNI en utilisant l'approche non linéaire de SPM2 et le cerveau modèle (« template ») en modalité EPI [Ashburner & Friston 1999]. En outre, chaque image de diffusion a été alignée sur l'image non pondérée à l'aide d'une méthode de recalage affine maximisant l'information mutuelle [Jenkinson & Smith 2001] et les voxels hors du cerveau ont été masqués [Smith 2002] en utilisant la bibliothèque logicielle de FSL³ [Smith *et al.* 2004, Woolrich *et al.* 2009]. Une transformation non linéaire de l'image non pondérée en diffusion de chaque sujet vers l'espace du MNI a également été calculée en utilisant SPM2.

3.3.3 Analyse du réseau global

Le but de cette partie est de construire un réseau de régions distribuées sur l'ensemble du cerveau, à partir de méthodes guidées par les données d'IRMf (section 3.3.3.1). Ensuite, les caractéristiques structurelles et fonctionnelles de ce réseau sont calculées, par le biais de mesures de connectivité (section 3.3.3.2). Enfin, une comparaison statistique de ces mesures est effectuée, par le biais des mesures de la théorie des graphes, afin de quantifier les liens entre les aspects structurel et fonctionnel du réseau (section 3.3.3.3). Les calculs des mesures de la théorie des graphes ont été réalisés en utilisant une boîte à outils Matlab® (The MathWorks, Inc) (Brain Connectivity Toolbox : www.brain-connectivity-toolbox.net/), décrite en détail dans [Rubinov & Sporns 2010].

3. FMRIB Software Library, version 4.1 : www.fmrib.ox.ac.uk/fsl/

3.3.3.1 Définition des régions d'intérêt

Nous avons utilisé l'analyse en composantes indépendantes spatiales (ACIs) pour séparer les processus cérébraux spatialement structurés, également appelés réseaux cérébraux, au niveau du groupe de sujets [McKeown *et al.* 1998, Perlberg *et al.* 2008]. Pour ce faire, quarante composantes indépendantes expliquant la quasi-totalité de la variance ont d'abord été extraites pour chaque sujet. Nous avons ensuite regroupé les composantes spatiales indépendantes dans des classes représentatives de la population en utilisant un algorithme de classification hiérarchique qui maximise la similitude spatiale à l'intérieur des classes. Enfin, pour chaque classe, nous avons calculé une carte de groupe à effets fixes de scores t , à partir de l'ensemble des cartes spatiales individuelles appartenant à la classe. Les cartes de scores t ont été seuillées à $p < 0,05$ (seuil non corrigé pour les comparaisons multiples) et inspectées visuellement afin de sélectionner celles qui présentaient une organisation spatiale distribuée dans le cortex, les noyaux sous-corticaux, et le cervelet ; les autres classes ont été liées à des processus de bruit (physiologique ou physique) et n'ont pas été considérées dans la suite de l'analyse. Cette procédure d'extraction de composantes fonctionnelles a été réalisée en utilisant le logiciel NetBrainWork basé sur la méthode NEDICA de détection de réseaux fonctionnels en IRMf par ACIs [Perlberg *et al.* 2008] (pour une description théorique de cette méthode voir l'annexe B). Un ensemble de régions d'intérêt (« ROIs ») ont finalement été automatiquement définies à partir de toutes les cartes sélectionnées, par l'application d'un algorithme de croissance de région (basé sur la covariance locale et la 26-connexité) à partir de maxima locaux. Le critère d'arrêt de la croissance de région était une taille de 30 voxels au maximum. Chaque carte sélectionnée peut être considérée comme un réseau distinct, mais ces réseaux ne comportent pas assez de ROIs (une vingtaine en moyenne) pour calculer des mesures issues de la théorie des graphes dont l'utilisation nécessite un grand nombre de ROIs (environ une centaine). Par la suite, la catégorisation fonctionnelle des réseaux sélectionnés n'a donc pas été prise en compte. Ainsi, on a construit les nœuds du « réseau global » à partir de toutes les ROIs de toutes les composantes sélectionnées.

3.3.3.2 Indices de connectivité structurelle et fonctionnelle

Pour quantifier la connectivité structurelle, les ROIs ont été projetées dans l'espace de diffusion de chaque sujet en appliquant la transformation inverse de l'espace du MNI vers l'image de diffusion de référence de chaque sujet. Une méthode probabiliste de suivi de fibres de la matière blanche [Behrens *et al.* 2003, Behrens *et al.* 2007a], mise en œuvre en utilisant le logiciel FSL à partir des don-

nées d'IRMd individuelles, a ensuite permis de suivre toutes les connexions possibles entre toutes les paires de ROIs (pour une description théorique de cette méthode voir l'annexe C). Les paramètres de tractographie des fibres étaient : 5 000 particules par voxel ; 0,5 mm de pas de propagation ; courbure maximale des fibres : 80° ; aucune contrainte d'anisotropie. Un indice de connectivité structurelle entre deux régions d'intérêt, noté ICs , a alors été défini comme la proportion de particules qui relient ces deux ROIs. Ceci permet de quantifier l'aspect structurel du réseau global. Cet indice de connectivité structurelle a finalement été symétrisé en moyennant les connexions directes et inverses⁴ pour chaque région.

Pour quantifier la connectivité fonctionnelle, les séries temporelles de tous les voxels dans une région donnée ont été spatialement moyennées pour former le signal représentatif de cette région. Un indice de connectivité fonctionnelle entre deux régions d'intérêt, noté ICf , a alors été défini comme la valeur absolue du coefficient de corrélation entre les signaux représentatifs de ces deux régions d'intérêt, pour chacune des trois conditions expérimentales (ICf_r au repos, ICf_m au cours de la tâche motrice, et ICf_v pour la stimulation visuelle). Cela nous a permis de quantifier trois états fonctionnels du réseau global.

Chaque indice de connectivité (ICs , ICf_r , ICf_m et ICf_v) a finalement été ordonné pour l'ensemble des ROIs dans des matrices de connectivité pour chaque sujet, où chaque colonne et chaque ligne représentent une région d'intérêt, et leur intersection la valeur de l'indice de connectivité correspondant.

3.3.3.3 Comparaison structure-fonction

Afin d'étudier les similitudes entre les aspects structurels et fonctionnels du réseau global entre les sujets, les indices de connectivité structurelle et fonctionnelle ont été uniformément seuillés pour obtenir des graphes binaires de densité, ou coût c , variable (100 échantillons avec des valeurs de c allant de 0 à 0,3) [Achard & Bullmore 2007]. Le coût est la proportion de liens qui subsistent après seuillage par rapport au nombre total de liens possibles. Toutes les mesures de la théorie des graphes présentées dans la section 3.1 pour les indices ICs , ICf_r , ICf_m et ICf_v ont été calculées pour chaque sujet et chaque coût.

Pour comparer les mesures de graphes des indices de connectivité structurelle et fonctionnelle entre les sujets, nous avons effectué une analyse de variance (ANOVA, pour « ANalysis Of VAriance » à un coût de 4% et 6% respectivement, avec 51 degrés

4. Les connexions directes correspondent à l'ensemble des fibres qui, partant d'une région, atteignent une région cible. Les connexions inverses correspondent aux fibres qui atteignent la région initiale, partant d'une cible.

de liberté (4 (indices de connectivité) $\times 13$ (sujets) $- 1$). Pour sélectionner le modèle le plus approprié pour la distribution des degrés des nœuds à un coût donné (modèle simple échelle, sans échelle, ou à large échelle), nous avons utilisé le critère d'information bayésien (BIC, pour « Bayesian Information Criterion » [Schwarz 1978], qui mesure la probabilité du modèle pénalisée par sa complexité (plus la valeur du BIC est élevée et plus le modèle est approprié). La formulation du BIC est donnée par :

$$BIC = -2 \ln(V) + q \cdot \ln(n), \quad (3.6)$$

où V est la valeur maximisant la vraisemblance du modèle estimé, q le nombre de paramètres à estimer et n le nombre d'observations (ou données). Pour évaluer l'ajustement du modèle choisi par rapport aux données, nous avons utilisé le coefficient de corrélation linéaire de Pearson, R^2 , pour chaque sujet et chaque indice de connectivité. Une ANOVA a été réalisée pour tester la similitude des paramètres du modèle pour les indices de connectivité structurelle et fonctionnelle entre les sujets.

3.4 Résultats

Soixante-six paires de nœuds symétriques, répartis sur l'ensemble de la matière grise corticale et sous-corticale et le cervelet, ont été définies entre tous les réseaux fonctionnels identifiés (figure 3.4). Les matrices de connectivité de la figure 3.5 illustrent les valeurs des indices IC_s et IC_f et les graphes binaires correspondants pour chaque paire de nœuds, pour un sujet typique. Les indices de connectivité structurelle sont caractérisés par des matrices parcimonieuses (moyenne de $8,53\% \pm 1,63\%$ de liens sur le groupe de sujets).

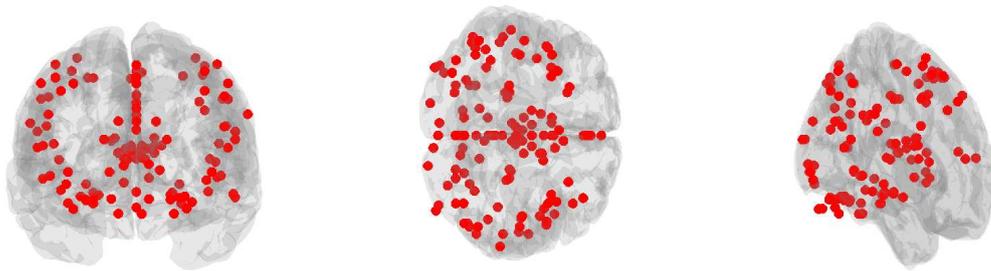


FIGURE 3.4 – Ensemble des régions constituant les nœuds du réseau global, réparties sur l'ensemble de la matière grise corticale et sous-corticale, et le cervelet.

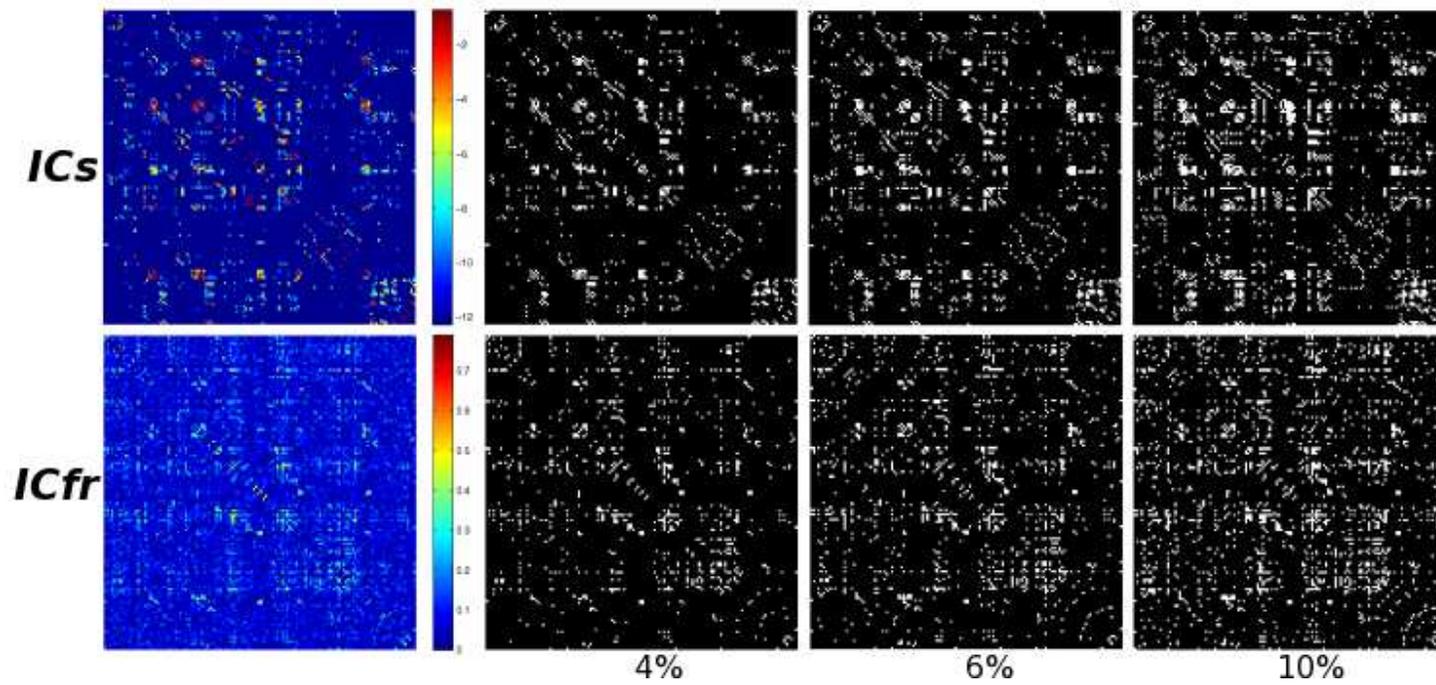


FIGURE 3.5 – **Matrices de connectivité structurelle et fonctionnelle.** Matrices de connectivité de l'*ICs* (ligne du haut, à gauche, échelle logarithmique) et de l'*ICfr* au repos (ligne du bas, à gauche) pour un sujet typique, et les matrices binaires résultantes du seuillage de la matrice de connectivité à divers coûts (4%, 6% et 10% de coût de la colonne 2 à la colonne 4). Chaque ligne et colonne de la matrice représentent un nœud du réseau global.

Les longueurs de chemin caractéristique des réseaux analysés sont proches des valeurs obtenues pour les réseaux aléatoires (voir la figure 3.6, en haut à gauche). Les valeurs du coefficient de regroupement (C) pour les indices de connectivité sont comprises entre celles qui correspondent à des réseaux aléatoires et celles des réseaux réguliers (figure 3.6, en haut à droite). Les valeurs de C pour la tâche motrice et la tâche visuelle sont légèrement plus élevées que celles obtenues pour la période de repos, et les valeurs de C pour l' ICs sont proches de celles correspondant à des réseaux réguliers. En outre, les valeurs de L et C pour les réseaux fonctionnels sont relativement stables quelle que soit la condition expérimentale, et les valeurs correspondant à l' ICs sont significativement plus élevées que celles correspondant à l' ICf (ANOVA : $p < 10^{-6}$ à 4% et 6% de coût). Les valeurs normalisées de L et de C (L_s et C_s) pour tous les indices de connectivité indiquent que, indépendamment du coût, les réseaux possèdent la propriété de *petit-monde* (c'est-à-dire, $L_s \approx 1$ et $C_s > 1$) (voir la figure 3.6, ligne du bas). Enfin, la figure 3.6 met en évidence le fait que les valeurs de L_s et de C_s correspondant aux trois conditions expérimentales (ICf_r , ICf_m et ICf_v) ne sont pas significativement différentes les unes des autres, mais nettement inférieures à celles des ICs (ANOVA : $p < 10^{-6}$ à 4% et 6% coût).

En termes d'efficacité, le réseau global est situé entre les réseaux typiques, aléatoire et régulier, indépendamment de l'indice de connectivité (figure 3.7). L'efficacité globale est proche des valeurs des réseaux aléatoires, ce qui entraîne un rendement global élevé, avec des valeurs nettement plus faibles pour l' ICs que pour l' ICf (ANOVA : $p < 10^{-3}$ à 4% et 6% de coût) (figure 3.7, à gauche). Les valeurs locales d'efficacité sont statistiquement plus élevées pour les ICs que pour les ICf (ANOVA : $p < 10^{-6}$ à 4% et 6% de coût) (figure 3.7, à droite).

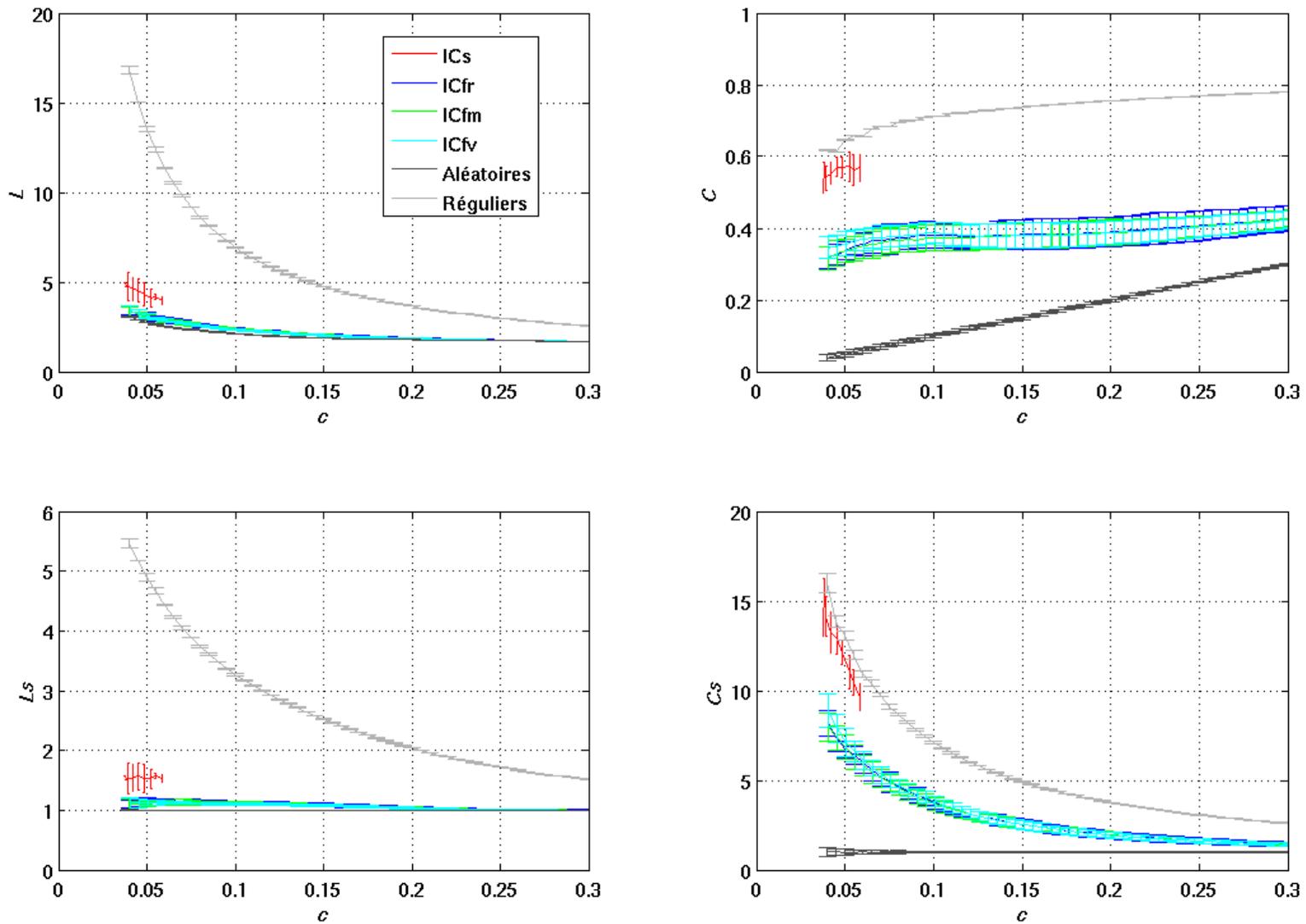


FIGURE 3.6 – **Longueur caractéristique et coefficient de regroupement.** Moyenne et écart-type entre les sujets des valeurs de la longueur du chemin caractéristique L (en haut à gauche), des valeurs normalisées L_s (en bas à gauche), du coefficient de regroupement C (en haut à droite), des valeurs normalisées C_s (en bas à droite) en fonction du coût c , pour les différents indices de connectivité, et les valeurs correspondantes pour les réseaux aléatoires et réguliers.

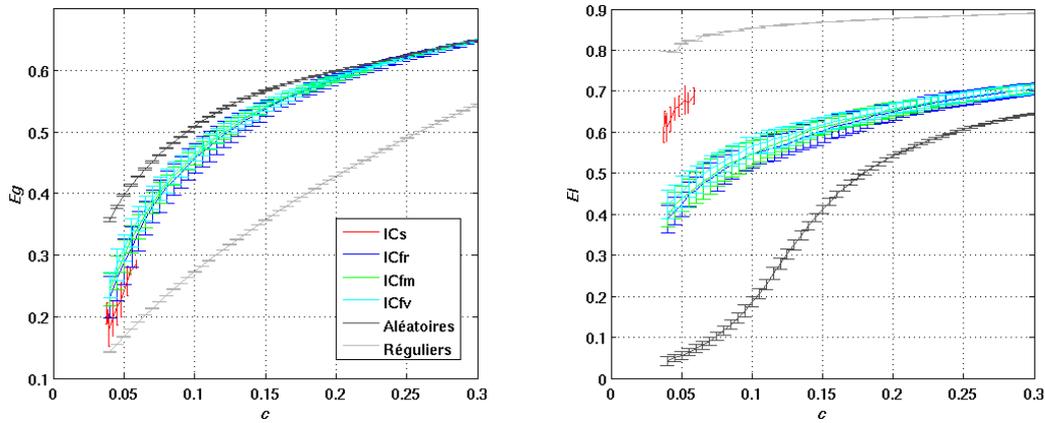


FIGURE 3.7 – Mesures d'efficacité globale et locale. Moyenne et écart-type à travers les sujets de l'efficacité globale (à gauche), et de l'efficacité locale (à droite) pour l' ICs et l' ICf , et les valeurs correspondantes pour des réseaux aléatoires et réguliers (avec le même code couleur que sur la figure 3.6).

Dans la présente étude, nous avons constaté que, selon le BIC, les distributions des degrés des nœuds pour l' ICs et les ICf , pour un coût de 5%, sont le mieux expliquées par la loi puissance exponentiellement tronquée (tableau 3.1 et figure 3.8). Les paramètres des distributions ne sont pas significativement différents entre les indices de connectivité, α (ANOVA : $F = 1,85$, $p = 0,15$) et β (ANOVA : $F = 2,43$, $p = 0,07$) (figure 3.9) avec, en moyenne, un très bon ajustement ($R^2 = 0,9898$ pour l' ICs , $R^2 = 0,9943$ pour l' ICf_r ; $R^2 = 0,9942$ pour l' ICf_m et $R^2 = 0,9930$ pour l' ICf_v).

TABLEAU 3.1 – Moyenne et écart-type de l'indice BIC entre les sujets, pour les trois modèles de distribution des degrés des nœuds, pour les différents IC

	ICs	ICf_r	ICf_m	ICf_v
Loi puissance tronquée	$-49,93 \pm 4,6$	$-50,62 \pm 7,9$	$-49,03 \pm 5,1$	$-51,35 \pm 9,2$
Loi exponentielle	$-53,89 \pm 4,1$	$-53,63 \pm 5,7$	$-54,90 \pm 3,2$	$-53,42 \pm 6,7$
Loi puissance	$-60,27 \pm 5,0$	$-61,60 \pm 7,9$	$-60,66 \pm 4,1$	$-62,72 \pm 9,4$

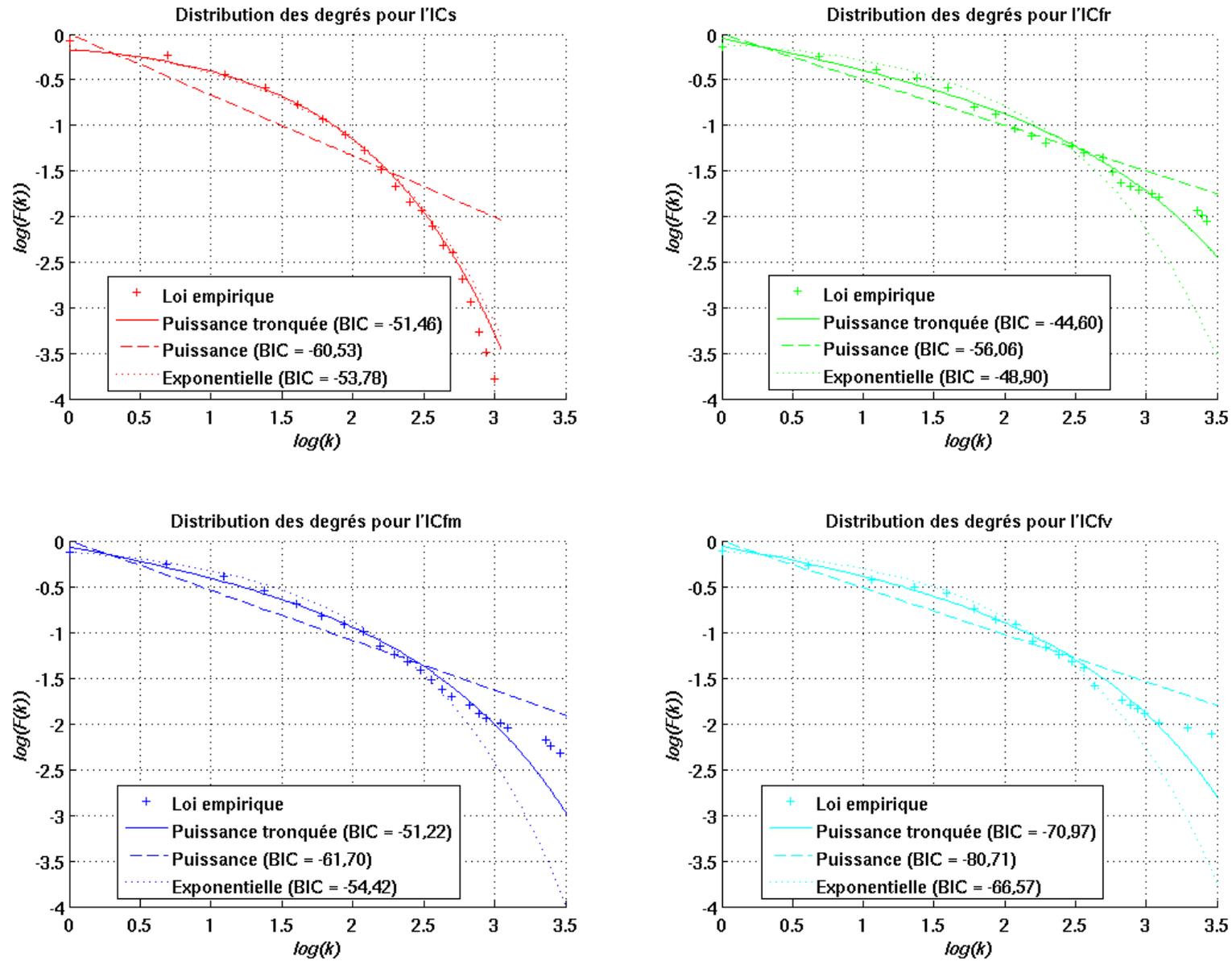


FIGURE 3.8 – **Distribution des degrés des nœuds.** Pour le sujet typique de la figure 3.5, et un coût de 5%, la distribution cumulative des degrés des nœuds $F(k)$ (où k est le degré) pour l' ICs (en haut à gauche), l' IC_f (en haut à droite), l' IC_m (en bas à gauche), et l' IC_v (en bas droite).

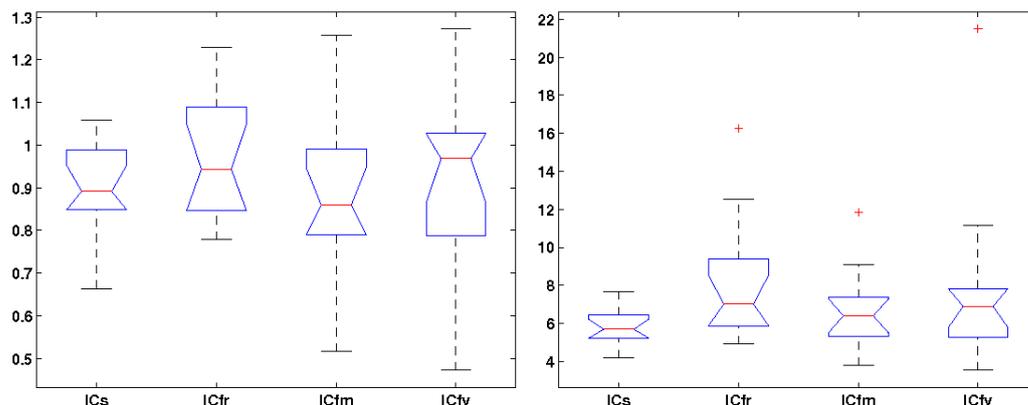


FIGURE 3.9 – Paramètres de la distribution des degrés. Boîtes à moustaches des valeurs de l'exposant α (à gauche) et de la fréquence de coupure β (à droite) pour la fonction de distribution puissance exponentiellement tronquée, à un coût de 5%, pour les indices de connectivité entre les sujets. Pour chaque boîte, les lignes horizontales marquent les quartiles, les moustaches s'étendent jusqu'aux données les plus extrêmes, et les valeurs aberrantes sont représentées par des signes plus.

3.5 Discussion

Dans la présente étude, nous avons étudié les liens entre la connectivité structurelle et la connectivité fonctionnelle dans le cerveau humain en utilisant des caractéristiques issues de la théorie des graphes. Les nœuds du réseau global ont été définis en utilisant l'analyse en composantes indépendantes spatiales et la classification hiérarchique sur des données d'IRMf. L'indice de connectivité structurelle entre deux nœuds a été défini comme la proportion de fibres reliant ces deux nœuds, tandis que l'indice de connectivité fonctionnelle entre deux nœuds correspondait à la corrélation absolue entre les séries temporelles moyennes d'IRMf des deux nœuds. Ces indices de connectivité ont ensuite été seuillés à différents coûts pour produire des graphes binaires, et les mesures de la théorie des graphes ont été appliquées pour caractériser les propriétés du réseau.

Les résultats ont montré que les réseaux de connectivité structurelle et fonctionnelle partageaient certaines caractéristiques importantes telles que leur topologie. Nous avons également montré que les propriétés du réseau fonctionnel étaient relativement stables quel que soit le protocole expérimental (repos, tâche motrice ou stimulation visuelle).

3.5.1 Définition du réseau cérébral

L'une des questions clés concernant l'étude des réseaux du cerveau humain, qu'ils soient structuraux ou fonctionnels voire cognitifs, est leur définition. Notre première étape a consisté à définir un ensemble de nœuds (ou ROIs) et, ensuite, à définir les liens entre ces nœuds.

Plusieurs approches peuvent être utilisées pour construire les nœuds d'un réseau à partir d'hypothèses anatomiques, fonctionnelles, ou toutes autres hypothèses (par exemple un atlas *a priori*). L'impact de la définition du réseau sur les propriétés extraites n'est pas complètement élucidé, mais il semblerait que les propriétés du réseau, telles que la longueur de chemin, soient sensibles à la façon dont le réseau est construit [Wang *et al.* 2009]. Ici, nous avons choisi de définir les nœuds du réseau à partir des données d'IRMf au repos, ce choix semble naturel, puisque le réseau fonctionnel extrait au repos est supposé être un ensemble de régions distribuées qui reflètent l'activité de base du cerveau. En outre, l'extraction de régions à partir des données (« data-driven method ») permet la sélection de nœuds plus spécifiques, à l'égard de l'anatomie, plutôt que de grossières régions qui peuvent englober des zones sans liens fonctionnels et des faisceaux de fibres non pertinents.

Puis, la définition des liens (ou connectivité) entre les nœuds est importante pour la construction du réseau. Ici, nous avons choisi de recourir à des mesures classiques de connectivité, à savoir la fraction de fibres et la valeur absolue du coefficient de corrélation des signaux temporels entre les nœuds. Sachant que le choix d'un seuil est toujours critique [Bullmore & Sporns 2009], les indices de connectivité ont été seuillés uniformément pour obtenir des graphiques binaires. Ensuite, les mesures de la théorie des graphes destinées aux graphes binaires, telles que les propriétés de *petit-monde*, ont été appliquées afin de caractériser quantitativement les aspects structurels et fonctionnels du réseau [Watts & Strogatz 1998, Strogatz 2001], chaque mesure étant calculée à chaque valeur de coût. Les conclusions sont semblables quel que soit le coût.

3.5.2 Mesures caractéristiques des réseaux

Nos résultats sont en accord avec ceux des autres études, puisque nous avons observé les propriétés de *petit-monde* et la topologie à large échelle grâce à la connectivité à la fois structurelle et fonctionnelle pour les mêmes sujets. Cette observation suggère que la structure partage des propriétés communes avec la fonction. Certains de nos résultats sont similaires à ceux obtenus dans [Park *et al.* 2008], qui ont examiné les propriétés structurelles et fonctionnelles au repos. Néanmoins, ici, nous avons évalué les propriétés du réseau de sujets dans différents états (au repos, au

cours d'une tâche motrice, et d'une stimulation visuelle). D'ailleurs, nous avons observé que les propriétés fonctionnelles du réseau étaient relativement stables quel que soit le protocole expérimental (repos, tâche motrice ou tâche visuelle). Ceci contredit les résultats précédents de [Eguíluz *et al.* 2005], où il a été observé des variations dans la distribution des degrés des nœuds pendant une tâche de tapotements et pendant l'écoute de musique en utilisant des données d'IRMf. Nos résultats suggèrent plutôt que les propriétés fonctionnelles intrinsèques du réseau sont stables quelle que soit la tâche. La possible adaptation fonctionnelle au cours d'une tâche spécifique pourrait impliquer seulement des changements locaux des propriétés du réseau, qui ne modifient pas l'architecture globale du cerveau.

3.5.3 Limites méthodologiques

Dans [Hagmann *et al.* 2008a], un réseau structurel a été révélé à l'aide de données de diffusion à haute résolution angulaire, ce qui permet de mesurer la complexité de la distribution de la diffusion dans certains voxels [Tuch *et al.* 2002, Mori & Zhang 2006, Hagmann *et al.* 2007] en utilisant des modèles de diffusion et de nouvelles méthodes de tractographie [Tuch *et al.* 2002, Behrens *et al.* 2007a, Descoteaux *et al.* 2009]. Dans ce travail, nous avons utilisé une séquence clinique standard (avec 12 directions pondérées en diffusion) qui permet d'extraire un modèle de diffusion simple, comme le tenseur de diffusion, qui modélise la diffusion locale par un ellipsoïde, mais ne résout pas les problèmes de croisement de fibres. L'influence du modèle de diffusion sur les mesures de connectivité structurelle demeure une question ouverte. Concernant la fonction, de nombreuses approches existent pour quantifier les liens entre les régions distinctes du cerveau par l'imagerie fonctionnelle, telles que la corrélation partielle ou la transformée en ondelettes [Salvador *et al.* 2005, Achard *et al.* 2006]. Comme pour la connectivité structurelle, l'effet de la mesure d'interaction fonctionnelle sur les propriétés du réseau est inconnu. Il serait d'un grand intérêt d'étudier les propriétés de réseau en multimodalité IRM utilisant différentes séquences d'imagerie, étapes de prétraitements, et mesures d'interaction, afin de quantifier l'impact des différentes stratégies sur les mesures.

3.6 Conclusion

Nos résultats suggèrent l'existence de similitudes entre les processus fonctionnels et le substrat anatomique sous-jacent des réseaux cérébraux, caractérisées par les mesures de la théorie des graphes appliquées aux connectivités fonctionnelle et structurelle. Le suivi de fibres probabiliste décrit avec précision la connectivité

structurelle, l'indice structurel a révélé avoir des propriétés similaires à celles de la connectivité fonctionnelle. Une telle conclusion est en accord avec la littérature récente, ce qui suggère en effet que la fonction est supportée par la structure.

Après avoir observé des caractéristiques similaires entre la structure et la fonction, en termes de propriétés de graphes, nous allons étudier dans le chapitre suivant la possibilité de mettre en relation la structure et la fonction par le biais de modèles mathématiques décrivant la dynamique neuronale. La connectivité fonctionnelle est classiquement étudiée par une matrice de variance-covariance des signaux temporels, tandis que la connectivité structurelle est vue sous forme de graphe de connexions. Une question que l'on peut se poser est qu'elle est la part de la variance fonctionnelle expliquée par l'anatomie ?

Modèles génératifs de données fonctionnelles à partir des réseaux structuraux : les modèles spatiaux autorégressifs

« *Comme on le sait, le dernier continent inconnu à l'homme est l'homme,
et le centre de ce continent, le cerveau, nous est non seulement inconnu,
mais encore incompréhensible.* »

Edgar Morin, *Le paradigme perdu*, Points, Paris, France, 1979.

Sommaire

4.1	Modèles génératifs de signaux fonctionnels à partir d'IRMf	82
4.2	Modèle spatial autorégressif	84
4.2.1	Théorie	84
4.2.2	Inférence bayésienne	85
4.3	Application	86
4.3.1	Acquisition de données et prétraitements	86
4.3.2	Extraction des caractéristiques fonctionnelles et structurelles	87
4.3.3	Caractéristiques du modèle SAR	88
4.4	Résultats	90
4.5	Discussion	95
4.5.1	Mesure de connectivité structurelle	95
4.5.2	Poids de la structure dans la fonction	95
4.5.3	Limites méthodologiques	96
4.6	Conclusion	97

Les similitudes entre les caractéristiques structurelles et fonctionnelles des réseaux cérébraux suggèrent que la structure et la fonction sont intimement liées (voir le chapitre 3). Une question importante qui se dégage de cette observation est de savoir comment mettre en relation la structure et la fonction.

Une plus fine compréhension de la relation structure-fonction passe par l'utilisation de modèles de l'activité neuronale endogène. Dans ce chapitre, nous présentons l'utilisation d'un modèle spatial autorégressif (SAR, « Spatial AutoRegressive model ») pour lier la structure à la fonction. Le modèle SAR lie les signaux fonctionnels observés dans différentes régions en tenant compte des connexions anatomiques sous-jacentes à ces régions [Tononi *et al.* 1994]. Une inférence bayésienne est réalisée sur ce modèle afin de mesurer l'importance de la structure dans la formation des dynamiques neuronales. L'hypothèse de base dans ce travail est que la structure anatomique sert de substrat lors de la formation des signaux fonctionnels et que les caractéristiques liant la structure à la fonction sont stables d'un sujet à l'autre. En outre, la connectivité structurelle prédit de manière optimale la fonction, comparée aux réseaux synthétiques et aux attaques.

4.1 Modèles génératifs de signaux fonctionnels à partir d'IRMf

Les modèles dits génératifs ou « computationnels », modèles mathématiques essayant de reproduire le comportement de systèmes complexes par le biais de simulations, ont rapidement évolué avec les progrès technologiques en termes de vitesse et de capacité de calcul. Ces modèles sont utilisés pour décrire des phénomènes complexes tels que les prévisions météorologiques, les simulations de trafic aérien ou encore le repliement de protéines. L'un des domaines de prédilection des modèles génératifs est les réseaux de neurones. En effet, en se basant sur des connaissances biophysiques du fonctionnement neuronal, il est possible de modéliser mathématiquement la dynamique de l'activité de différentes populations de neurones [Horwitz 1990, Breakspear *et al.* 2010]. Certains de ces modèles neuronaux permettent de générer des dynamiques neuronales de grande dimension et d'exploiter les règles de transition de la connectivité structurelle à la connectivité fonctionnelle [Breakspear & Jirsa 2007, Breakspear & Knock 2008, Knock *et al.* 2009]. Une question que l'on peut se poser est si la structure anatomique est un substrat optimal pour la formation des dynamiques fonctionnelles du cerveau.

Dans [Honey *et al.* 2007], les auteurs ont simulé le fonctionnement du cortex du macaque dans un modèle à large échelle, à partir d'oscillateurs de masse neurale

basés sur les caractéristiques physiologiques des populations de neurones corticales [Breakspear *et al.* 2003]. Ce modèle d'activité neuronale a été couplé avec un réseau structurel décrivant une ségrégation anatomique des régions fonctionnelles ainsi que les projections anatomiques connectant ces régions, à partir de la base de données CoCoMac (www.cocomac.org) [Felleman & Van Essen 1991]. L'activité neuronale spontanée du modèle montre des motifs de synchronisation transitoire et une connectivité fonctionnelle à de multiples échelles de temps. Grâce aux progrès de la connectivité structurelle en IRMd [Hagmann *et al.* 2008a], l'étude chez le primate [Honey *et al.* 2007] a été appliquée au cortex cérébral humain [Honey *et al.* 2009]. La connectivité fonctionnelle empirique (mesurée par l'IRMf) présente une forte similarité avec celle issue des signaux générés par le modèle. La présence et la force d'un lien structurel sont donc prédictifs de la présence et la force d'un lien fonctionnel dans le modèle et les données. Pour une revue des modèles de la dynamique neuronale, nous renvoyons le lecteur à [Deco *et al.* 2008] ou encore [Breakspear *et al.* 2010].

Dans [Ghosh *et al.* 2008] et [Deco *et al.* 2009], le rôle du bruit et des retards de conduction dans la formation de la dynamique neuronale à grande échelle a été étudié. Les auteurs ont observé que ces deux facteurs affectaient de manière critique la dynamique neuronale, avec la présence d'harmoniques déphasées dans une bande de fréquence inférieure à 0,1 Hz. Ces études montrent une connectivité fonctionnelle dynamiquement riche et variée, formant un « répertoire fonctionnel » de différents modes de connectivité fonctionnelle observés au cours de l'activité neuronale spontanée. Une extension des modèles à grande échelle du cerveau humain à des réseaux neuronaux, composés de millions de neurones impulsionnels (ou « spiking neurons ») corticaux et thalamiques, interconnectés selon les cartes de projections anatomiques issues de l'IRMd, présente également un riche répertoire spatio-temporel qui s'apparente aux rythmes de l'activité neuronale observés dans le cerveau à l'état de repos [Izhikevich & Edelman 2008].

Ces études de modélisation renforcent l'idée que la connectivité structurelle et la connectivité fonctionnelle sont liées. Cependant, elles suggèrent aussi que le degré de correspondance dépend de la résolution spatiale et des échelles de temps. En effet, la relation est particulièrement forte pour les réseaux fonctionnels obtenus à des fréquences faibles (typiquement inférieures à 0,1 Hz, comme avec l'IRMf au repos) et sur de longues périodes d'échantillonnage (plusieurs minutes). À des fréquences plus élevées et dans des fenêtres temporelles plus courtes (de l'ordre de la seconde), la connectivité fonctionnelle fluctue selon un schéma complexe, reflétant une dynamique sous-jacente riche. Ainsi, nous ne devrions pas penser à l'activité neuronale endogène du cerveau comme à un modèle statique, invariant dans le

temps, du couplage interneuronal ou interrégional. La dynamique spontanée permet une reconfiguration des interactions fonctionnelles à une échelle de temps rapide de quelques centaines de millisecondes. Ces reconfigurations sont manifestement nécessaires pour le contrôle cognitif interne [Fries 2005] et le comportement soucieux de l'environnement [Bassett *et al.* 2006].

L'ensemble de ces récentes études montre la possibilité de modéliser l'activité neuronale par l'utilisation de modèles mathématiques. Néanmoins, ces études utilisent généralement des modèles de masse neurale, dont la complexité est reflétée par le nombre de paramètres qu'ils comportent. L'évolution ou le comportement de tel modèle est fortement dépendant du choix initial de la valeur de ces paramètres. Une alternative consiste à inférer la valeur des paramètres, connaissant les données empiriques. Une telle procédure permet d'une part, de s'affranchir du choix de valeurs initiales et, d'autre part, de mesurer la pertinence d'un modèle et de ses variantes.

4.2 Modèle spatial autorégressif

De nombreuses techniques d'analyse de séries chronologiques (ou temporelles) ont été développées à partir du milieu des années 1950 au sein de la discipline connue sous le nom de statistiques spatiales. Ces techniques ont été appliquées et étendues au cours des 25 dernières années, notamment par les économètres, les géographes et les biostatisticiens. Les autres disciplines qui ont intensivement utilisé ces techniques incluent notamment l'actuariat, ainsi que les sciences écologiques et environnementales. Une discussion détaillée de ces méthodes et de la théorie sous-jacente peut être trouvée dans [Cressie 1993, Bailey & Gatrell 1995, Anselin & Bera 1998, Haining 2003, Anselin *et al.* 2004]. Un certain nombre de ces méthodes ont été spécifiquement développées pour faire face au problème des matrices de grandes dimensions (et souvent parcimonieuses), c'est le cas du modèle SAR.

4.2.1 Théorie

Le modèle SAR est caractérisé par un décalage spatial du signal \mathbf{y} , tel que :

$$\mathbf{y} = \omega \mathbf{D}\mathbf{y} + \mathbf{e}, \quad (4.1)$$

où \mathbf{y} est un signal multivarié supposé spatialement dépendant (avec R variables et N échantillons par variable), \mathbf{D} une matrice spatiale (de dimension $R \times R$) décrivant les dépendances structurelles entre les R variables, ω le paramètre d'autorégression spatiale à estimer (borné entre 0 et 1), et \mathbf{e} un bruit normal multivarié, non corrélé, de moyenne nulle et de covariance Σ (Σ est diagonale avec $\text{Diag}(\Sigma) = (\sigma_1^2, \dots, \sigma_R^2)$).

La matrice \mathbf{D} est normalisée, de telle sorte que la somme des éléments de chacune des lignes soit égale à 1. Par conséquent, \mathbf{D} n'est pas symétrique. De plus, 1 est une valeur propre de \mathbf{D} associée au vecteur $\mathbf{u} = (1, \dots, 1)^t$, où t désigne la fonction transposée. Cela signifie que $\mathbf{I} - \mathbf{D}$ n'est pas inversible (où \mathbf{I} est la matrice identité de dimension $R \times R$), *i.e.*, $\det[(\mathbf{I} - \omega \mathbf{D})^{-1}]$ tend vers l'infini quand ω tend vers 1.

Suivant l'équation (4.1), le signal \mathbf{y} est normal, multivarié, de moyenne $\boldsymbol{\mu}$ et de covariance :

$$(\mathbf{I} - \omega \mathbf{D})^{-1} \boldsymbol{\Sigma} (\mathbf{I} - \omega \mathbf{D}^t)^{-1}. \quad (4.2)$$

4.2.2 Inférence bayésienne

En utilisant la théorie bayésienne, il est possible d'inférer la distribution *a posteriori* des paramètres du modèle SAR (ω , $\boldsymbol{\mu}$ et $\boldsymbol{\Sigma}$) ainsi que la vraisemblance marginale du modèle, voir l'annexe E pour le développement de la procédure. La vraisemblance marginale du modèle SAR, notée $p(\mathbf{y}|\mathcal{M})$, où \mathcal{M} désigne le modèle, est donnée par l'équation suivante :

$$p(\mathbf{y}|\mathcal{M}) = \int_0^1 p(\omega, \boldsymbol{\mu}, \boldsymbol{\Sigma}) \cdot p(\mathbf{y}|\omega, \boldsymbol{\mu}, \boldsymbol{\Sigma}) d\omega d\boldsymbol{\mu} d\boldsymbol{\Sigma}. \quad (4.3)$$

En posant des distributions *a priori* dites non informatives pour les paramètres ω , $\boldsymbol{\mu}$ et $\boldsymbol{\Sigma}$, et par intégration successive, la vraisemblance marginale s'écrit :

$$\begin{aligned} p(\mathbf{y}|\mathcal{M}) &= (\mu_{\max} - \mu_{\min})^{-R} \cdot \left[\ln \frac{\sigma_{\max}^2}{\sigma_{\min}^2} \right]^{-R} \cdot \pi^{-\frac{(N-1)R}{2}} \cdot N^{-\frac{(N-2)R}{2}} \\ &\quad \times \left[\Gamma \left(\frac{N-1}{2} \right) \right]^R \cdot k(\mathbf{D}), \end{aligned} \quad (4.4)$$

avec

$$k(\mathbf{D}) = \int_0^1 |\mathbf{I} - \omega \mathbf{D}|^{N-1} \cdot \prod_{r=1}^R f_r(\omega)^{-\frac{N-1}{2}} d\omega, \quad (4.5)$$

où $\Gamma(x)$ est la distribution gamma de paramètre x , $f_r(\omega) = \omega^2 (\mathbf{D} \mathbf{S} \mathbf{D}^t)_{rr} - \omega (\mathbf{D} \mathbf{S} + \mathbf{S} \mathbf{D})_{rr} + \mathbf{S}_{rr}$, et \mathbf{S} est la matrice de covariance de \mathbf{y} .

Ainsi, à partir de la connectivité structurelle (telle que extraite par l'IRMd) et des signaux fonctionnels (issus de l'IRMF), on peut réaliser des simulations du modèle SAR et effectuer des comparaisons de modèles, afin de mesurer grâce au calcul de la vraisemblance marginale l'importance de la connectivité structurelle dans la formation des signaux fonctionnels.

4.3 Application

Le modèle SAR a été appliqué sur des données cérébrales combinant l'IRMf et l'IRMd, comme suit. Tout d'abord, un ensemble de régions a été identifié à partir des données d'IRMf à l'état de repos et un signal représentatif de chaque région a été calculé, constituant le signal \mathbf{y} . Deuxièmement, l'imagerie pondérée en diffusion et une méthode probabiliste de tractographie ont été utilisées pour estimer toutes les connexions anatomiques possibles entre ces régions, définissant la matrice structurelle \mathbf{D} . Dans un cadre bayésien, on accède aux distributions des paramètres du modèle SAR ainsi qu'à la vraisemblance marginale du modèle par inférence, connaissant les variables \mathbf{y} et \mathbf{D} . Finalement, des réseaux synthétiques (aléatoires et réguliers) et des attaques (suppression, ajout ou permutation de liens) ont été simulés à partir des matrices de connectivité structurelle, afin de mesurer l'importance de la structure dans le fonctionnement cérébral.

4.3.1 Acquisition de données et prétraitements

Vingt volontaires sains droitiers ont participé à cette étude au CENIR, selon un protocole approuvé par le comité d'éthique local. Les volumes d'IRM fonctionnelle à l'état de repos ont été acquis à l'aide d'une séquence écho-planaire en écho de gradient (FoV = 134×134 mm²; TR/TE = 3 290/31 ms; matrice de 128×128 voxels). Deux cents images pondérées en T_2^* ont été acquises au cours de la session. Chaque volume comportait 46 coupes axiales contiguës (taille du voxel : $1,5 \times 1,5 \times 2,5$ mm³). Les images de diffusion ont été enregistrées à l'aide d'une séquence écho-planaire (FoV = 207×207 mm²; TR/TE = 13 000/121 ms; matrice de 128×128 voxels). Cinquante directions indépendantes pondérées en diffusion ($b = 1\,000$ s.mm⁻²) et une image non pondérée ($b = 0$ s.mm⁻²) ont été acquises pour chaque sujet. Chaque volume se composait de 68 coupes axiales contiguës (taille du voxel : 2 mm isotrope). Un volume anatomique tri-dimensionnel à haute résolution en écho de gradient rapide avec gradient déphaseur a également été acquis au cours de la même session d'acquisition (FoV = 256×256 mm²; TR/TE = 2,3/2,98 ms; taille du voxel : 1 mm³ isotrope). Toutes les acquisitions ont été réalisées sur un appareil IRM 3 T Siemens Trio TIM.

Pour chaque sujet, avant l'analyse des données par le modèle SAR, les données d'IRMf ont été corrigées du décalage temporel d'acquisition entre coupes ainsi que du mouvement des sujets en utilisant le logiciel SPM5¹. Les données obtenues ont ensuite été lissées spatialement en utilisant un noyau gaussien isotrope de

1. Statistical Parametric Mapping : www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/spm5/

6 mm de largeur à mi-hauteur, et corrigées des dérives linéaires et quadratiques par régression. En outre, chaque image de diffusion a été corrigée des distorsions liées aux courants de Foucault et aux mouvements des sujets par alignement sur l'image non pondérée (référence) à l'aide d'une méthode de recalage affine maximisant l'information mutuelle [Jenkinson & Smith 2001]. Les voxels hors du cerveau ont été masqués [Smith 2002] en utilisant la bibliothèque logicielle de FSL² [Smith *et al.* 2004, Woolrich *et al.* 2009]. Une transformation linéaire de l'image non pondérée en diffusion vers l'espace anatomique de chaque sujet a également été calculée en utilisant l'outil FLIRT (« FMRIB Linear Registration Tool ») de FSL.

4.3.2 Extraction des caractéristiques fonctionnelles et structurales

Nous avons utilisé la méthode NEDICA du logiciel NetBrainWork afin de définir un ensemble de régions fonctionnellement dépendantes (à l'aide d'une analyse spatiale en composantes indépendantes, d'une classification hiérarchique et d'un algorithme de croissance de régions ; voir la section 3.3.3.1 du chapitre 3 et l'annexe B pour plus de détails) [Perlberg *et al.* 2008]. En outre, un algorithme de correction des signaux temporels à partir des composantes de bruit structuré, CORSICA, a été appliqué sur les données d'IRMf [Perlberg *et al.* 2007]. Des ROIs ont finalement été semi-automatiquement définies à partir de toutes les cartes sélectionnées, par l'application d'un algorithme de croissance de région (basé sur la covariance locale et la 26-connexité) à partir de maxima locaux sélectionnés manuellement. Le critère d'arrêt de la croissance de région était une taille de 100 voxels au maximum. Chaque carte sélectionnée peut être considérée comme un réseau distinct, cependant afin d'avoir une distribution de ROIs couvrant l'ensemble du cerveau, toutes les régions ont été regroupées afin d'obtenir un réseau global. Les séries temporelles de tous les voxels dans chacune des ROIs ont été moyennées spatialement pour former le signal y représentatif de cette région.

Pour quantifier la connectivité structurelle, une méthode probabiliste de tractographie disponible dans FSL [Behrens *et al.* 2003, Behrens *et al.* 2007a] a été utilisée pour reconstruire toutes les connexions possibles entre toutes les paires de ROIs (pour une description théorique de cette méthode voir l'annexe C). Les ROIs ont été projetées dans l'espace anatomique individuel de chaque sujet puis dans l'espace de diffusion en appliquant la transformation inverse de celle précédemment calculée. Les paramètres de tractographie des fibres étaient : 5 000 particules par voxel ; 0,5 mm de pas de propagation ; courbure maximale des fibres : 80°. Un indice de connectivité structurelle entre deux ROIs a alors été défini comme étant la proportion de

2. FMRIB Software Library, version 4.1 : www.fmrib.ox.ac.uk/fsl/

particules qui relie ces deux régions. Ceci a permis de construire une matrice de connectivité structurelle \mathbf{D} (\mathbf{D}_{ij} étant la valeur de l'indice de connectivité structurelle entre la région i et la région j), qui a finalement été symétrisée en moyennant les connexions directes et inverses pour chaque région.

4.3.3 Caractéristiques du modèle SAR

L'inférence sur le modèle SAR a été réalisée à l'échelle du groupe de sujets. Cela revient à calculer le produit des vraisemblances marginales de chaque sujet, données par l'équation (4.4). Pour plus de détails sur le modèle SAR et la procédure d'inférence, voir la section 4.2 ainsi que l'annexe E.

4.3.3.1 Sélection de modèles

Nous avons d'abord examiné le modèle SAR à partir des matrices structurelles des sujets par seuillage progressif des indices de connectivité structurelle. Pour étudier si l'indice de connectivité structurelle apporte de l'information sur les liens anatomiques sous-jacents, nous avons utilisé différentes variantes du modèle : utiliser la matrice de connectivité structurelle des sujets, la seuiller à différentes valeurs de connectivité structurelle, puis binariser ou non la matrice seuillée. La procédure d'inférence et, par conséquent, le calcul de la mesure de vraisemblance marginale (voir équation (4.4)), sont effectués pour chaque seuil et pour chaque variante (indices binarisés ou pas). Ceci permet de mesurer d'une part, si le seuillage des indices de connectivité structurelle a un impact sur la vraisemblance marginale du modèle et, d'autre part, si l'indice de connectivité structurelle tel qu'il a été défini représente une information pertinente d'un point de vue du transfert de l'information.

Variabilité individuelle des caractéristiques du modèle SAR Afin de quantifier la variabilité individuelle des caractéristiques du modèle SAR, trois variantes d'inférence ont été utilisées sur le groupe de sujets (voir la section E.2 de l'annexe E, pour plus de détails sur les variantes du modèle sur le groupe), en considérant :

- que l'ensemble des paramètres du modèle SAR (*i.e.* ω et Σ) sont spécifiques à chaque sujet, \mathcal{M}_1 :

$$\begin{aligned}
 p(\mathbf{y}|\mathcal{M}_1) &= (\mu_{\max} - \mu_{\min})^{-SR} \cdot \left[\ln \frac{\sigma_{\max}^2}{\sigma_{\min}^2} \right]^{-SR} \cdot \pi^{-\frac{S(N-1)R}{2}} \cdot N^{-\frac{S(N-2)R}{2}} \\
 &\quad \times \left[\Gamma \left(\frac{N-1}{2} \right) \right]^{SR} \cdot \prod_{s=1}^S k_s(\mathbf{D}_s),
 \end{aligned}$$

où S représente le nombre de sujets et $k_s(\mathbf{D}_s)$ est la fonction $k(\mathbf{D})$ pour le sujet s .

- que le paramètre d'autorégression, ω , est constant à travers les sujets, \mathcal{M}_2 :

$$\begin{aligned} p(\mathbf{y}|\mathcal{M}_2) &= (\mu_{\max} - \mu_{\min})^{-SR} \cdot \left[\ln \frac{\sigma_{\max}^2}{\sigma_{\min}^2} \right]^{-SR} \cdot \pi^{-\frac{S(N-1)R}{2}} \cdot N^{-\frac{S(N-2)R}{2}} \\ &\quad \times \left[\Gamma \left(\frac{N-1}{2} \right) \right]^{SR} \cdot \int_0^1 \prod_{s=1}^S |\mathbf{I} - \omega \mathbf{D}_s|^{N-1} \cdot \prod_{r=1}^R f_{sr}(\omega)^{-\frac{N-1}{2}} d\omega, \end{aligned}$$

où f_{sr} correspond à la fonction f_r pour le sujet s et la région r .

- ou encore que ω et Σ sont constants sur le groupe de sujets, \mathcal{M}_3 :

$$\begin{aligned} p(\mathbf{y}|\mathcal{M}_3) &= (\mu_{\max} - \mu_{\min})^{-SR} \cdot \left[\ln \frac{\sigma_{\max}^2}{\sigma_{\min}^2} \right]^{-SR} \cdot \pi^{-\frac{S(N-1)R}{2}} \cdot N^{\frac{SR(N-2)}{2}} \\ &\quad \times \left[\Gamma \left(\frac{S(N-1)}{2} \right) \right]^R \cdot \int_0^1 \prod_{s=1}^S |\mathbf{I} - \omega \mathbf{D}_s|^{N-1} \cdot \prod_{r=1}^R \left[\sum_{s=1}^S f_{sr}(\omega) \right]^{-\frac{S(N-1)}{2}} d\omega. \end{aligned}$$

Afin de mesurer le poids relatif de la structure anatomique dans la formation des dynamiques neuronales, les matrices de connectivité structurelle ont été dans un premier temps comparées à des réseaux synthétiques (aléatoires et réguliers), puis ces matrices ont été perturbées par la simulation d'attaques (ajout, suppression ou permutation de liens). Ces procédures permettent de mesurer si la matrice de connectivité structurelle sert de substrat optimal pour la fonction.

Simulation de réseaux synthétiques La vraisemblance marginale du modèle SAR issue des matrices de connectivité structurelle des sujets (à partir de la tractographie) a été comparée à la vraisemblance marginale du modèle issu de la simulation de graphes ayant les mêmes caractéristiques que les réseaux analysés (soit le même nombre de nœuds et de liens), notée $p(\mathbf{y}|\mathcal{M}_{simu})$. Des réseaux aléatoires et réguliers ont été simulés 5 000 fois par sujet, à l'aide de la boîte à outils « Brain Connectivity Toolbox »³, décrite en détail dans [Sporns *et al.* 2004]. Pour comparer les vraisemblances, nous avons calculé le logarithme du rapport des vraisemblances marginales entre les réseaux synthétiques et les matrices structurelles empiriques, comme suit,

$$\log \left[\frac{p(\mathbf{y}|\mathcal{M}_{simu})}{p(\mathbf{y}|\mathcal{M})} \right]. \quad (4.6)$$

Le logarithme du rapport des vraisemblances marginales permet d'avoir une lecture directe du poids relatif des vraisemblances marginales. En effet, une valeur positive

3. www.brain-connectivity-toolbox.net/

indique une vraisemblance plus importante pour les réseaux synthétiques et inversement, une valeur négative indique une prédominance des matrices structurelles des sujets.

Robustesse du modèle face aux attaques Pour évaluer la robustesse du réseau anatomique du cerveau face à des attaques de liens, nous avons adopté une approche similaire à celle décrite dans [Achard *et al.* 2006]. Les attaques du réseau ont été simulées de trois manières différentes :

- en choisissant un lien existant au hasard et en le supprimant (ainsi que la connexion symétrique) ;
- en sélectionnant un lien non existant au hasard et en y affectant une connexion de poids aléatoire ;
- en sélectionnant deux liens existants au hasard et en permutant leur poids.

Nous avons ensuite répété ce processus 5 000 fois pour chaque sujet. L'élimination progressive (ou l'ajout ou la permutation) de liens, à partir du réseau initial des sujets, a été réalisée de façon aléatoire. La vraisemblance marginale du modèle SAR a été calculée pour différents pourcentages d'attaques, *i.e.* le nombre de liens attaqués par rapport au nombre total de liens existants initialement (de 1% à 50% d'attaques), notée $p(\mathbf{y}|\mathcal{M}_{\text{attaque}})$. Comme pour les réseaux synthétiques, les courbes décrivant les variations de la vraisemblance marginale du modèle SAR en fonction du pourcentage d'attaques ont été calculées à partir du logarithme du rapport des vraisemblances marginales (voir l'équation (4.6)).

4.4 Résultats

Cinquante-deux paires de régions symétriques, réparties sur l'ensemble de la matière grise corticale et du cervelet, ont été définies entre tous les réseaux fonctionnels identifiés (figure 4.1).

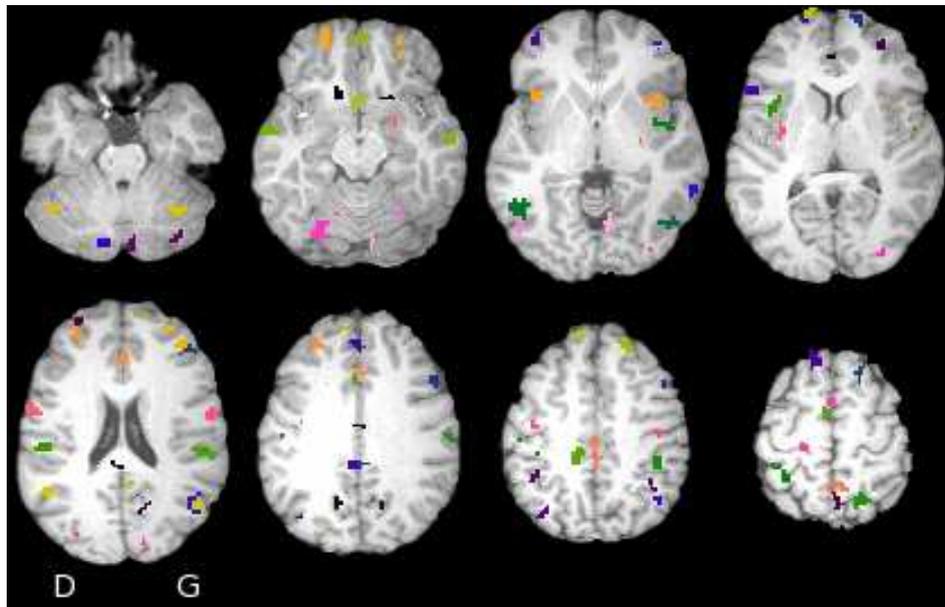


FIGURE 4.1 – Ensemble des régions d'intérêt du modèle SAR, identifiées par la méthode NEDICA et réparties sur l'ensemble du cortex et le cervelet (les ROIs sont superposées à des vues axiales du cerveau modèle du logiciel MRIcro, cnl.web.arizona.edu/mricro.htm).

Comme le montre la figure 4.2, la vraisemblance marginale du modèle SAR diminue avec le seuil sur les indices de connectivité structurelle. De plus, la vraisemblance marginale du modèle SAR est plus élevée lorsqu'on considère l'indice de connectivité structurelle (*i.e.* défini comme étant la proportion de fibres reliant deux régions) que lorsque l'on considère la version binaire de cet indice. En ce qui concerne la variabilité individuelle des paramètres, nous observons que la vraisemblance marginale du modèle SAR est de plus en plus élevée lorsqu'on considère les paramètres constants d'un sujet à l'autre. Puisque la vraisemblance marginale du modèle SAR est plus élevée lors de l'utilisation des indices de connectivité structurelle et en considérant les paramètres constants à travers les sujets, nous nous concentrons sur cette configuration pour des analyses ultérieures.

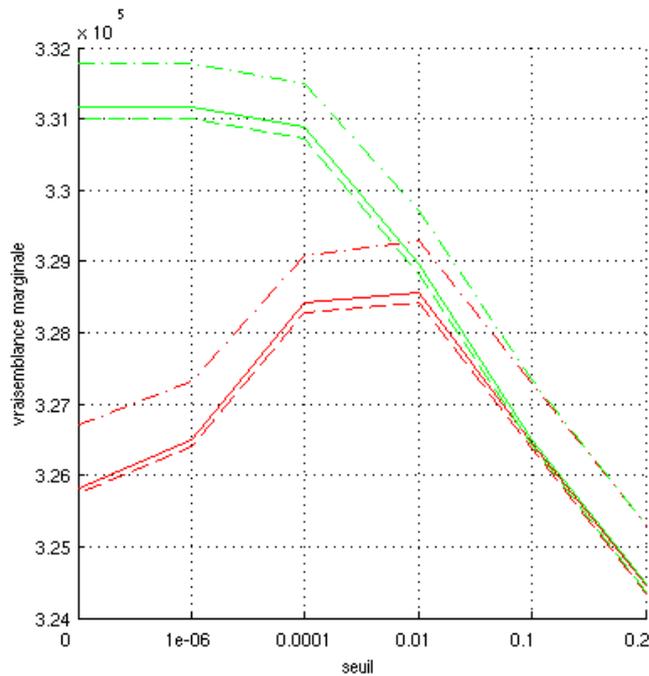


FIGURE 4.2 – **Modélisation bayésienne du modèle SAR dans le réseau cérébral.** Vraisemblance marginale issue de l'inférence sur le groupe de sujets, en utilisant soit la version seuillée de la matrice de connectivité structurale (en vert), soit la version seuillée et binarisée (en rouge). Trois configurations du modèle sont considérées, soit en considérant tous les paramètres indépendants à travers les sujets (en trait plein), soit en considérant le paramètre d'autorégression spatiale constant d'un sujet à l'autre (en pointillés), soit en considérant à la fois le paramètre d'autorégression spatiale ainsi que le bruit intrinsèque constants d'un sujet à l'autre (en pointillés alternés).

On observe que la vraisemblance marginale du modèle SAR à partir des matrices de connectivité structurale des sujets est plus élevée que les vraisemblances marginales des réseaux aléatoires et des réseaux réguliers (figure 4.3). De plus, la vraisemblance marginale du modèle SAR à partir des matrices de connectivité structurale des sujets est de manière globale (sur le groupe de sujets) plus élevée que les vraisemblances marginales des réseaux attaqués et ceci, quel que soit le pourcentage d'attaques et quel que soit le type d'attaques (figure 4.4). En outre, la vraisemblance marginale du modèle à partir des matrices attaquées chute de manière quasi exponentielle en fonction du pourcentage d'attaques. À noter que certaines vraisemblances issues des attaques sont légèrement plus élevées que la vraisemblance des données initiales, ceci pour moins d'un pour cent du nombre total de simulations.

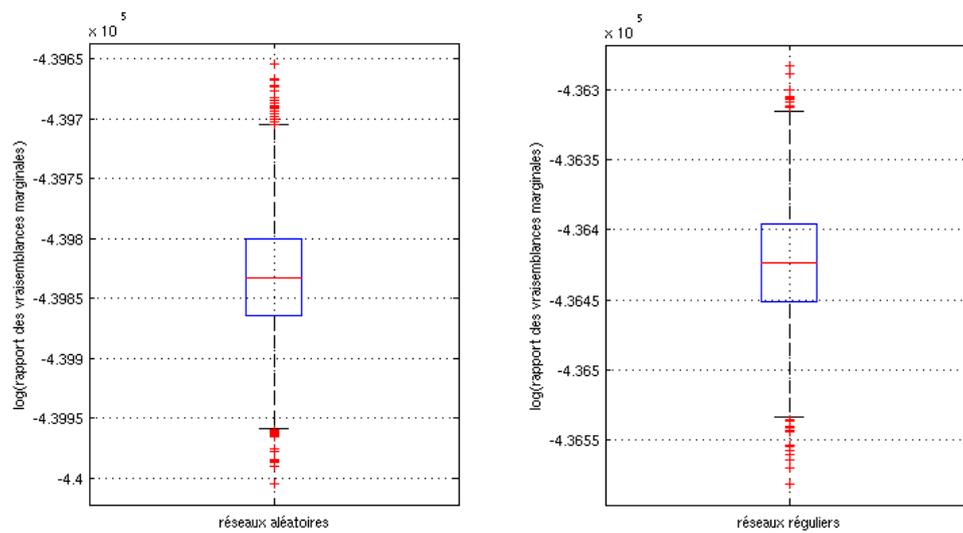


FIGURE 4.3 – **Comparaison des matrices structurales à des réseaux synthétiques.** Boîtes à moustaches du logarithme du rapport des vraisemblances marginales du modèle SAR, entre la vraisemblance marginale issue des matrices structurales des sujets et celles issues de réseaux synthétiques aléatoires (à gauche) et réguliers (à droite). Pour chaque boîte, les lignes horizontales marquent les quartiles, les moustaches s'étendent jusqu'aux données les plus extrêmes, et les valeurs aberrantes sont représentées par des signes plus.

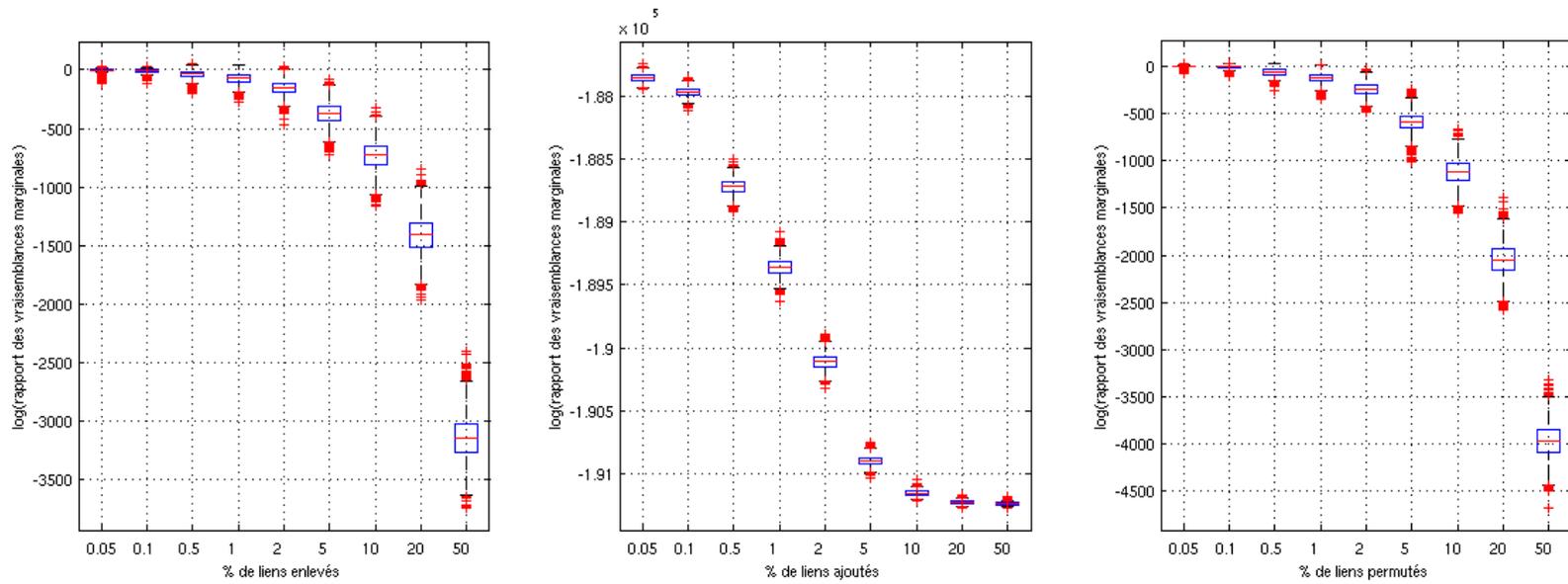


FIGURE 4.4 – **Robustesse des matrices structurales face aux attaques.** Boîte à moustaches du logarithme du rapport des vraisemblances marginales du modèle SAR, entre la vraisemblance marginale issue des matrices structurales des sujets et celles issues des matrices structurales attaquées, soit par suppression de liens (à gauche), soit par ajout de liens (au milieu), soit par permutation de liens (à droite). Le rapport des vraisemblances marginales est tracé en fonction de la proportion de liens attaqués.

4.5 Discussion

Dans cette étude, nous avons étudié la relation entre la structure et la fonction du réseau cérébral humain, par le biais du modèle SAR reliant l'IRMf et l'IRMd. Nous avons appliqué le modèle SAR en utilisant une modélisation bayésienne pour quantifier la quantité de signal fonctionnel expliquée par la structure anatomique. Les régions d'intérêt ont été définies en utilisant une analyse en composantes indépendantes spatiales et une classification hiérarchique sur des données d'IRMf à l'état de repos, et un signal fonctionnel représentatif pour chacune des régions a été calculé. L'indice de connectivité structurelle entre deux régions a été défini comme étant la proportion de fibres reliant ces régions. Par inférence bayésienne, on accède à la vraisemblance marginale du modèle SAR, puis des simulations ont été réalisées afin d'observer le poids relatif de la structure anatomique dans la formation des signaux fonctionnels.

Les résultats suggèrent que la structure anatomique du cerveau est organisée de façon optimale pour la formation de la dynamique fonctionnelle. De plus, les caractéristiques reliant la structure à la fonction sont constantes au travers des individus, avec un apport significatif de l'indice de connectivité structurelle d'un point de vue fonctionnel.

4.5.1 Mesure de connectivité structurelle

La mesure couramment utilisée pour définir une connexion structurelle, à partir d'algorithmes de tractographie, est la proportion de fibres qui relie deux régions données. Alternativement, de nombreux auteurs choisissent de construire leur réseau de connectivité structurelle en seuillant et binarisant cet indice de connectivité [Gong *et al.* 2009]. La définition de la connectivité structurelle est une question délicate [Sporns *et al.* 2005]. Ici, en utilisant le modèle SAR, nous avons observé que la mesure la plus appropriée pour expliquer le signal fonctionnel est la proportion de fibres reliant les régions plutôt qu'un indice (binaire) de présence ou d'absence de fibres.

4.5.2 Poids de la structure dans la fonction

La part de l'anatomie dans la fonction cérébrale reste une question ouverte. Une étude récente a montré que la présence de lésions anatomiques provoque des perturbations de la dynamique neuronale, aussi bien locales que distribuées sur des entités distantes des lésions [Alstott *et al.* 2009]. Dans [Achard *et al.* 2006], l'attaque de nœuds dans un réseau montre une certaine résistance du système (le réseau

cérébral), au vu des mesures de la théorie des graphes (voir le chapitre 3). Ici, on montre que la simulation de lésions, « d'attaques » (par la suppression de liens anatomiques) a tendance à faire chuter la vraisemblance marginale du modèle SAR par rapport à l'organisation structurelle initiale, et ceci d'autant plus que la proportion de liens supprimés augmente. Cette observation conforte l'idée que la structure sert de substrat optimisé pour la génération de la dynamique fonctionnelle cérébrale.

4.5.3 Limites méthodologiques

Le choix des régions d'intérêt est une étape critique lors de la construction d'un réseau (voir la section 3.5.1 pour plus de détails). Ici, nous avons décidé de définir les ROIs à partir de l'analyse en composantes indépendantes, cette démarche semble naturellement justifiée par les hypothèses sous-jacentes à la méthode d'ACIs, qui extrait un ensemble de régions distribuées spatialement, reflétant l'activité de base du cerveau. Ces hypothèses sont conformes à la définition d'une région anatomique. Néanmoins, pour vérifier la validité de ces résultats, nous avons appliqué la procédure de sélection et de comparaison de modèles (voir la section 4.3.3) à une autre parcellisation corticale générée à partir de méthodes implémentées dans le logiciel FreeSurfer⁴ [Fischl *et al.* 2004]. Les conclusions sont semblables quel que soit le schéma de parcellisation. Une autre limite de cette étude concerne le choix du modèle génératif de données. En effet, le modèle SAR est un modèle linéaire, simple, pouvant éventuellement présenter un manque de complexité au regard du fonctionnement cérébral. Ainsi, une extension possible de cette étude serait de remplacer le modèle SAR par un modèle plus complexe, tel qu'un modèle autorégressif conditionnel (CAR, « Conditional AutoRegressive model ») ou à moyenne mobile (ARMA, « AutoRegressive Moving Average ») [Droesbeke *et al.* 2006], voir de coupler ces modèles spatiaux à large échelle avec un modèle de l'activité des différentes populations de neurones localement, tel qu'un modèle de masse neurale [Deco *et al.* 2008]. Puis, d'inférer les distributions *a posteriori* des paramètres de ces modèles pour aboutir à la mesure de vraisemblance marginale [Breakspear *et al.* 2010]. On pourrait également penser à une étude regroupant un ensemble de modèles biologiquement plausibles, au vu du fonctionnement cérébral, et à sélectionner le modèle décrivant le mieux la dynamique neuronale⁵.

4. surfer.nmr.mgh.harvard.edu

5. À noter qu'une telle procédure est d'une extrême complexité, au reflet de son ambition...C'est ce qu'essaie de faire le modèle DCM, pour « Dynamic Causal Modeling » [Friston *et al.* 1993].

4.6 Conclusion

Les résultats confirment l'existence d'une relation entre les processus fonctionnels du cerveau et la structure sous-jacente, telle que décrite par le modèle spatial autorégressif. Le signal fonctionnel au sein de chaque région est en partie expliqué par des interactions fonctionnelles avec toutes les autres régions, par l'intermédiaire de projections anatomiques. Les principales conclusions de notre étude sont : (1) l'indice de connectivité structurelle tel que défini par la proportion de fibres reliant les régions est lié à la connectivité fonctionnelle; (2) les caractéristiques de la relation entre la structure et la fonction sont stables entre les sujets; (3) la matrice de connectivité structurelle semble prédire de façon optimale la fonction. De telles conclusions sont en accord avec la littérature, ce qui suggère que les signaux fonctionnels sont au moins en partie le reflet de l'anatomie.

La mise en relation, mathématiquement, de la structure et de la fonction représente le but ultime en neurosciences, permettant la maîtrise complète du fonctionnement cérébral. De nombreuses études ont fait l'hypothèse de l'importance de la structure dans la fonction cérébrale. Cette hypothèse semble être évidente de nos jours et cette étude le confirme. Cependant, on peut se demander si cette structure est un substrat essentiel régulant la performance des fonctions cérébrales, telles que les émotions et les tâches cognitives. Dans le chapitre suivant, nous allons voir s'il est possible de corrélérer la fonction cérébrale, d'un point de vue neurocomportemental, à l'intégrité anatomique de la structure, en présence de traumatisme crânien.

Association entre lésions axonales diffuses et déficits comportementaux : pronostic fonctionnel dans le traumatisme crânien léger

« *Time to end the silence.* »

The Lancet Neurology, Volume 9, Issue 4, Page 331, 2010.

Sommaire

5.1	Contexte clinique	100
5.1.1	Traumatisme crânien léger	100
5.1.2	Syndrome post-commotionnel et lésions axonales	101
5.2	Matériels et méthodes	104
5.2.1	Les participants	104
5.2.2	Procédure	106
5.2.3	Protocole d'IRM	109
5.2.4	Analyse statistique	109
5.3	Résultats	113
5.3.1	Tests cliniques	113
5.3.2	Imagerie (micro)structurale	115
5.3.3	Valeur prédictive des biomarqueurs	118
5.4	Discussion	121
5.4.1	Résultats cliniques	121
5.4.2	Lésions de la substance grise	122
5.4.3	Lésions de la substance blanche	122
5.4.4	Limites méthodologiques	124
5.5	Conclusion	125

La relation structure-fonction semble évidente vue sous les deux principes fondamentaux du fonctionnement cérébral : la *ségrégation* et l'*intégration* (voir les chapitres 2, 3 et 4). À présent, nous allons aborder cette question sous le dernier aspect, celui de la notion d'*intégrité*.

Dans ce chapitre, nous étudions les éventuels déficits structurels, *i.e.* la perte d'intégrité, liés à des troubles neurocomportementaux (fonctionnels), dans le cadre du traumatisme crânien et plus particulièrement du traumatisme crânien léger. Les patients traumatisés sont classés suivant une évaluation neuropsychologique de leur qualité de vie. Puis, à l'aide de l'imagerie de diffusion, on mesure l'intégrité de l'architecture anatomique (dans une phase subaiguë) que l'on compare ensuite au classement. Enfin, on étudie la possibilité de classer de manière automatique les patients traumatisés à partir uniquement des données d'imagerie. Tout ceci a pour but d'obtenir des biomarqueurs prédictifs de troubles neurocomportementaux, dits de mauvais pronostic fonctionnel.

5.1 Contexte clinique

5.1.1 Traumatisme crânien léger

Environ 57 millions de personnes souffrent de traumatisme crânien dans le monde entier. Le traumatisme crânien léger (TCL), qui représente environ 80% de tous les types de traumatisme crânien [Langlois *et al.* 2006], peut induire à long terme des troubles fonctionnels [Binder 1986, Bohnen & Jolles 1992, Mittenberg & Strauman 2000, Ponsford *et al.* 2000, Carroll *et al.* 2004, Iverson 2005]. Pour ces raisons, le TCL est considéré comme un problème de santé publique [Ragnarsson 2002].

Après un TCL, les patients peuvent présenter un syndrome post-commotionnel (SPC). Le syndrome post-commotionnel ou syndrome subjectif est un ensemble de symptômes qui peuvent apparaître suite à un traumatisme crânien, généralement accompagné d'une perte de connaissance. Ces symptômes, caractérisés par la survenue de plaintes comportementales, cognitives et somatiques [Rimel *et al.* 1981], peuvent apparaître dans la semaine, mais aussi plusieurs mois après le traumatisme crânien. Les plaintes sont relativement nombreuses et souvent stéréotypées. Ces symptômes disparaissent généralement dans les jours, semaines ou mois qui suivent [Dikmen *et al.* 1986, Hugenholtz *et al.* 1988, Stuss *et al.* 1989, Bohnen & Jolles 1992, van der Naalt *et al.* 1999, Carroll *et al.* 2004]. On considère

généralement que des facteurs tant physiologiques que psychologiques interviennent dans le développement du syndrome post-commotionnel.

Dans de rares cas, les symptômes peuvent persister plus longtemps, de l'ordre de 18 mois à 2 ans. Lorsque les symptômes persistent au-delà de trois mois, le syndrome est appelé SPC persistant [Stålnacke *et al.* 2005, Begaz *et al.* 2006, Willer & Leddy 2006]. Environ 15% des patients présentent un SPC persistant caractérisé par la persistance ou l'aggravation des plaintes [Rutherford 1977, Binder 1986, Dikmen *et al.* 1986, Bohnen & Jolles 1992, Binder *et al.* 1997, Mittenberg & Strauman 2000, Ponsford *et al.* 2000, Wood 2004, Iverson 2005]. Dans certains cas, les troubles neurocomportementaux peuvent persister pendant plusieurs années [Binder 1986, Bohnen & Jolles 1992, Binder *et al.* 1997]. Le SPC persistant est souvent mal reconnu, conduisant à un déficit de soins appropriés même si cette condition peut avoir de graves répercussions sociales et professionnelles [Drake *et al.* 2001, Elgmark *et al.* 2007]. Les troubles neurologiques qui sont associés au SPC persistant incluent des troubles de la mémoire de travail, des fonctions exécutives, de l'attention, de la coordination et de la planification de tâches, ainsi qu'une réduction de la vitesse de traitement des processus mentaux [Stablum *et al.* 1996, Belanger *et al.* 2005, Chan 2005, Stulemeijer *et al.* 2005, Vanderploeg *et al.* 2005, Lundin *et al.* 2006].

5.1.2 Syndrome post-commotionnel et lésions axonales

Les lésions cérébrales associées au SPC persistant ne sont pas bien caractérisées. Le SPC persistant peut être la conséquence directe du traumatisme cérébral ou peut résulter de lésions axonales diffuses (LAD, pour « Diffuse Axonal Injuries ») dans les faisceaux de fibres de la matière blanche [Tagliaferri *et al.* 2006]. Les lésions axonales diffuses, sont les plus graves des lésions parenchymateuses. Elles peuvent être secondaires à l'impact traumatique ou bien issues d'une ischémie, et proviennent du fait que les mouvements du cerveau contre la boîte crânienne lors du traumatisme provoquent un étirement et des distorsions des axones plutôt que leur rupture [Gennareli & Graham 1998, Smith *et al.* 2003] (figure 5.1). Les LAD se caractérisent par la constitution de lésions multiples affectant l'ensemble de l'encéphale, concentrées sur l'interface entre milieux de cohésions différentes, c'est-à-dire surtout au niveau de la jonction entre la substance blanche et le cortex ou les noyaux gris, au niveau aussi du mésencéphale, et au niveau du corps calleux, là où ses fibres pénètrent dans les hémisphères.

Les LAD ont été mises en évidence dans des études anatomo-pathologiques, *i.e.* sur « tranches » *post-mortem*, ainsi qu'en neuroimagerie [Blumbers *et al.* 1994, Goodman 1994, Mittl *et al.* 1994, Aihara *et al.* 1995, Blumbers *et al.* 1995, Gennarelli 1996, Inglese *et al.* 2005]. L'imagerie anatomique conventionnelle (images pondérées en T_1) n'a pas contribué à la compréhension du SPC persistant, puisqu'elle ne montre aucune anomalie cérébrale et ne permet pas de détecter les LAD [Adams *et al.* 1982, Adams *et al.* 1991, Medana & Esiri 2003, Fork *et al.* 2005, Parizel *et al.* 2005, Nakayama *et al.* 2006, Scheid *et al.* 2006, Bazarian *et al.* 2007] (figure 5.2).

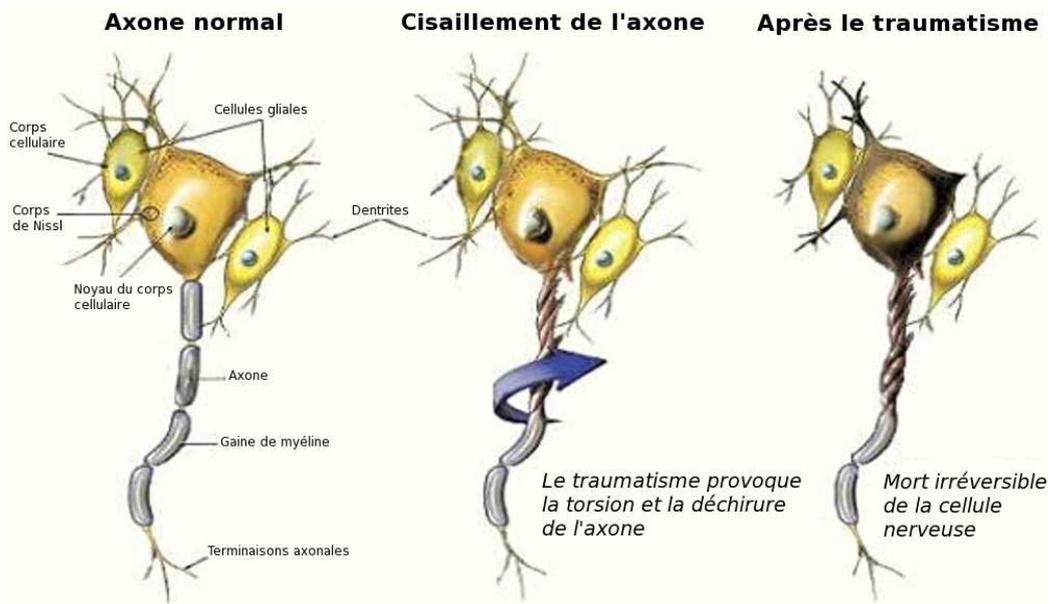


FIGURE 5.1 – Illustration d'une lésion axonale diffuse. Figure adaptée de www.tbilawyers.com.

L'imagerie de diffusion, qui décrit la diffusion de l'eau dans les tissus biologiques, fournit des informations sur la matière blanche du cerveau et est donc un outil prometteur pour étudier les LAD [Arfanakis *et al.* 2002, Ptak *et al.* 2003, Huisman *et al.* 2004, Inglese *et al.* 2005, Parizel *et al.* 2005, Nakayama *et al.* 2006, Kraus *et al.* 2007, Rutgers *et al.* 2008b]. L'IRMd fournit des marqueurs quantitatifs des lésions de la substance blanche et une description complète de la diffusion de l'eau (voir la section A.3 de l'annexe A). Les scalaires extraits à partir du modèle tensoriel, comme la fraction d'anisotropie (FA), la diffusivité moyenne (DM), ou encore la diffusivité directionnelle (axiale et radiale), décrivent l'architecture de la microstructure et l'intégrité des fibres de la matière blanche [Pierpaoli & Basser 1996].

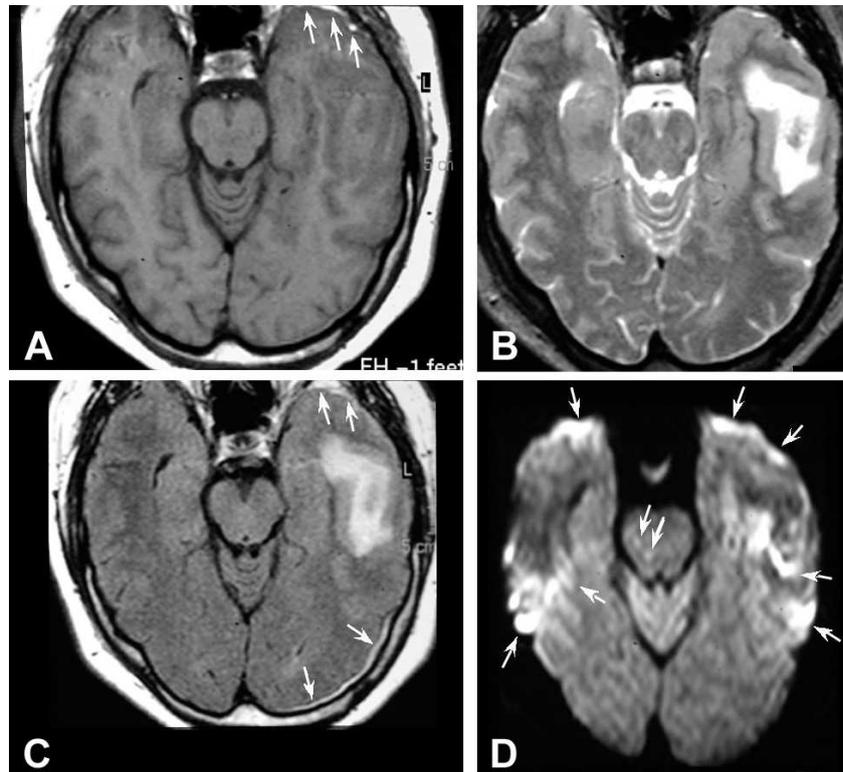


FIGURE 5.2 – **IRM d'une contusion cérébrale**, à deux jours d'un traumatisme. (A) Image pondérée en T_1 montrant une oblitération de la corne temporale gauche due à une hémorragie sous-durale (flèches). (B) Images pondérée en T_2 et (C) FLAIR (« Fluid-Attenuated Inversion Recovery ») montrant un hypersignal entourant le sang dans le lobe temporal gauche. L'image FLAIR montre l'hémorragie sous-durale dans le cortex temporal antérieur gauche et une extension postérieure plus clairement (flèche). (D) Image d'IRMd ($b = 0$) montrant des zones de diffusion restreinte dans le lobe temporal gauche et deux petites zones anormales dans le mésencéphale droit (flèches). Les régions hyperintenses bilatérales, frontales antérieures et temporales, représentent des artéfacts (flèches). *Source emedicine.medscape.com/article/337782-imaging.*

Ces mesures ont été associées à l'étendue des dommages engendrés par un traumatisme crânien [Ptak *et al.* 2003, Song *et al.* 2003, Inglese *et al.* 2005, Le *et al.* 2005, Xu *et al.* 2007] ainsi que par un TCL [Arfanakis *et al.* 2002, Inglese *et al.* 2005, Niogi *et al.* 2008b, Rutgers *et al.* 2008b].

L'IRMd permet également la reconstruction de faisceaux de fibres blanches en trois dimensions (3D) à partir d'algorithmes de tractographie [Basser *et al.* 2000, Mori & Zhang 2006], avec quelques applications récentes dans les traumatismes crâniens [Le *et al.* 2005, Wang *et al.* 2008a]. Les résultats de ces études restent controversés, sans résultats communs, probablement en raison de la variété des dommages

et de leur évolution avec le temps [Arfanakis *et al.* 2002, Le *et al.* 2005]. En outre, les études ont été réalisées principalement en utilisant des approches par région d'intérêt, ce qui implique une localisation *a priori* des lésions liées au TCL. De plus, il est difficile de savoir si les zones de diminution de FA chez un sujet atteint d'un TCL correspondent à un étirement, une distorsion ou à une désorganisation des fibres, voire à une dégénérescence wallérienne¹.

Dans la présente étude, publiée dans la revue *Human Brain Mapping* [Messé *et al.* 2010a], nous avons examiné si l'IRM à l'aide de l'IRMd pouvait détecter des lésions qui sont associées au SPC persistant chez les patients TCL, et ceci dans la phase subaiguë du traumatisme. Les modifications structurales et microstructurales du cerveau ont été évaluées en utilisant l'imagerie anatomique et de diffusion, et ont été comparées avec les résultats de tests cliniques et neuropsychologiques. Nous avons testé l'hypothèse que les patients avec un TCL et un SPC persistant présentaient des lésions cérébrales de la substance blanche, qui pouvaient être détectées au stade subaigu avec l'IRMd, et qui concernaient une variété de faisceaux de fibres associés à des processus cognitifs, comportementaux et somatiques.

5.2 Matériels et méthodes

5.2.1 Les participants

Cette étude était prospective, multi-centrique, ouverte et longitudinale². Les sujets ont été recrutés dans les services d'urgences de trois hôpitaux : le groupement hospitalier universitaire sud du Kremlin-Bicêtre, le centre hospitalier universitaire de Nantes et le centre hospitalier régional universitaire Roger Salengro de Lille. Un total de 55 patients atteints de TCL ont participé à l'étude (tranche d'âge : 18-65 ans). L'étude a été approuvée par un comité d'éthique et un consentement éclairé a été obtenu pour tous les sujets. Les critères d'inclusion des TCL ont été définis selon le Comité TCL du « Head Injury Interdisciplinary Special Interest Group of the American Congress of Rehabilitation Medicine » [Kay *et al.* 1993].

1. Lorsqu'une fibre nerveuse est sectionnée ou écrasée, la partie distale à la lésion (c'est-à-dire la portion de l'axone séparée du corps cellulaire contenant le noyau) va dégénérer selon un processus appelé dégénérescence wallérienne.

2. Cette étude a été initiée par l'Institut pour la recherche sur la moelle épinière et l'encéphale (IRME) et soutenue par une subvention de la garantie mutuelle des fonctionnaires (GMF).

Un TCL induit par la perturbation physiologique des fonctions cérébrales se manifeste par au moins un des signes suivants :

- score sur l'échelle de Glasgow (GCS pour « Glasgow Coma Scale »)³ compris entre 13 et 15,
- perte de conscience de moins de 30 minutes ;
- et/ou amnésie post-traumatique de moins de 24 heures ;
- et/ou toute altération de l'état mental au moment de la blessure (confusion, désorientation...);
- et/ou déficit neurologique focal, éventuellement transitoire.

En outre, les critères de non inclusion des TCL ont été définis comme suit :

- antécédents d'alcoolisme chronique ou toxicomanie ;
- antécédent de traumatisme crânien ;
- présence de contre-indications à l'IRM ;
- intubation et/ou présence d'une fracture du crâne et/ou administration de sédatifs à l'arrivée aux urgences ;
- traumatisme médullaire ;
- signes neurologiques ou d'incapacités multiples (y compris au moins une blessure mortelle associée) ;
- traumatisme crânien après autolyse ;
- patients souffrant de troubles psychiatriques ou psychologiques pouvant nuire à leur surveillance et/ou leur évaluation ;
- prise de médicaments psychotropes au moment du traumatisme crânien ;
- historique d'hospitalisation en particulier en psychiatrie et/ou d'arrêt de travail pour des raisons psychologiques ;
- déficits neurologiques pré-existants.

Les critères d'exclusion étaient la présence d'un syndrome dépressif majeur selon les critères du DSM-IV-TR [Association 1994], ou le fait que le patient ne participe pas pleinement à la procédure (voir section 5.2.2). Sur les 55 patients examinés, 3 ont été exclus pour syndrome dépressif majeur et 29 n'ont pas participé à la phase tardive de l'étude, ce qui donne un total de 23 patients qui ont rempli tous les

3. L'échelle de Glasgow, ou score de Glasgow, est un indicateur de l'état de conscience. Dans un contexte d'urgence, elle permet au médecin de choisir une stratégie dans l'optique du maintien des fonctions vitales. Cette échelle fut développée par G. Teasdale et B. Jennett à l'Institut de Neurologie de Glasgow (Écosse) en 1974 pour les traumatismes crâniens [Teasdale & Jennett 1974].

TABLEAU 5.1 – Caractéristiques cliniques des témoins et des patients TCL.

	<i>Témoins</i>	<i>Patients BP</i>	<i>Patients MP</i>
Effectifs	23	11	12
Sujets par site ♦	5/12/6	2/4/6	2/5/4
Age, moyenne (écart-type) ▲	30,0 (8,4)	27,8 (8,5)	31,3 (8,4)
Sexe ratio (F/H)	11/12	3/8	5/7
NSC, moyenne (écart type) ▼	–	3,4 (1,3)	4,0 (1,2)
Origine du traumatisme			
AVM			
<i>Voiture</i>	–	1	2
<i>Moto</i>	–	2	1
<i>Vélo</i>	–	0	1
<i>Piéton</i>	–	1	3
Chute	–	6	3
Agression	–	1	2

Abréviations : AVM, accident avec véhicule motorisé ; BP, bon pronostic ; F, femme ; H, homme ; MP, mauvais pronostic ; NSC, niveau socio-culturel.

♦ Nombre de sujets examinés dans les trois sites. ▲ Exprimé en nombre d'années. ▼ Indice calculé à partir du nombre d'années d'éducation après le baccalauréat.

critères d'inclusion et ont finalement été retenus (hommes/femmes : 15/8 ; moyenne d'âge \pm écart type : $30,6 \pm 8,6$ ans). Les TCL ont été principalement causés par des accidents automobiles, des chutes diverses et des agressions.

Vingt-trois volontaires sains sans antécédents connus ou preuves (par IRM) de pathologie du système nerveux central, et ne présentant aucun critère de non inclusion et d'exclusion, ont également participé à l'étude (hommes/femmes : 12/11, âge $30,0 \pm 8,4$ ans) (tableau 5.1).

5.2.2 Procédure

Tous les patients ont subi une session d'IRM et des tests cliniques entre 7 et 28 jours (J15, phase subaiguë, $17,2 \pm 7,2$ jours) et 3 à 4 mois (M3, phase tardive) après le traumatisme. Les volontaires ont eu une seule session d'IRM. Le SPC apparaît en moyenne 4 semaines après le TCL, et n'a pas été associé à des troubles neurologiques [Gillum & Bosworth 2002]. Le SPC persistant a été évalué par un questionnaire de plaintes adapté [Gillum & Bosworth 2002]. Le questionnaire a été réalisé à M3 après le traumatisme et comprenait l'évaluation de trois catégories de symptômes (tableau

TABLEAU 5.2 – Description du questionnaire de plaintes.

Troubles comportementaux et émotionnels	Irritabilité, anxiété Perte d'initiative et de motivation Réduction de l'activité spontanée Augmentation des périodes d'inactivité Perte de contrôle Dépression
Troubles cognitifs subjectifs	Lenteur Oublis, pertes de mémoire Faible concentration Difficultés pour réaliser deux tâches simultanément Difficultés pour réaliser deux tâches consécutives
Plaintes somatiques	Céphalées Vertiges Sensibilité au bruit Troubles de sommeil Fatigue

5.2) : les troubles comportementaux et émotionnels (irritabilité, anxiété, dépression, et fragilité émotionnelle), les plaintes subjectives des troubles cognitifs (concentration, mémoire, vitesse de traitement et attention) et la plainte somatique (céphalées, fatigue, étourdissements, intolérance au bruit). Le SPC persistant a été défini par la présence d'au moins une plainte dans chacun des trois domaines du questionnaire. Les patients ont été divisés en deux groupes de mauvais ou bon pronostic fonctionnel suivant la présence ou l'absence de SPC persistant. Les patients sans SPC persistant ont été considérés comme ayant un bon pronostic fonctionnel (BP) alors que les patients avec SPC persistant ont été considérés comme ayant un mauvais pronostic fonctionnel (MP).

Des tests psychologiques et neuropsychologiques ont été utilisés pour évaluer les troubles émotionnels, cognitifs et somatiques. Ces tests ont été extraits d'articles déjà publiés chez des patients atteints de TCL. Les tests neuropsychologiques ont été administrés pour évaluer la mémoire à court terme et de travail, la flexibilité réactive, le contrôle inhibiteur et l'attention. Cette évaluation comprenait les épreuves suivantes :

- Empans directs et indirects de la Wechsler Memory Scale[®]-Third edition (WMS[®]-III), ce test présente verbalement une série de chiffres (au rythme d'un par seconde) que le sujet doit répéter dans l'ordre de présentation (em-

pans directs) ou bien dans l'ordre inverse (empans indirects) [Wechsler 1997].

- Séquence B du Trail Making Test (TMT B), elle consiste à connecter une série de points alternés entre des chiffres et des lettres (1-A-2-B...), sur une feuille de papier. Le Trail Making Test est un test neuropsychologique de l'attention visuelle et de la commutation de tâches [Gaudino *et al.* 1995].
- Séquence nombre/lettre du WMS©-III, demande au sujet de répéter une série de lettres et de chiffres, par exemple G-4-B-0-Z... , en rangeant les chiffres par ordre croissant et les lettres par ordre alphabétique.
- Test de Stroop : en psychologie, l'effet Stroop désigne l'interférence observée entre une tâche principale et un processus cognitif interférent. Il fut découvert en 1935 par John Ridley Stroop [Stroop 1935] lors de l'expérience suivante : les sujets devaient identifier la couleur d'un mot (tâche principale) sans lire le mot lui-même.
- Fluence verbale (avec des animaux et des phonèmes commençant par la lettre « m »), mesurant le nombre de mots que le sujet a la capacité de prononcer en un temps déterminé. Plus le nombre de mots est élevé meilleure est la fluence verbale et inversement.
- Double tâche de Baddeley [Baddeley 1986], qui consiste en une tâche primaire de mémorisation d'informations et une tâche secondaire de traitement. La gestion simultanée de ces tâches duales exige un traitement attentionnel important.

Les états émotionnels ont été évalués par des tests psychologiques et psychopathologiques :

- un test de qualité de vie (QV)⁴ ;
- et l'échelle hospitalière d'anxiété et de dépression (HAD).

Le domaine somatique a été évalué en utilisant l'échelle visuelle analogique (EVA)⁵ mesurant la douleur pour les céphalées et les douleurs autres [Scott & Huskisson 1979].

4. L'organisation mondiale de la santé (OMS) définit en 1994 la qualité de la vie comme « la perception qu'a un individu de sa place dans l'existence, dans le contexte de la culture et du système de valeurs dans lesquels il vit, en relation avec ses objectifs, ses attentes, ses normes et ses inquiétudes. Il s'agit d'un large champ conceptuel, englobant de manière complexe la santé physique de la personne, son état psychologique, son niveau d'indépendance, ses relations sociales, ses croyances personnelles et sa relation avec les spécificités de son environnement ». La globalité de l'approche proposée est un frein à l'élaboration d'une définition consensuelle. La QV est ainsi synonyme de bien-être, santé perceptuelle et satisfaction de vie, selon l'approche qui s'y intéresse.

5. C'est une échelle d'auto-évaluation. Elle est sensible, reproductible, fiable et validée aussi bien dans les situations de douleur aiguë que de douleur chronique.

5.2.3 Protocole d'IRM

Le protocole d'IRM a consisté en une acquisition axiale 3D pondérée en T_1 (FoV $240 \times 240 \text{ mm}^2$, 66 coupes jointives, TR/TE = 11/3,8 ms ; angle de bascule de 30° ; matrice 256×256 ; taille du voxel $0,94 \times 0,94 \times 1 \text{ mm}^3$), une acquisition axiale « FLuid-Attenuated Inversion Recovery » (FLAIR) (FoV $181 \times 210 \text{ mm}^2$, 20 coupes de 2 mm ; TR/TE/temps d'inversion = 8 800/129/2 500 ms ; matrice 320×276 ; taille du voxel $0,66 \times 0,66 \times 5 \text{ mm}^3$), une acquisition axiale pondérée en T_2^* en écho de gradient (FoV $190 \times 200 \text{ mm}^2$, 20 coupes de 1,5 mm ; TR/TE, 830/33 ms ; matrice 512×448 , taille du voxel $0,39 \times 0,39 \times 5 \text{ mm}^3$) et une acquisition axiale écho-planaire de diffusion (FoV $240 \times 240 \text{ mm}^2$, 32 coupes de 4 mm d'épaisseur ; TR/TE = 5 300/110 ms ; matrice 128×128 ; taille du voxel $1,875 \times 1,875 \times 4 \text{ mm}^3$; 3 moyennages ; 26 gradients de diffusion orientés et non colinéaires ; $b = 1\,000 \text{ s.mm}^{-2}$; une image sans pondération en diffusion ($b = 0 \text{ s.mm}^{-2}$) a également été acquise). Les images ont été réalisées en utilisant des machines de 1,5 T dans chacun des trois hôpitaux. Aucune différence statistique n'a été trouvée dans la proportion de témoins et de patients examinés dans chaque hôpital ($\chi^2 = 2,0$; $p = 0,73$) (tableau 5.1).

5.2.4 Analyse statistique

5.2.4.1 Scores cliniques

Des tests statistiques paramétriques ont été utilisés pour l'étude des scores cliniques. Des scores z ont été calculés pour chaque score entre les deux groupes (BP et MP) et pour les deux évaluations (J15 et M3).

5.2.4.2 Prétraitements des images

Tout d'abord, le cerveau a été extrait des images structurales 3D pondérées en T_1 en utilisant l'outil d'extraction du cerveau (BET) [Smith 2002], qui fait partie de la bibliothèque logicielle du FMRIB (FSL 4.1, www.fmrib.ox.ac.uk/fsl/) [Smith *et al.* 2004]. Pour tenir compte du biais éventuel induit par la nature multi-centrique de l'étude, les histogrammes des images ont été normalisés avec un algorithme de correspondance d'histogrammes, qui est une généralisation de l'égalisation d'histogramme [Li *et al.* 2010]. La correspondance d'histogrammes réduit les effets multi-centriques en renforçant le contraste des images et, par conséquent, améliore les étapes de segmentation des tissus.

Les images microstructurelles (IRMd) ont été corrigées pour les distorsions liées aux courants de Foucault et aux mouvements de la tête à l'aide d'un recalage linéaire, qui repose sur la maximisation de l'information mutuelle [Mangin *et al.* 2001]. Puis des masques ont été extraits du cerveau de chaque sujet en quatre étapes :

- seuillage de l'image non pondérée en diffusion ;
- érosion de l'image seuillée ;
- puis sélection de la plus grande composante connexe ;
- et enfin dilatation de cette composante.

Les intensités des voxels des images d'IRMd ont ensuite été utilisées pour obtenir les six éléments du tenseur symétrique de diffusion en utilisant une approche par moindres carrés, suivie d'un filtrage médian afin de supprimer certains tenseurs mal conditionnés. Les tenseurs de diffusion de chaque voxel ont été diagonalisés pour obtenir les valeurs propres et vecteurs propres correspondants, ainsi que les différentes métriques de diffusion (la FA, la DM et la diffusivité axiale et radiale). Les prétraitements des images d'IRMd ont été réalisés en utilisant le logiciel BrainVISA (<http://brainvisa.info>) et l'OdysseeToolbox [Lenglet *et al.* 2009].

5.2.4.3 Morphométrie voxélique

Images structurales Les données structurales ont été analysées par morphométrie à l'échelle voxélique (VBM pour « Voxel-Based Morphometry ») [Ashburner & Friston 2000, Good *et al.* 2001] qui fait partie du logiciel FSL [Smith *et al.* 2004] (figure 5.3). Tout d'abord, la segmentation des tissus a été réalisée en utilisant la méthode FAST (pour « FMRIB's Automated Segmentation Tool ») [Zhang *et al.* 2001] à partir des images de cerveau extraites. Les cartes du volume partiel de matière grise résultantes ont été alignées dans l'espace stéréotaxique du MNI (MNI152) en utilisant un recalage non linéaire (IRTK, « Image Registration ToolKit », www.doc.ic.ac.uk/~dr/logiciel) [Rueckert *et al.* 1999]. Les cartes recalées de volume partiel ont été ensuite modulées (afin de corriger l'expansion ou la contraction locale) en les divisant par le jacobien du champ de déformation. Les images ont ensuite été lissées avec un noyau gaussien isotrope d'écart-type 4 mm (FWHM \approx 7 mm). Enfin, un modèle linéaire général (GLM, pour « General Linear Model ») couplé à un test non paramétrique de permutation a été utilisé pour former des régions statistiques avec la méthode de seuillage TFCE (« Threshold-Free Cluster Enhancement ») [Smith & Nichols 2009], d'une significativité $p < 0,05$, corrigé pour les comparaisons multiples.

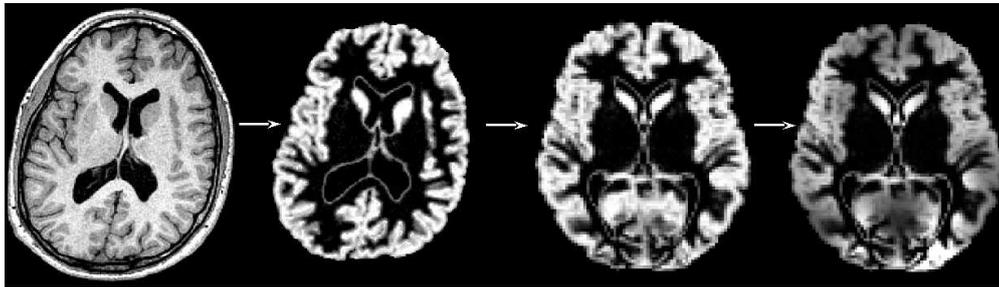


FIGURE 5.3 – Principales étapes de la VBM. De gauche à droite : image originale pondérée en T_1 , image du volume partiel de matière grise résultant de la segmentation en tissus, image du volume partiel de matière grise alignée dans l'espace standard, et enfin modulation par le jacobien du champ de déformation de l'image recalée. Source www.fmrib.ox.ac.uk/fsl.

Images microstructurelles La méthode de statistiques spatiales basées sur les faisceaux (ou TBSS, pour « Tract-Based Spatial Statistics ») [Smith *et al.* 2006] de FSL a été utilisée pour effectuer une analyse du squelette de FA de la matière blanche. Les cartes de FA de chaque sujet ont été recalées dans l'espace standard du MNI en utilisant IRTK [Rueckert *et al.* 1999] et le modèle FMRIB58_FA⁶, disponible dans le logiciel FSL. Les images ont été échantillonnées à $2 \times 2 \times 2 \text{ mm}^3$ en raison de la faible résolution des données natives d'IRMd ($2 \times 2 \times 4 \text{ mm}^3$). Après le recalage des images, les cartes de FA ont été moyennées pour produire une image moyenne du groupe de sujets. Un algorithme de squelettisation a été appliqué à la carte moyenne pour définir les lignes de maxima des valeurs de FA, supposées correspondre aux centres des faisceaux de la substance blanche. Les valeurs de FA pour chaque sujet ont ensuite été projetées sur ce squelette modèle. Une analyse voxelique a été réalisée uniquement sur les données projetées sur le squelette, en utilisant un GLM et un test non paramétrique comme pour les images structurelles (figure 5.4). Pour la DM et les cartes de diffusivité axiale et radiale, les valeurs de chaque sujet ont été projetées sur le squelette obtenu précédemment pour la FA et les statistiques ont été réalisées uniquement sur les données projetées.

Les sites d'acquisition ont été inclus en tant que variables confondantes dans le GLM pour réduire la variabilité multi-centrique. Les régions statistiques ont été testées pour une significativité $p < 0,05$, corrigé pour les comparaisons multiples (TFCE).

6. Le modèle FMRIB58_FA est une image moyenne dans l'espace du MNI, à haute résolution, *i.e.* $1 \times 1 \times 1 \text{ mm}^3$, constituée de la moyenne des images cérébrales de 58 sujets sains, hommes et femmes, âgés de 20 à 50 ans.

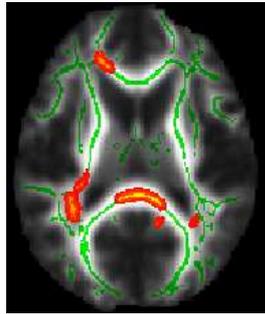


FIGURE 5.4 – **Illustration de la méthode TBSS.** Représentation d'un squelette de la FA (en vert) superposé à une vue axiale de l'image moyenne de FA obtenue sur un groupe de sujets, ainsi que l'illustration d'une carte statistique issue du GLM (en rouge). *Source* www.fmrib.ox.ac.uk/fsl.

Comparaisons statistiques Les différences structurelles et microstructurelles à l'échelle du groupe ont été évaluées en utilisant les comparaisons deux à deux suivantes : les patients BP par rapport aux témoins, les patients MP par rapport aux témoins, et les patients BP par rapport aux patients MP.

5.2.4.4 Valeur prédictive des biomarqueurs dérivés de l'IRMd pour le pronostic

L'analyse a pour but de déterminer si la FA, la DM, ou la diffusivité axiale ou radiale sont des biomarqueurs discriminant les patients BP et MP, et d'identifier les régions de la substance blanche où les différences entre groupes sont les plus élevées. Nous avons ensuite testé la valeur prédictive du biomarqueur le plus discriminant mesuré dans le classement des patients du groupe MP en utilisant une analyse discriminante linéaire⁷ [Fisher 1936]. La probabilité *a posteriori* que le sujet appartienne à un groupe particulier a été calculée en utilisant une procédure de validation croisée par bootstrap comme suit [Perlberg *et al.* 2009] :

- d'une part, nous avons choisi au hasard deux sujets de chaque groupe (BP/MP),
- d'autre part, nous avons calculé la fonction discriminante en utilisant les 19 autres patients TCL,
- troisièmement, nous avons calculé la probabilité *a posteriori* que les quatre premiers sujets appartiennent à chaque groupe.

7. L'analyse discriminante linéaire fait partie des techniques d'analyse discriminante prédictive. Il s'agit d'expliquer et de prédire l'appartenance d'un individu à une classe (groupe) prédéfinie à partir de ses caractéristiques mesurées à l'aide de variables prédictives.

Cette procédure a été répétée 1 000 fois. Pour évaluer la précision de la classification, nous avons calculé la sensibilité et la spécificité de la classification pour les deux groupes en fonction du seuil de la probabilité *a posteriori*. La sensibilité de la classification a été définie comme le rapport entre le nombre de patients correctement classés MP et le nombre total de patients MP (taux de vrais positifs), la spécificité a été définie comme le rapport entre les patients BP correctement classés et le nombre total de patients BP (taux de vrais négatifs). Nous avons comparé les mesures de sensibilité et de spécificité à deux seuils : $p = 0,5$ (tous les cas ont été classés) et $p = 0,95$ (uniquement les sujets ayant un niveau élevé de confiance ont été classés).

5.3 Résultats

Douze patients BP et 11 patients MP ont été identifiés sur la base de leurs plaintes à M3 (tableaux 5.1 et 5.2). Aucune différence statistique n'a été observée entre les témoins, les patients BP et MP pour l'âge et le niveau socio-culturel (NSC) (tous les $p > 0,05$, test t). Aucune différence statistique n'a été observée entre les patients BP et les patients MP en termes de délai à J15 ($p > 0,05$, test t).

5.3.1 Tests cliniques

Les moyennes de groupe des scores cliniques sont présentées dans le tableau 5.3.

À J15, la performance des patients MP différait sensiblement de celle des patients BP pour les empan indirects et la séquence B du Trail Making Test (score de temps) ($p < 0,05$, test t), qui sont fortement associés à la fonction préfrontale. La tendance pour tous les tests a révélé que les patients BP avaient de meilleurs résultats que les patients MP. Le nombre de plaintes différait significativement entre les deux groupes.

À M3, les performances pour les empan directs, les séquences de lettres et chiffres, et la partie mot/couleur du test de Stroop, tests qui sont couramment associés à la fonction du lobe frontal et du réseau fronto-pariétal, différaient sensiblement entre les patients BP et MP. À M3, l'anxiété, la douleur, la qualité de vie et les plaintes différaient significativement entre patients BP et MP ($p < 0,05$), la douleur et les plaintes n'étaient plus présentes chez les patients BP.

TABLEAU 5.3 – Scores psychologiques et neuropsychologiques pour les groupes de patients TCL (à J15 et M3). Les valeurs de p sont corrigées pour les comparaisons multiples ($*p < 0,05$; $**p < 0,01$)

		valeurs normatives	BP	J15 MP	BP vs. MP	BP	M3 MP	BP vs. MP
Tests cognitifs	Empans directs	7,0 (2,0)	9,8 (2,2)	8,9 (2,3)	0,518	11,1 (2,3)	9,0 (1,4)	0,022*
	Empans indirects	6,0 (2,0)	7,4 (2,1)	5,7 (1,0)	0,031*	8,0 (2,9)	6,3 (1,0)	0,121
	Trail Making Test B	60,0 (22,0)	66,9 (17,7)	109,3 (63,2)	0,033*	54,6 (15,7)	77,5 (32,7)	0,064
	Séquence lettres/chiffres	4,0	9,3 (3,3)	9,0 (2,4)	0,877	11,7 (2,9)	8,5 (2,3)	0,017*
	Stroop mot	40,0	49,0 (8,2)	44,4 (10,5)	0,388	51,6 (7,7)	49,0 (7,2)	0,428
	Stroop couleur	40,0	51,6 (4,6)	48,1 (7,4)	0,207	56,1 (5,1)	52,8 (10,1)	0,322
	Stroop mot/couleur	40,0	53,9 (8,1)	51,7 (10,3)	0,689	63,0 (8,3)	52,1 (9,7)	0,019*
	Fluence verbale (« animaux »)	22,0 (5,2)	21,6 (5,9)	19,2 (6,5)	0,479	22,8 (7,2)	21,0 (3,8)	0,817
	Fluence verbale (« m »)	15,5 (5,3)	11,6 (4,7)	11,4 (4,4)	0,829	14,0 (5,0)	14,4 (3,8)	0,973
Baddeley (score « mu »)	91,4 (13,2)	93,6 (20,7)	95,4 (20,6)	0,877	84,2 (18,1)	90,8 (15,2)	0,644	
Echelles émotionnelles	Anxiété (HAD)	–	5,4 (3,6)	7,3 (3,4)	0,109	1,3 (1,0)	8,0 (2,5)	<0,001**
	Dépression (HAD)	–	4,9 (3,7)	4,2 (2,4)	0,781	4,8 (1,3)	4,8 (1,9)	0,817
Echelles somatiques	Céphalées	–	1,5 (1,6)	1,9 (2,5)	1,000	1,6 (1,5)	2,5 (2,6)	0,716
	Autres douleurs	–	1,2 (1,9)	3,2 (2,6)	0,295	0,0 (0,0)	3,7 (3,1)	0,008**
	Score global qualité de vie	–	6,8 (1,7)	6,1 (2,4)	0,309	7,8 (0,8)	6,3 (1,8)	<0,001**
	Plaintes	–	4,3 (3,7)	8,8 (3,5)	0,009**	0,0 (0,0)	10,9 (3,3)	<0,001**

5.3.2 Imagerie (micro)structurelle

Les images FLAIR et en écho de gradient T_2^* n'ont montré aucune anomalie significative chez 7 des 11 patients BP et 6 des 12 patients MP, mais ont mis en évidence la présence de petits saignements isolés chez 3 patients MP, un petit hématorne sous-dural de la tente du cervelet chez 1 patient BP et des contusions cérébrales chez 3 patients BP et 3 patients MP. Il n'y avait pas de différence significative dans la proportion de patients ayant des examens normaux ou la présence de contusions cérébrales entre les deux groupes MP et BP ($p = 0,73$, χ^2 de Yates corrigé).

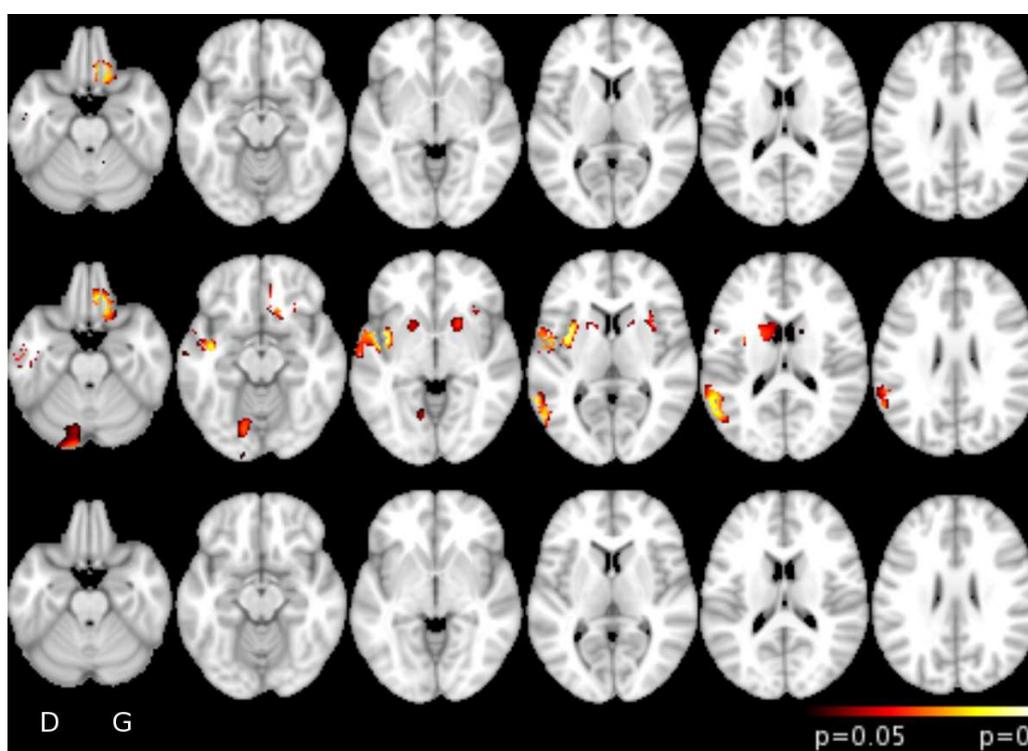


FIGURE 5.5 – Résultats de l'analyse VBM, surperposés à des vues axiales du template MNI152. Ligne du haut : le groupe de patients BP comparé aux témoins ; ligne du milieu : le groupe de patients MP comparé aux témoins ; ligne du bas : les patients MP comparés aux patients BP. Les régions sont significatives à $p < 0,05$, corrigé pour les comparaisons multiples.

Les changements de volume partiel de la matière grise, évalués à l'aide de la VBM, sont présentés dans la figure 5.5 et le tableau 5.4. Chez les patients BP par rapport aux témoins, le volume partiel de la matière grise était significativement plus faible dans le cortex orbito-frontal gauche et le gyrus temporal inférieur droit (figure 5.5, ligne du haut). Dans le groupe de patients MP comparé au groupe de témoins,

on montre une perte de volume partiel de la matière grise dans le cortex temporal inférieur, l'insula, le cervelet dans l'hémisphère droit, le cortex orbitofrontal gauche, le cortex préfrontal ventral bilatéralement, et le noyau caudé bilatéralement (figure 5.5, ligne du milieu). L'analyse VBM n'a montré aucune différence statistique de volume partiel de la matière grise entre le groupe de patients BP et le groupe de MP (figure 5.5, ligne du bas).

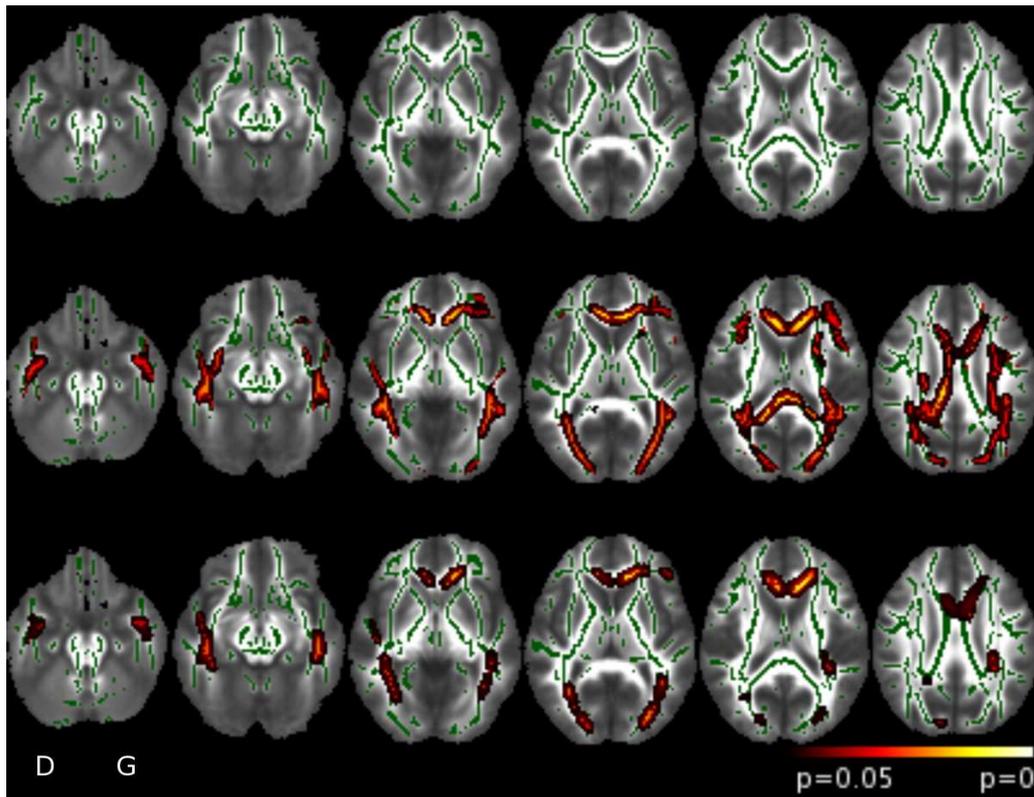


FIGURE 5.6 – Résultats de l'analyse TBSS, surposés à des vues axiales du template de FA (FMRIB58_FA), le squelette est affiché en vert. Ligne du haut : le groupe de patients BP comparé aux témoins ; ligne du milieu : le groupe de patients MP comparé aux témoins ; ligne du bas : les patients MP comparés aux patients BP. Les régions sont significatives à $p < 0,05$, corrigé pour les comparaisons multiples.

Les changements de diffusion évalués à l'aide de la méthode TBSS sont présentés sur la figure 5.6, la figure 5.7 et le tableau 5.5. Les patients BP comparés aux témoins ne présentaient aucune anomalie au niveau de la mesure de DM (figure 5.6, ligne du haut). D'autre part, des valeurs de DM élevées ont été observées chez les patients MP par rapport aux témoins et aux patients BP, dans le forceps majeur (FMaj) et mineur (FMin) du corps calleux, le faisceau fronto-occipital inférieur (IFF) bilatéralement, et le faisceau longitudinal inférieur (ILF) bilatéralement (lignes du milieu et du bas

TABLEAU 5.4 – **Régions montrant une diminution significative de matière grise chez les patients TCL**, lors de la comparaison des patients MP aux témoins et des patients BP aux témoins. Les coordonnées correspondent aux pics dans chaque région dans l'espace du MNI. Régions significatives à $p < 0,05$, corrigé pour les comparaisons multiples

Régions	Hémisphère [†]	Brodmann [◇]	Coordonnées MNI [∇]			Extension spatiale [‡]	Score t
			x	y	z		
MP vs. Témoins							
<u>Régions corticales</u>							
<i>Cortex ventrolatéral-préfrontal</i>	D	45	49	22	14	99	3,53
	D	47	49	21	-1	9	3,90
	G	47	-32	25	-8	96	4,27
<i>Cortex orbitofrontal</i>	G	11	-16	33	-23	297	4,57
	G	11	-18	28	-18	87	4,00
<i>Gyrus temporal inférieur</i>	D	37	55	-47	-4	517	4,11
	D	20	49	-1	-4	462	3,85
<i>Insula</i>	D	47	32	19	-6	57	5,23
<i>Gyrus postcentral</i>	D	4	58	-4	36	343	4,98
<i>Gyrus angulaire</i>	D	39	50	-62	31	123	3,49
<i>Gyrus lingual</i>	D	18	11	-91	-17	82	3,13
<u>Régions sous-corticales</u>							
<i>Noyau caudé</i>	D		16	19	-4	237	3,69
	G		-16	23	-8	9	3,38
<i>Cervelet</i>	D		14	-71	-28	302	3,08
BP vs. Témoins							
<i>Cortex orbitofrontal</i>	G	11	-12	40	-24	164	5,68
<i>Gyrus temporal inférieur</i>	D	20	53	5	-48	221	4,95

[†] D : hémisphère droit, G : hémisphère gauche. [◇] Région de Brodmann correspondante. [∇] Exprimées en millimètres. [‡] Exprimée en nombre de voxels.

de la figure 5.6, figure 5.7 et tableau 5.5). En outre, les patients MP présentaient des valeurs de DM supérieures à celles des témoins dans le faisceau longitudinal supérieur et le tractus corticospinal bilatéralement, et dans la radiation thalamique antérieure gauche (figure 5.6, ligne du milieu). Aucune différence n'a été observée entre les groupes lors de l'analyse de la FA, et des cartes de diffusivité axiale et radiale.

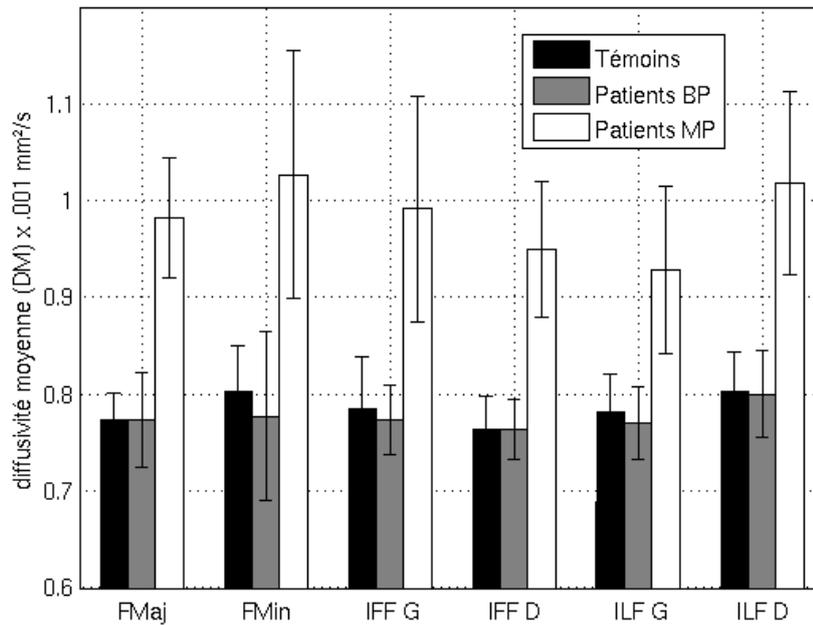


FIGURE 5.7 – Valeurs de la diffusivité moyenne dans les faisceaux de l'analyse TBSS. Moyenne et écart type des valeurs de DM pour chacun des 6 faisceaux, et pour les 3 groupes de sujets (témoins, patients BP et MP).

5.3.3 Valeur prédictive des biomarqueurs

L'analyse TBSS a montré que six faisceaux de la matière blanche (FMaj, Fmin, ILF bilatéral, IFF bilatéral, voir la figure 5.6, ligne du bas) étaient les plus discriminants entre les patients MP et les patients BP en termes de valeur de DM. Nous avons défini, pour chaque patient TCL et chaque témoin, un indice correspondant à la moyenne des valeurs de DM dans chacun des six faisceaux. Les valeurs de ces indices dans les trois groupes (témoins, BP et MP) sont reportées dans la figure 5.7. Comme prévu, les indices étaient significativement plus élevés ($p < 0,001$, test t) pour les patients MP que pour les patients BP et les témoins, alors qu'ils ne différaient pas entre les patients BP et les témoins (tous les $p > 0,05$, test t).

TABLEAU 5.5 – **Faisceaux présentant une augmentation significative de la DM chez les patients TCL**, lors de la comparaison des patients MP aux patients BP et aux témoins. Régions significatives à $p < 0,05$, corrigé pour les comparaisons multiples.

Faisceaux	Hémisphère [†]	MP vs. Témoins		MP vs. BP	
		Extension spatiale [‡]	p	Extension spatiale [‡]	p
<i>Faisceau longitudinal supérieur</i>	D	219	0,021		
	G	445	0,013		
<i>Forceps mineur</i>		368	0,006	186	0,011
<i>Forceps majeur</i>		437	0,010	49	0,022
<i>Radiation thalamique antérieure</i>	G	127	0,021		
<i>Faisceau cortico-spinal</i>	D	143	0,017		
	G	139	0,009		
<i>Faisceau fronto-occipital inférieur</i>	D	175	0,016	32	0,024
	G	492	0,009	83	0,022
<i>Faisceau longitudinal inférieur</i>	D	432	0,008	117	0,024
	G	437	0,070	102	0,019

[†] D : hémisphère droit, G : hémisphère gauche. [‡] Exprimée en nombre de voxels.

L'exactitude des six paramètres choisis (la moyenne des valeurs de DM) a ensuite été testée par une validation croisée par bootstrap. Nous avons distingué deux cas extrêmes en fonction du seuil de la probabilité *a posteriori*. Dans la classification des patients en BP ou MP, la sensibilité et la spécificité étaient de 69% et 77%, respectivement, pour $p = 0,50$ (tous les cas ont été classés) et 34% et 89%, respectivement, pour $p = 0,95$. Dans la classification des patients MP par rapport aux témoins, la sensibilité et la spécificité étaient de 87% et 86%, respectivement, pour $p = 0,50$ et 85% et 92%, respectivement, pour $p = 0,95$ (figure 5.8). Dans ce dernier cas, où seuls les patients avec un niveau élevé de confiance ont été classés, le classement était très spécifique, mais seulement la moitié des patients ont été classés. Pour l'autre moitié, aucune conclusion n'a pu être établie.

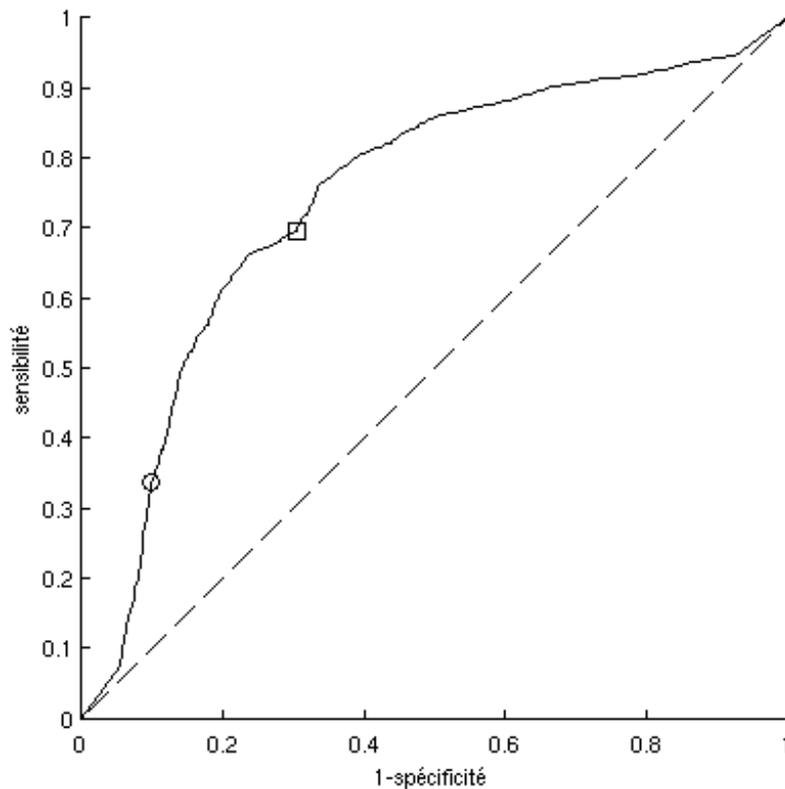


FIGURE 5.8 – Classification par analyse discriminante linéaire des patients TCL, utilisant une validation croisée par bootstrap. La courbe ROC (« Receiver Operating Characteristic »), en trait plein, représente la sensibilité en fonction de 1-spécificité à différents seuils de probabilité *a posteriori* (p) qu'un patient appartienne à une classe. Sur cette courbe, le carré représente $p = 0,5$ et le cercle $p = 0,95$.

5.4 Discussion

Dans cette étude, les patients BP ne présentent que quelques zones corticales où une diminution significative de volume partiel de matière grise est observée par rapport aux sujets témoins, alors que le volume partiel de matière grise est diminué dans plusieurs régions chez les patients MP par rapport aux témoins. Toutefois, le volume partiel de la matière grise ne diffère pas entre les patients MP et les patients BP. En revanche, comparativement aux patients BP et aux témoins, les patients MP présentent une augmentation significative de la diffusivité moyenne dans les faisceaux d'associations longs de la matière blanche. Ces résultats suggèrent que les dommages des faisceaux de fibres blanches peuvent représenter le principal substrat pathologique du SPC persistant chez les TCL, alors que les lésions de la substance grise semblent moins importantes. Les changements dans la diffusivité peuvent être une conséquence des LAD, qui sont les lésions neuropathologiques principales observées dans la substance blanche.

5.4.1 Résultats cliniques

L'évolution défavorable vers un syndrome post-commotionnel persistant après un traumatisme crânien léger reste difficile à détecter dans la phase subaiguë, que ce soit cliniquement ou par IRM. Ici, nous avons d'abord classé les patients TCL à partir de leurs plaintes à 3-4 mois après l'accident et nous avons spécifiquement étudié les lésions cérébrales associées à un mauvais pronostic dans le TCL. Dans la littérature, le SPC persistant est caractérisé par la persistance de plaintes au-delà de 3 mois après le traumatisme, impliquant les domaines somatique, cognitif et comportemental [Levin *et al.* 1987, Bohnen & Jolles 1992, Evans 1992, McAllister 1992, Stablum *et al.* 1996, Hinton-Bayre *et al.* 1997, Ponsford *et al.* 2000, Belanger *et al.* 2005, Chan 2005, Stulemeijer *et al.* 2005, Vanderploeg *et al.* 2005, Lundin *et al.* 2006]. Par conséquent, dans notre étude, le groupe de mauvais pronostic a été défini sur la base des plaintes des patients dans chacun de ces trois domaines. Nous avons observé que de nombreux patients TCL présentaient à long terme des troubles fonctionnels dans les domaines cognitif, affectif, et même dans le domaine somatique en accord avec les études précédentes [McAllister 1992, Evans 1992]. À M3, les patients MP ont obtenu des scores significativement diminués dans les trois domaines. Dans la phase subaiguë, les patients MP ont également présenté un certain degré de déficit, notamment dans le domaine cognitif (empans indirects et TMT B). Par conséquent, les patients MP diffèrent significativement des patients BP pour les tests cognitifs

qui mesurent la mémoire de travail et la flexibilité mentale, tant dans la phase subaiguë qu'à long terme. Ces résultats sont en accord avec les études précédentes, qui font état d'une altération significative des fonctions cognitives chez les patients avec SPC [Dikmen *et al.* 1986, Levin *et al.* 1987, Hugenholtz *et al.* 1988, Bohnen & Jolles 1992, Goldstein *et al.* 1994, van der Naalt *et al.* 1999, Carroll *et al.* 2004]. Ils suggèrent également que les fonctions du lobe frontal sont principalement altérées chez les patients MP et que cela peut aider à distinguer les patients MP des patients BP au stade subaigu.

5.4.2 Lésions de la substance grise

Plusieurs études ont analysé les lésions cérébrales associées au traumatisme crânien, de léger à sévère, à long terme [Inglese *et al.* 2005, Kraus *et al.* 2007, Sidaros *et al.* 2008], mais seules quelques études ont étudié les anomalies cérébrales précoces associées au traumatisme crânien et leurs relations avec les résultats fonctionnels chez ces patients [Niogi *et al.* 2008b]. À notre connaissance, une seule étude a analysé le volume partiel de la matière grise chez les TCL, environ un an après la blessure, en utilisant la morphométrie voxélique [Gale *et al.* 2005]. Les auteurs ont rapporté une diminution du volume partiel de matière grise chez les TCL dans le pédoncule cérébral, le thalamus, le noyau caudé, le cortex cingulaire et le lobe frontal. Une autre étude a examiné les changements longitudinaux de la matière grise chez les traumatisés crâniens [Bendlin *et al.* 2008]. Les auteurs ont montré une atrophie du cerveau dans les régions proches de celles trouvées dans notre étude. En outre, l'imagerie conventionnelle n'était pas assez sensible pour détecter les lésions axonales diffuses qui affectent la substance blanche [Parizel *et al.* 2005, Nakayama *et al.* 2006, Scheid *et al.* 2006].

5.4.3 Lésions de la substance blanche

L'atteinte prédominante de la substance blanche chez les patients atteints de TCL et de SPC persistant suggère que le SPC persistant peut être avant tout une conséquence des lésions axonales diffuses. De nombreuses études antérieures ont signalé des changements dans la substance blanche des patients atteints de TCL [Adams *et al.* 1991, McAllister 1992, Medana & Esiri 2003, Tagliaferri *et al.* 2006]. Ces études ont rapporté une série de changements dans les mesures de diffusion en association avec les LAD. Les lésions de la substance blanche mettent en cause le corps calleux, les capsules interne et externe, le faisceau cortico-spinal et plusieurs faisceaux d'association tels que les faisceaux longitudinaux supérieur et inférieur, et le cingulum [Rugg-Gunn *et al.* 2001, Arfanakis *et al.* 2002,

Song *et al.* 2002, Ptak *et al.* 2003, Huisman *et al.* 2004, Inglese *et al.* 2005, Le *et al.* 2005, Harsan *et al.* 2006, Nakayama *et al.* 2006, Salmond *et al.* 2006, Tisserand *et al.* 2006, Kraus *et al.* 2007, Xu *et al.* 2007, Niogi *et al.* 2008b, Rutgers *et al.* 2008b, Wang *et al.* 2008a]. Les changements des mesures de diffusion dans les LAD ont été principalement caractérisés par une réduction de la FA [Arfanakis *et al.* 2002, Huisman *et al.* 2004, Kraus *et al.* 2007, Wang *et al.* 2008a] et/ou une augmentation de la DM [Rugg-Gunn *et al.* 2001, Huisman *et al.* 2004, Inglese *et al.* 2005, Nakayama *et al.* 2006, Bendlin *et al.* 2008, Niogi *et al.* 2008b, Rutgers *et al.* 2008a]. L'augmentation des diffusivités axiale et radiale a également été rapportée [Kraus *et al.* 2007]. Certaines études ont démontré que les propriétés microstructurelles des LAD peuvent varier entre la phase subaiguë et le long terme, et sont généralement caractérisées par une augmentation de la DM juste après la blessure, suivi d'une diminution progressive jusqu'à un retour à la normale [Inglese *et al.* 2005, Le *et al.* 2005]. Dans [Mac Donald *et al.* 2007b], l'évolution des LAD a été analysée dans un modèle murin de traumatisme crânien à l'aide de l'IRMd et de l'histologie. Les auteurs ont montré, dans la phase subaiguë, des valeurs élevées de diffusivité radiale et de DM, et de faibles valeurs de FA, qu'ils relient à la démyélinisation, l'infiltration macrophagique, et la formation d'œdèmes. En outre, les changements de diffusion varient avec le temps. Nous avons donc étudié les TCL à J15 après la blessure en supposant que les perturbations des mesures de diffusion (liées aux LAD) apparaissent précocément avec un retour progressif à la normale de l'architecture microstructurelle, dans la phase chronique.

Nous avons mis en évidence des changements de DM après TCL. Ainsi, la DM semble être la mesure de diffusion la plus sensible pour mesurer les premiers effets des LAD suite à un TCL. Une explication possible de l'absence de changements dans la FA peut être que les perturbations cellulaires des LAD associées à une diminution de FA sont différées dans le temps [Adams *et al.* 1991, Mittl *et al.* 1994, Huisman *et al.* 2004, Scheid *et al.* 2006]. Peu d'études ont évalué la relation entre le pronostic fonctionnel et les changements microstructurels dans la phase subaiguë d'un TCL [Bigler 2004, Niogi *et al.* 2008a]. Des lésions localisées dans des faisceaux similaires à ceux présentés ici ont été trouvées dans une étude examinant les TCL avec SPC par une analyse en ROI [Niogi *et al.* 2008b]. [Bigler 2004] a observé chez un patient TCL présentant des déficits de mémoire de travail la présence de macrophages chargés d'hémosidérine dans l'espace périvasculaire, et de macrophages dans la substance blanche, en particulier dans le lobe frontal, à l'autopsie. Ces études et d'autres indiquent que la perturbation de l'organisation parallèle des faisceaux par la perte de myéline et l'augmentation de la perméabilité de la gaine des axones sont

les conséquences plausibles des LAD [Gennareli & Graham 1998, Inglese *et al.* 2005, Povlishock & Katz 2005, Bazarian *et al.* 2007]. Ces phénomènes peuvent fournir une explication à l'augmentation de la DM.

Des anomalies de diffusion ont également été liées à un dysfonctionnement cognitif. Chez des patients traumatisés crâniens sévères chroniques, la réduction de la FA est corrélée à des scores de mémoire ou de fonctions exécutives [Nakayama *et al.* 2006]. Chez des patients ayant subi des traumatismes crâniens modérés et sévères, une relation linéaire a été observée entre la réduction de FA et des scores d'apprentissage et de mémoire [Salmond *et al.* 2006]. Chez les patients atteints de graves traumatismes crâniens, la réduction de FA dans plusieurs régions du cerveau corrèle avec des mesures d'exécution, d'attention et de mémoire [Kraus *et al.* 2007]. Ici, nous étendons ces résultats en montrant que le SPC persistant dans les TCL est associé à des changements de diffusion, dans la phase subaiguë, dans des faisceaux d'association longs, reliant le cortex frontal, le cortex pariétal et temporal : le forceps majeur et mineur du corps calleux reliant les régions préfrontales et fronto-orbitaires et les lobes occipitaux respectivement (ces régions sont impliquées dans la perception et les fonctions cognitives), la radiation thalamique antérieure projetant vers le lobe frontal, le faisceau longitudinal supérieur connectant les lobes pariétal et frontal (impliqués dans la mémoire de travail), le faisceau longitudinal inférieur et le faisceau fronto-occipital inférieur connectant les lobes occipital, temporal et frontal bilatéralement (impliqués dans la lecture, l'attention, la perception visuelle, le traitement et la mémoire, et le langage) [Wakana *et al.* 2004, Catani & Thiebaut de Schotten 2008]. En outre, la DM dans les faisceaux atteints prédit de manière précise le pronostic clinique, à l'échelle individuelle, suggérant que l'IRMd peut être utile dans la pratique clinique.

5.4.4 Limites méthodologiques

Notre étude présente certaines limites. La principale limitation est le nombre restreint de patients TCL. Pour une analyse VBM, la puissance statistique est largement influencée par le nombre de sujets. Ici, nous avons utilisé un test non paramétrique de permutation (dit test exact, similaire à l'approche bootstrap), qui ne nécessite aucune hypothèse sur la distribution des valeurs testées dans la population et limite l'effet de taille des échantillons.

Une autre source de limitation provient du fait que certains patients présentent des lésions cérébrales détectables à l'œil avec des images classiques (*i.e.* pondérées en T_1). Ces lésions peuvent réduire l'efficacité des prétraitements de la VBM et de l'analyse TBSS, principalement lors du recalage dans un espace standard, parce que

les outils de recalage sont optimisés pour des cerveaux dits « normaux ». Enfin, la valeur prédictive de la DM dans les faisceaux de fibres doit être confirmée par un groupe indépendant de patients.

5.5 Conclusion

Le mauvais pronostic chez les patients atteints de traumatisme crânien léger a été associé à des lésions cérébrales spécifiques. Au stade subaigu, les données d'IRMd ont permis de différencier les patients ayant un mauvais pronostic des patients de bon pronostic et des témoins, alors que des lésions de matière grise ne se distinguent que chez les patients de mauvais pronostic comparés aux témoins. Ceci suggère que le syndrome post-commotionnel persistant peut être avant tout une conséquence des lésions axonales diffuses dans certains faisceaux d'association dont le corps calleux, le faisceau longitudinal inférieur et le faisceau fronto-occipital inférieur bilatéralement. En outre, l'IRMd peut être un meilleur biomarqueur prédictif de mauvais pronostic chez les patients traumatisés crâniens légers que le volume partiel de la matière grise. Une reconstruction des fibres de la matière blanche permettra de localiser les faisceaux de fibres qui sont touchés par les lésions. Une meilleure évaluation des dommages précoces chez les patients traumatisés crâniens légers en utilisant l'IRMd peut aider les cliniciens à mieux évaluer le devenir des patients et faciliter leur prise en charge.

Actuellement, nous sommes entrain de mener une étude de grande ampleur (avec plus de 100 patients traumatisés et une cinquantaine de sujets sains) sur le traumatisme crânien léger. Cette étude est une extension de celle présentée dans ce chapitre, dont l'objectif est de détecter de manière précoce l'apparition d'un syndrome post-commotionnel. En outre de l'imagerie structurelle et microstructurelle le protocole comprend des séquences d'imagerie fonctionnelle pendant une tâche de mémoire de travail et à l'état de repos, ainsi qu'une batterie de tests cliniques et neuropsychologiques. Ainsi, on peut appliquer les diverses méthodes liant les données fonctionnelle et structurelle, employées dans les chapitres 3 et 4.

La relation structure-fonction a été mise en évidence, dans cette étude, sous l'angle de la notion d'*intégrité*. En effet, des déficits neurocomportementaux, ou fonctionnels, ont été associés à des dommages structuraux. Ainsi, au travers des différents chapitres présentés dans ce manuscrit, nous avons démontré la forte relation liant la structure anatomique du cerveau humain à sa fonction (au sens général du terme).

Discussion générale et conclusions

Dans le présent chapitre, on commence par discuter des apports méthodologiques, cognitifs et cliniques de ces travaux de thèse. Puis, des extensions possibles de ces travaux seront proposées au vu des limitations actuelles. Enfin, on évoquera d'éventuelles perspectives d'investigation dans la thématique de la relation structure-fonction dans le cerveau humain.

Apports méthodologiques, cognitifs et cliniques

Dans ces travaux de thèse, nous avons exploité les possibilités qu'offre actuellement l'IRM structurelle et fonctionnelle, que ce soit à l'échelle locale – *principe de ségrégation* – (chapitre 2) ou à une échelle plus globale – *principe d'intégration* – (chapitre 3 et 4), en évoquant également la *notion d'intégrité* (chapitre 5).

Exploration de la mesure de connectivité structurelle et fonctionnelle

Les mesures de connectivité employées dans les différents travaux sont celles classiquement utilisées en neuroimagerie, *i.e.* la proportion de fibres et le coefficient de corrélation des signaux temporels entre deux régions données. Ces définitions basiques et de référence en neuroimagerie ont montré une certaine pertinence et ceci à de multiples points de vue. Par le biais de l'utilisation des mesures de la théorie des graphes, nous avons observé que la connectivité structurelle et la connectivité fonctionnelle, telles que mesurées en IRM, présentaient certaines similitudes notamment en termes de topologie (voir le chapitre 3). Le recours à des modèles génératifs de données fonctionnelles, tel que le modèle SAR, a montré qu'il était possible de lier la structure anatomique aux dynamiques neuronales. De plus, de par sa simplicité, il est possible de calculer la vraisemblance marginale du modèle SAR, et ainsi de mesurer le poids relatif de cette structure (comme dans le cas de la présence de lésions, *i.e.* suppression de liens). Nous avons démontré que la proportion de fibres est la mesure de connectivité anatomique la plus appropriée comparé à une version binaire, *i.e.* la présence ou l'absence de lien. En outre, on observe que les caractéristiques de la relation structure-fonction sont stables d'un sujet à l'autre.

La relation structure-fonction La relation structure-fonction est apparue avec la vision localisationniste du fonctionnement cérébral, puis a été réenforcée par le connexionnisme. Dans les travaux présentés ici, nous avons, par le biais de l'utilisation de la mesure de connectivité en IRM, observé les liens entre la fonction cérébrale

et la structure anatomique sous-jacente. Tout d'abord, à une échelle locale, la ségrégation de certaines structures cérébrales, *i.e.* les noyaux gris centraux, à partir de leurs distributions de connexions anatomiques, a une interprétation sur le plan fonctionnel. Ainsi, une connexion anatomique entre des régions cérébrales, implique une dépendance fonctionnelle, du moins en partie. De plus, de manière plus globale, les caractéristiques structurelles et fonctionnelles des réseaux cérébraux, vues sous l'angle de l'intégration, présentent des similitudes et leurs interactions sont non négligeables. Cela montre que l'architecture anatomique du cerveau sert de substrat aux fonctions cérébrales et que cette architecture, complexe, est essentielle. Enfin, l'intégrité structurelle et la présence de dommages sur les connexions anatomiques influent sur les performances de certains processus fonctionnels, comme dans le cas du traumatisme crânien léger.

Le traumatisme crânien léger Le mauvais pronostic chez les patients atteints de traumatisme crânien léger a été associé à des lésions cérébrales spécifiques. Au stade subaigu, les données d'IRMd ont permis de différencier les patients ayant un mauvais pronostic des patients de bon pronostic et des témoins, alors que des lésions de matière grise ne se distinguent que chez les patients de mauvais pronostic comparés aux témoins. Ceci suggère que le syndrome post-commotionnel persistant peut être avant tout une conséquence des lésions axonales diffuses dans certains faisceaux d'association dont le corps calleux, le faisceau longitudinal inférieur et le faisceau fronto-occipital inférieur bilatéralement.

Limitations et extensions possibles

Les différentes études présentées ont fait l'objet d'un choix de traitements et de solutions algorithmiques afin de répondre à certaines questions cognitives et cliniques. Bien évidemment, un tel choix influence le résultat final, c'est pourquoi nous nous sommes efforcés de contrôler au maximum les différentes étapes des traitements. De plus, nous avons décidé d'utiliser des schémas de prétraitements communément utilisés en neuroimagerie. Les deux principales chaînes de traitements sont l'extraction de la structure anatomique et de la dynamique cérébrale.

La structure anatomique La structure anatomique du cerveau présente une architecture complexe, sous forme de réseaux de connexions axonales. L'IRM de diffusion, couplée à des algorithmes de suivi de fibres, permet d'approcher cette architecture cérébrale. Nous avons décidé d'utiliser un modèle probabiliste, le « Ball and Stick » (voir l'annexe C), se rapprochant de la géométrie du phénomène de

diffusion. De plus, l'estimation des paramètres de ce modèle est effectuée dans un cadre bayésien, ceci présente l'avantage de laisser plus de liberté au modèle (en utilisant des *a priori* non informatifs) et de privilégier le poids des données dans l'estimation [Behrens *et al.* 2007a]. D'autres approches ont été proposées afin de se rapprocher du phénomène de diffusion, telles que les méthodes dites sans modèle, pour une revue de ces méthodes voir [Descoteaux 2008a]. Ces méthodes accompagnées d'algorithmes de suivi de fibres, permettent de reconstruire la distribution des fibres de la matière blanche allant d'une région cérébrale à une autre. Ainsi, on est capable d'obtenir des réseaux de connectivité, dits structurels [Hagmann *et al.* 2007, Johansen-Berg & Rushworth 2009].

Cette structure anatomique telle que révélée par l'IRMd commence peu à peu à être validée par des données histologiques [Dyrby *et al.* 2007, Hagmann *et al.* 2008a] mais également par le biais d'autres modalités d'imagerie, comme l'IRMf [Staempfli *et al.* 2008]. Néanmoins, la tractographie reste encore à ce jour un large champ d'investigation ou de nombreux efforts sont à apporter pour introduire des modèles incorporant la physiologie du processus de diffusion contraint par l'anatomie cérébrale.

La dynamique cérébrale À l'image de l'anatomie complexe du cerveau, la dynamique cérébrale résume l'ensemble des interactions entre les différentes parties de celui-ci. Dans les travaux présentés ici, nous avons utilisé principalement l'IRMf à l'état de repos comme mesure de référence de l'activité neuronale. Cette modalité a montré des similitudes avec l'anatomie sous-jacente [Guye *et al.* 2003, Skudlarski *et al.* 2008], cela permet notamment de réaliser une validation croisée des différentes modalités [Staempfli *et al.* 2008]. L'usage de méthodes exploratoires, telle que NEDICA, permet d'extraire des ensembles de régions cérébrales connues pour être impliquées dans des processus cognitifs, comportementaux, voire de plus haut niveau, tels que la conscience [Damoiseaux *et al.* 2006, Fox & Raichle 2007, Smith *et al.* 2009]. Cette approche semble être la modalité de choix pour effectuer une comparaison avec l'anatomie, sachant que la seule activité cérébrale, à l'état de repos, correspond à un niveau de base [Raichle 2010]. Néanmoins, de nombreux mystères persistent en IRMf et particulièrement quant à l'origine du signal BOLD [Logothetis 2002, Logothetis & Wandell 2004, Logothetis 2008].

Cette modalité ne permet pas de rendre compte des fluctuations rapides des synchronies neuronales (de l'ordre de quelques millisecondes). Il serait d'un grand intérêt de dessiner de futurs projets de neuroimagerie incluant de la multi-modalité, comme par exemple en couplant l'IRMf à l'EEG [Freeman *et al.* 2009,

Valdes-Sosa *et al.* 2009, Rosenkranz & Lemieux 2010].

Les modèles de la relation structure-fonction Les mesures de la théorie des graphes sont de puissants outils pour étudier les propriétés d'un réseau [Bullmore & Sporns 2009]. Néanmoins, dans l'étude présentée dans le chapitre 3, nous avons uniquement utilisé des mesures globales, telles que les mesures d'efficacité, ces mesures résument l'architecture du réseau sans rendre compte des propriétés locales. Or, ces propriétés globales peuvent résulter d'un assemblage complexe de plusieurs sous-réseaux ou motifs [Sporns 2006]. Il serait intéressant de poursuivre cette étude à une échelle plus fine, en regardant les propriétés locales du réseau.

Une limite de l'étude décrite dans le chapitre 4 concerne le choix du modèle génératif de données. En effet, le modèle SAR est un modèle linéaire, simple, pouvant éventuellement présenter un manque de complexité au regard du fonctionnement cérébral. Ainsi, une extension possible de cette étude serait de remplacer le modèle SAR par un modèle plus complexe, comme par exemple avec le modèle CAR, voir de coupler le SAR (de large échelle) avec un modèle de l'activité des différentes populations de neurones localement, tel qu'un modèle de masse neurale [Deco *et al.* 2008]. Puis, d'inférer les distributions *a posteriori* des paramètres de ce nouveau modèle pour aboutir à la mesure de vraisemblance marginale [Breakspear *et al.* 2010].

Perspectives

L'ensemble des résultats de ces travaux nous permettent de dessiner les futures voies de recherche en neuroimagerie et, notamment, dans le domaine de la cartographie cérébrale, ou « Human Brain Mapping », avec ses diverses applications tant au niveau cognitif que clinique.

Vers une modélisation du fonctionnement cérébral Peu à peu, nous nous approchons du but ultime en neurosciences qui est la description complète du fonctionnement cérébral. L'imagerie par résonance magnétique semble être un outil prometteur dans une telle perspective [Guye *et al.* 2008, Honey *et al.* 2010]. À l'image du génome humain et de sa cartographie complète [Lander *et al.* 2001, Venter *et al.* 2001, Consortium 2004], une nouvelle thématique est apparue en neuroimagerie, le « connectome humain » [Sporns *et al.* 2005, Hagmann *et al.* 2010, Sporns 2010]. La « connectomique » a été définie comme la science traitant de l'assemblage et l'analyse de l'ensemble des neurones et synapses dans le système nerveux, le connectome humain [Hagmann *et al.* 2010]. La seule espèce dont

le système nerveux est décrit dans sa totalité est un nématode appelé *Caenorhabditis elegans*, composé seulement de 302 neurones [White *et al.* 1986]. Cette notion de connectome humain est intrinsèquement liée à la problématique de la relation structure-fonction [Honey *et al.* 2010]. L'IRM semble être la modalité de choix pour la définition de ce connectome à l'échelle macroscopique [Van Dijk *et al.* 2010, Hagmann *et al.* 2010], d'autres techniques (telle que la microscopie électronique) sont utilisées à une échelle plus fine (mésoscopique voire microscopique) [Lichtman *et al.* 2008, Honey *et al.* 2010]. Il semblerait également que ce connectome soit lié au génome avec l'observation de corrélations entre les deux représentations [Lichtman & Sanes 2008].

La construction d'une telle carte du cerveau humain passe par l'analyse de jeux de données de très grande dimension, comprenant des centaines d'individus, afin de caractériser la variabilité individuelle. C'est ainsi que de nouveaux projets d'envergure internationale ont été initiés récemment, comme le « Human Connectome Project » (HCP, www.humanconnectomeproject.org) [Rosen *et al.* 2010] et le « 1 000 Functional Connectomes Project » (www.nitrc.org/projects/fcon_1000/) [Biswal *et al.* 2010], qui collectent et analysent des données de nombreux centres de neurosciences dans le monde entier. De par son engouement et ses premières observations, la définition du connectome pourrait, à court terme, être couplée à celle du génome et ainsi aboutir à une cartographie de notre univers personnel. . .

Les pathologies cérébrales Bien évidemment, la compréhension du fonctionnement cérébral va de pair avec de meilleures connaissances sur les différentes pathologies affectant le système nerveux et, plus particulièrement, le cerveau. De nombreuses études ont montré l'utilité de l'IRM de diffusion et de la tractographie pour la caractérisation de maladies neurodégénératives [Catani 2006, Johansen-Berg & Behrens 2006, Assaf & Pasternak 2008, Fields 2008]. Depuis peu, l'IRM fonctionnelle à l'état de repos a également démontré certains déficits liés à des pathologies [Greicius 2008, Seeley *et al.* 2009, Vanhaudenhuyse *et al.* 2010]. Avec les avancées techniques, la multiplication des études de grande dimension et multimodales et des validations des différentes approches utilisées, on peut imaginer que d'ici quelques années on puisse aboutir à une caractérisation anatomo-fonctionnelle de certaines pathologies, en passant par la notion d'intégrité. D'ailleurs, on peut observer que la notion d'intégrité est liée aux principes de ségrégation et d'intégration. En effet, une perte d'intégrité telle que lors de la survenue d'attaques (qu'elles soient endogènes ou exogènes, *e.g.* la prolifération d'une tumeur ou un traumatisme crânien, respectivement), provoque la dégradation de certaines régions corticales et/ou

faisceaux de fibres de la matière blanche, entraînant une baisse d'intégration des réseaux cérébraux associés ainsi qu'une baisse des performances à certaines fonctions cognitives.

Concernant la problématique du traumatisme crânien léger, la définition de biomarqueurs du syndrome post-commotionnel persistant, à une phase aiguë du traumatisme, pourrait à plus ou moins long terme apporter aux médecins une aide non négligeable dans le diagnostic et, ainsi, faciliter la prise en charge des patients.

« *La recherche est un processus sans fin
dont on ne peut jamais dire comment il évoluera.
L'imprévisible est dans la nature même de la science.* »
François Jacob, *Le jeu des possibles*, Points, Paris, France, 1981.

L'imagerie par Résonance Magnétique

L'imagerie par résonance magnétique est basée sur le phénomène de résonance magnétique nucléaire (RMN), en développement depuis une cinquantaine d'années. Ce phénomène physique a été conceptualisé en 1946 par deux équipes, celles de Bloch (Stanford) [Bloch *et al.* 1946] et de Purcell (Harvard) [Purcell *et al.* 1946]. Ils furent récompensés en 1952 par le prix Nobel de Physique. En 1971, Damadian, en démontrant que les résonances magnétiques des tissus normaux et cancéreux diffèrent [Damadian 1971], engendre un engouement clinique pour cette technique. L'évolution est alors rapide.

Les premiers développements en imagerie datent de 1973. Les premières images chez l'homme ont été réalisées en 1976 par Moor et Hinsaw. Aujourd'hui, après 30 ans d'évolution, l'IRM est devenue une technique majeure de l'imagerie médicale moderne. Potentiellement, elle est appelée encore à des développements importants ; en dehors de l'image morphologique avec sa sensibilité diagnostique démontrée, l'IRM permet aujourd'hui d'autres approches : angiographique, métabolique (spectrométrie ^1H et P), fonctionnelle (perfusion tissulaire, volume sanguin cérébral) et structurale (diffusion).

Nous rappelons ici les principes de l'IRM (section A.1) nécessaires pour comprendre les mécanismes de l'imagerie fonctionnelle (section A.2) et de diffusion (section A.3) utilisées dans ce manuscrit.

A.1 Principe général

A.1.1 Le signal RMN

A.1.1.1 Origine du signal

Les noyaux qui comportent des nucléons non appariés possèdent un moment dipolaire magnétique

$$\mu = \gamma L,$$

où γ est le rapport gyromagnétique et L est le moment cinétique du noyau. Si le moment dipolaire magnétique du noyau interagit avec un champ magnétique extérieur \vec{B}_0 , la dégénérescence des états énergétiques du noyau par rapport au nombre quantique magnétique sera élevée. On nomme cet effet l'effet Zeeman du noyau (figure A.1). Un équilibre thermodynamique des occupations des états énergétiques résulte en une aimantation nette

$$\vec{M}_0 = \frac{\rho\mu^2}{3k_B T} \vec{B}_0, \quad (\text{A.1})$$

où ρ est la densité de spins, T est la température absolue et k_B est la constante de Boltzmann¹. L'amplitude de l'aimantation générée (et, ainsi, du signal observable par la suite) dépend fortement du rapport gyromagnétique du noyau, et de sa concentration dans l'échantillon. Les noyaux d'hydrogène (ou protons) sont particulièrement intéressants en RMN, car leur rapport gyromagnétique est plus important que celui de presque tous les autres noyaux ($\gamma \approx 42 \text{ MHz/T}$) et les échantillons biologiques comportent 60% à 90 % d'eau. Par la suite, nous nous intéresserons à la RMN protonique.

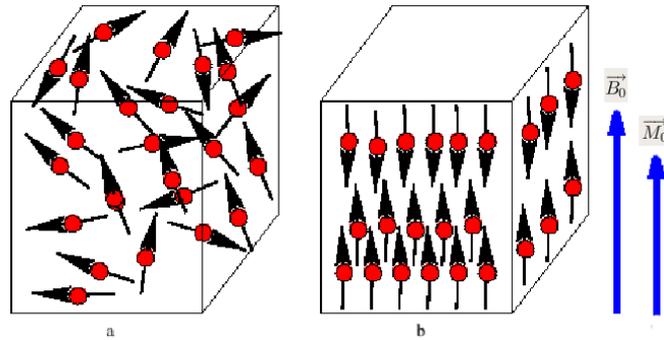


FIGURE A.1 – **Effet Zeeman.** (a) Spins libres de moment magnétique résultant nul. (b) Alignement des spins soumis à \vec{B}_0 , aimantation \vec{M}_0 . Source [Poupon 1999].

Les spins nucléaires individuels et, par conséquent, l'aimantation totale, précessent autour de \vec{B}_0 à la fréquence de Larmor $\vec{\omega}_0$ telle que :

$$\omega_0 = \gamma \parallel \vec{B}_0 \parallel. \quad (\text{A.2})$$

La dépendance de la fréquence de Larmor au champ magnétique est le fondement de toutes les applications de la RMN. Cette fréquence est typiquement de l'ordre de $10^7 - 10^9 \text{ Hz}$, une gamme de fréquences appelée radio fréquence (RF). Au moyen

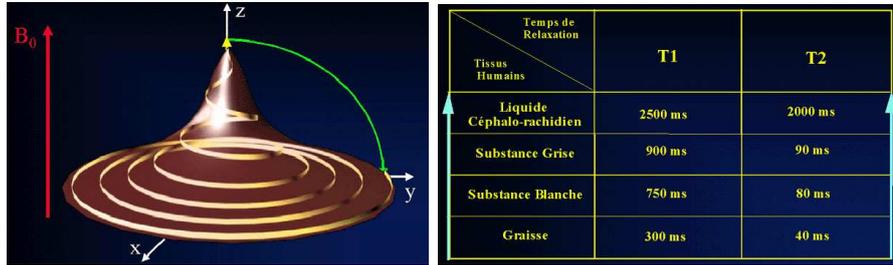
1. $k_B \approx 1,3806505(24) \times 10^{-23} \text{ J/K}$

d'une bobine RF, on génère dans le plan perpendiculaire à \vec{B}_0 un champ magnétique \vec{B}_1 , de faible amplitude par rapport à \vec{B}_0 , polarisé circulairement, et oscillant à la fréquence de Larmor. Dans un système de coordonnées qui tourne à la fréquence ω_0 autour de \vec{B}_0 (référentiel tournant), ce champ \vec{B}_1 est statique. L'aimantation moyenne créée par les spins précesse, lentement, autour de \vec{B}_1 . Par conséquent, une impulsion RF de courte durée éloigne l'aimantation de l'échantillon de sa position d'équilibre thermique (aligné avec \vec{B}_0) d'un angle de bascule α . En raison de l'absorption résonante des champs magnétiques RF par le système de spins nucléaires, on appelle ce phénomène la RMN. La composante transversale de l'aimantation, qui précesse à la fréquence de Larmor dans le plan perpendiculaire à \vec{B}_0 , induit à son tour un signal détectable dans une bobine RF. Les propriétés caractéristiques de ce signal permettent d'obtenir des informations concernant l'échantillon.

A.1.1.2 Relaxation longitudinale et transversale

L'aimantation transversale décroît à cause de l'interaction des spins avec leur entourage (relaxation spin-réseau) et entre eux (relaxation spin-spin) (figure A.2(a)). Par la relaxation spin-réseau, le système de spins transfère de l'énergie à son entourage et s'approche de manière exponentielle de l'équilibre thermodynamique. Ce processus se déroule avec une constante de temps T_1 qui est le temps de relaxation longitudinal. Dans la relaxation spin-spin, les spins échangent de l'énergie entre eux. Leur énergie totale reste constante, mais la corrélation des phases et, par conséquent, l'aimantation transversale nette, décroît de manière exponentielle. Ce processus est caractérisé par une constante de temps T_2 qui est le temps de relaxation transversal. La relaxation spin-spin augmente l'entropie du système de spins, ce système est donc irréversible.

Un autre effet contribue à la relaxation transversale des spins et est, lui, réversible : en présence d'hétérogénéités du champ magnétique, la fréquence de Larmor dépend de la position du spin dans l'échantillon. À cause du déphasage progressif des isochromates, caractérisés par des fréquences de Larmor différentes, l'aimantation transversale totale diminue avec un temps caractéristique de relaxation $T_2^* < T_2$. Comme les temps de relaxation dépendent de l'entourage des noyaux, leur connaissance donne des renseignements concernant la composition de l'échantillon (figure A.2(b)).



(a) Retour à l'équilibre des spins (b) Ordre de grandeurs de temps de relaxation à 1,5 T

FIGURE A.2 – Phénomène de relaxation. Source www.kb.u-psud.fr.

A.1.2 Formation de l'image

A.1.2.1 Localisation du signal

Une résolution spatiale du signal est obtenue en superposant au champ homogène \vec{B}_0 un champ \vec{B}_G , orienté selon \vec{B}_0 , avec un gradient $\vec{G}(t)$ constant dans l'espace

$$\begin{cases} B_G(\vec{r}, t) = 0, \\ \vec{\nabla} B_G(\vec{r}, t) = \vec{G}(t). \end{cases}$$

Pour des échantillons ne présentant qu'une seule fréquence de résonance, l'application d'un gradient qui est constant dans l'espace introduit une relation linéaire entre la fréquence de résonance $\omega(\vec{r}, t)$ et les coordonnées spatiales \vec{r} :

$$\omega(\vec{r}, t) = \omega_0 + \gamma \vec{G}(t) \vec{r}. \quad (\text{A.3})$$

Cela permet de générer une aimantation transversale dans une tranche de l'échantillon, sans perturber l'aimantation du volume extérieur à cette région. Cela est possible grâce à l'application d'une impulsion RF, dite sélective en fréquence, en présence d'un gradient constant [Garraway *et al.* 1974]. Le signal RMN ne proviendra alors que de la tranche excitée et il suffira par la suite de le localiser en deux dimensions.

En absence d'autres gradients, le signal RMN évolue après une impulsion RF pour former ce que l'on appelle le signal de précession libre (« Free Induction Decay », FID), signal à la fréquence constante ω_0 et ayant une phase $\phi = \int_0^t \omega_0 d\tau = \omega_0 t$ à l'instant t . L'origine du temps correspond au moment où l'aimantation transversale est créée par l'impulsion sélective. Ce signal ne comporte aucune information sur son origine spatiale. Si, au contraire, on applique des gradients avant ou pendant l'observation du signal, la phase du signal au moment de l'observation dépendra des

gradients subis par le passé. Le signal RMN $S(t)$ provenant d'un élément de volume $d\vec{r}$ de l'échantillon a alors pour expression à l'instant t :

$$\begin{aligned} dS(t) &\propto I(\vec{r})e^{i\phi(\vec{r},t)} d\vec{r} \\ &\propto I(\vec{r})e^{i\omega_0 t} \exp \left[i\gamma \left(\int_0^t \vec{G}(\tau) d\tau \right) \cdot \vec{r} \right] d\vec{r}, \end{aligned} \quad (\text{A.4})$$

où $I(\vec{r})$ est la densité volumique de l'aimantation transversale disponible au moment de l'acquisition du signal. Ainsi, $I(\vec{r})$ est l'image de l'échantillon que l'on souhaite acquérir. On peut alors introduire le vecteur \vec{k} , appelé vecteur des fréquences spatiales, défini par :

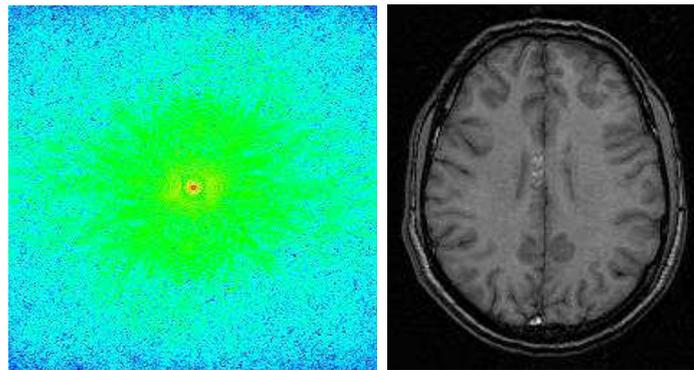
$$\vec{k} = \frac{1}{2\pi} \gamma \int_0^t \vec{G}(\tau) d\tau. \quad (\text{A.5})$$

Avec cette définition, on obtient alors l'expression générale du signal RMN provenant de tout l'échantillon dans le formalisme de l'espace de Fourier, encore appelé espace- \vec{k} [Twieg 1983] :

$$S(\vec{k}) \propto \int I(\vec{r}) e^{i2\pi \vec{k} \cdot \vec{r}} d\vec{r}. \quad (\text{A.6})$$

Dans cette expression, il apparaît que $S(\vec{k})$ est la transformée de Fourier de l'image $I(\vec{r})$, laquelle s'exprime alors de la manière suivante :

$$I(\vec{r}) \propto \int S(\vec{k}) e^{-i2\pi \vec{k} \cdot \vec{r}} d\vec{k}. \quad (\text{A.7})$$



(a) Espace de Fourier

(b) Espace spatial

FIGURE A.3 – Illustration de la représentation des images magnétiques.

Le principe de l'imagerie consiste à échantillonner l'espace- \vec{k} (figure A.3(a)), c'est-à-dire à le « parcourir » à l'aide de gradients $\vec{G}(t)$, tout en mesurant l'amplitude

et la phase du signal (figure A.4). En effet, d'après l'équation (A.5), un gradient $\vec{G}(t)$ correspond à une « vitesse » de déplacement de $\frac{\partial \vec{k}}{\partial t} = \frac{\gamma}{2\pi} \vec{G}(t)$. On constitue ainsi une grille de mesures du signal en fonction des fréquences spatiales. Ensuite, cette image discrète qui représente l'objet dans l'espace- \vec{k} est transformée à l'aide d'une transformée de Fourier discrète pour obtenir une représentation spatiale de cet objet (figure A.3(b)).

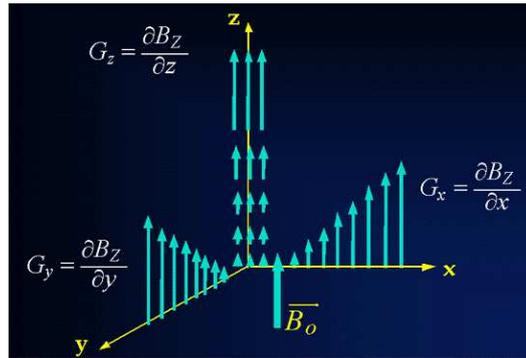


FIGURE A.4 – Gradients de champs magnétique. Source www.kb.u-psud.fr.

Les séquences d'acquisition Une séquence d'acquisition en IRM est la répétition d'opérations (impulsions RF, gradients de champ, lecture du signal). La distribution spatiale des constantes de temps T_1 et T_2 , qui influent sur le système de spins dans les tissus biologiques, est hétérogène. En conséquence, la chronologie des opérations d'excitation détermine la sensibilité du signal envers ces paramètres.

Les séquences classiques Les séquences classiques d'imagerie parcourent l'espace- \vec{k} de manière linéaire. Dans les séquences dites d'écho de gradient, des gradients (forts et de courte durée) sont appliqués pour se déplacer rapidement dans l'espace- \vec{k} (figure A.5). Une ligne de cet espace est échantillonnée en appliquant un gradient de lecture (ou d'encodage en fréquence), le gradient est constant dans le temps, et on observe l'évolution de la phase du signal dans le temps, c'est-à-dire sa fréquence. Pour obtenir l'ensemble des lignes de l'espace, le gradient de lecture est répété pour différentes valeurs de gradients (appelés d'encodage en phase), la durée de la présence de ces gradients reste fixe, et on observe la variation de la phase du signal en fonction de l'amplitude des gradients. Le temps entre deux impulsions RF sélectives successives est appelé temps de répétition (TR). Le signal acquis le long d'une ligne de l'espace est faible aux extrémités et maximal au centre, cet écho de gradient apparaît au moment où l'aire cumulée sous le gradient de lecture est

nulle. Le temps entre l'impulsion RF et le centre de l'écho est appelé temps d'écho (TE). Le temps d'écho est un paramètre qui détermine en partie le contraste qui sera présent dans l'image reconstruite.

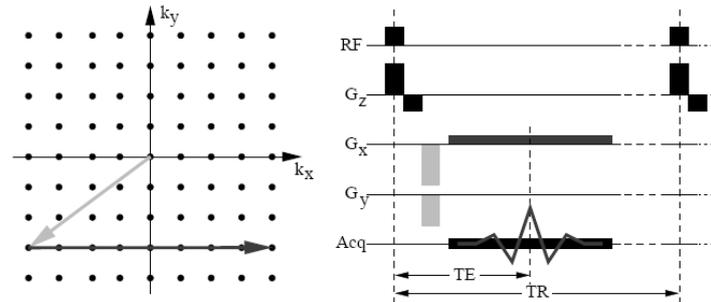


FIGURE A.5 – Illustration d'une séquence de type écho de gradient.

Dans des séquences de type écho de spin, une impulsion RF d'un angle de bascule de 180° est utilisée pour refocaliser les déphasages qui sont dus aux hétérogénéités du champ statique (figure A.6). Si l'impulsion de refocalisation a lieu à $\frac{TE}{2}$ après l'impulsion initiale, l'écho de spin apparaît à TE . Le gradient de lecture est choisi de telle sorte que l'écho de gradient coïncide avec l'écho de spin.

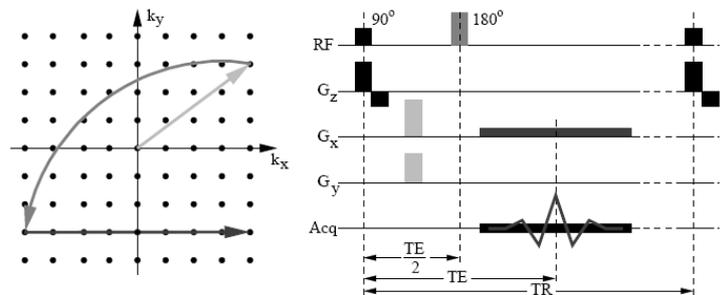


FIGURE A.6 – Illustration d'une séquence de type écho de spin.

Les séquences rapides L'acquisition d'une image de 64 lignes dure environ 1 mn en utilisant une séquence d'écho de gradient classique avec un TR de 1 s. Un suivi dynamique d'un contraste n'est pas envisageable avec un temps minimal d'acquisition par image si important. Dans le but d'accélérer l'acquisition des images, un grand nombre de séquences d'imagerie rapide ont été développées. Nous décrirons par la suite les deux séquences les plus utilisées : « Fast Low Angle Shot » (FLASH) [Haase *et al.* 1986] et « echo planar imaging » (EPI) [Mansfield 1977]. Elles sont

basées, comme de nombreuses autres séquences rapides, sur trois principes d'accélération :

- l'acquisition partielle des données dans l'espace- \vec{k} en exploitant les propriétés du signal,
- le raccourcissement du temps de répétition entre les impulsions RF en utilisant de petits angles de bascule (FLASH),
- la diminution du nombre d'impulsions RF par acquisition de plusieurs lignes suite à une impulsion (EPI).

Le principe de la séquence FLASH, séquence à écho de gradient, consiste à répéter rapidement des impulsions RF à faible angle de bascule. À partir de l'équation (A.13), l'angle de bascule qui maximise le signal disponible pour un TR et un T_1 donnés peut être calculé. Il s'agit de l'angle de Ernst :

$$\alpha_{Ernst} = \arccos \left(e^{-\frac{TR}{T_1}} \right). \quad (\text{A.8})$$

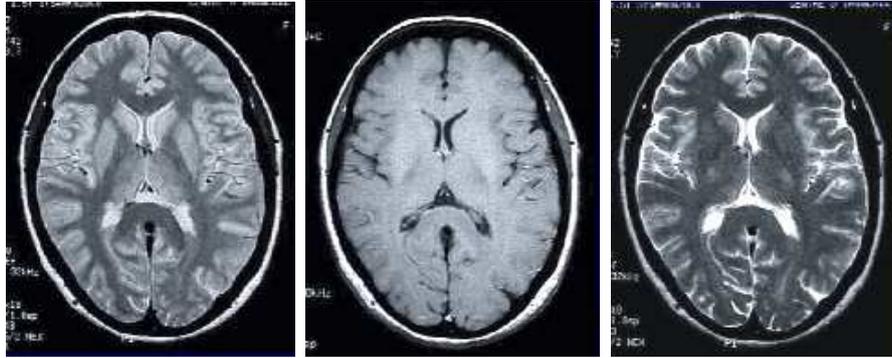
Le TR et le TE étant courts, cette séquence présente une forte pondération en T_1 et une faible pondération en T_2^* ; une image de 64 lignes peut typiquement être acquise en moins de 2 s avec une telle séquence.

Le principe de la séquence EPI est l'acquisition de plusieurs lignes de l'espace- \vec{k} suite à une seule impulsion RF. L'encodage en phase entre les lignes successives de l'espace est réalisé à l'aide de gradients de très courte durée et dont l'aire correspond à la différence entre les aires de deux gradients d'encodage en phase successifs dans une séquence classique. On observe ainsi un « train d'échos » comportant autant d'échos de gradient que l'on échantillonne de lignes. Le TE effectif est le temps d'écho qui correspond à la ligne centrale de l'espace- \vec{k} . Du fait du nombre d'échos acquis, le TE effectif est généralement long (plusieurs dizaines de ms), ce qui confère aux images acquises en EPI une forte pondération en T_2^* . De ce fait, cette séquence est une séquence de choix pour l'acquisition de données fonctionnelles et de diffusion. Avec une séquence EPI dite « single shot », on réalise typiquement une image de taille 64×64 en moins de 100 ms.

A.1.2.2 Le contraste

L'amplitude du signal observé en IRM est proportionnelle à l'amplitude de l'aimantation transversale présente au moment de l'acquisition. Elle dépend de deux types de paramètres : les paramètres propres à la séquence d'acquisition, notamment l'angle de bascule α , le temps d'écho TE, et le temps de répétition TR ; et les paramètres propres à l'échantillon examiné, notamment la densité de proton $\rho(\vec{r})$,

le temps de relaxation longitudinal $T_1(\vec{r})$, et les temps de relaxation transversale $T_2(\vec{r})$ et $T_2^*(\vec{r})$. Pour une séquence donnée, des variations locales de ces derniers paramètres créent des contrastes entre les différentes régions d'une image.



(a) Densité de protons

(b) T1

(c) T2

FIGURE A.7 – **Différentes pondérations d'une image.** *Source www.edu.ge.ch.*

Densité de protons Toute image en IRM comporte une pondération en densité de protons (figure A.7(a)) qui ne dépend pas des paramètres de la séquence. L'aimantation transversale est proportionnelle à l'aimantation longitudinale M_0 à l'équilibre thermique, qui est à son tour proportionnelle à la densité de protons :

$$I \propto \rho,$$

où I représente la densité volumique. Ce contraste n'est dominant que si la contribution des temps de relaxation à l'intensité de l'image est faible.

Contraste T_1 (ou pondération anatomique) Une image est pondérée en T_1 (figure A.7(b)), si la séquence d'acquisition comporte de multiples impulsions RF rapprochées. Du fait d'une relaxation longitudinale incomplète entre les impulsions RF, l'aimantation longitudinale M_{\parallel} disponible avant une impulsion est plus faible que celle à l'équilibre thermique. Un équilibre s'établit entre la destruction de l'aimantation longitudinale par les impulsions RF et son établissement par la relaxation longitudinale pendant le temps TR :

$$M_{\parallel}(1 - \cos \alpha) = (M_0 - M_{\parallel} \cos \alpha) \left[1 - e^{-\frac{TR}{T_1}} \right], \quad (\text{A.9})$$

où α est l'angle de bascule des impulsions RF. I est proportionnelle à l'aimantation transversale M_{\perp} créée par l'impulsion RF, qui se calcule selon :

$$M_{\perp} = M_{\parallel} \sin \alpha. \quad (\text{A.10})$$

D'où :

$$M_{\parallel} = M_0 \sin \alpha \frac{1 - e^{-\frac{TR}{T_1}}}{1 - \cos \alpha e^{-\frac{TR}{T_1}}}. \quad (\text{A.11})$$

Ainsi, le degré de rétablissement de l'aimantation longitudinale entre deux impulsions et, par conséquent, l'amplitude du signal, dépendent du T_1 local. Une telle pondération peut être évitée en utilisant des temps de répétition longs et/ou des angles de bascule faibles.

Contraste T_2 ou T_2^* (ou pondération tissulaire) Le contraste en T_2^* (figure A.7(c)) est dû à un déphasage de spins, qui a lieu entre l'impulsion RF et l'acquisition du signal. Ainsi, une augmentation de TE augmente le contraste relatif entre tissus de T_2^* différents. Comme indiqué plus haut, T_2 décrit les déphasages uniquement dus aux interactions spin-spin, tandis que T_2^* inclut les effets d'hétérogénéités de champ. Les séquences d'écho de gradient présentent une pondération T_2^* , tandis qu'en refocalisant l'aimantation transversale dans les séquences d'écho de spin on obtient un contraste T_2 . Dans les deux cas, l'aimantation transversale qui reste au moment de l'acquisition décroît de manière exponentielle avec TE :

$$I = M_{\perp} e^{-\frac{TE}{T_2^*}}. \quad (\text{A.12})$$

En résumé, à partir des équations (A.1), (A.11), et (A.12), on obtient la densité de l'aimantation transversale au moment de l'acquisition dans une séquence simple de type écho de gradient ou écho de spin :

$$I(\vec{r}) = \frac{\mu^2}{3k_B T} B_0 \rho(\vec{r}) \sin \alpha e^{-\frac{TE}{T_2^*(\vec{r})}} \frac{1 - e^{-\frac{TR}{T_1(\vec{r})}}}{1 - \cos \alpha e^{-\frac{TR}{T_1(\vec{r})}}}. \quad (\text{A.13})$$

L'amplitude du signal reçu par la bobine RF est proportionnelle à cette aimantation transversale, mais aussi au volume V_p des pixels ou voxels de l'image et à la sensibilité de la bobine.

A.1.2.3 Le bruit

La qualité d'une image peut être quantifiée par le rapport signal sur bruit (RSB), ou encore par le rapport contraste sur bruit (RCB). Ces paramètres quantifient respectivement la possibilité de distinguer dans l'image la présence et l'absence de tissu (RSB), ou la présence de différents tissus (RCB). L'amplitude du bruit dépend de plusieurs paramètres.

Les sources de bruit Il a déjà été évoqué que l'aimantation longitudinale créée dans l'échantillon par le champ statique est faible. Il en va de même pour le signal RF généré par l'aimantation transversale et la tension induite dans la bobine de l'imageur. Il n'est pas rare que le signal observé soit du même ordre de grandeur que le bruit thermique. Dans une expérience RMN, divers dissipatifs contribuent au bruit (dans l'échantillon, la bobine etc.). Comme la largeur spectrale du signal Δf est très faible par rapport aux fréquences RF utilisées, presque tous les bruits peuvent être représentés par un bruit blanc. Par un filtrage adapté, le bruit en dehors de la bande spectrale du signal peut être éliminé. L'amplitude du bruit présent dans une image dépend alors de la largeur spectrale du signal.

L'influence du bruit sur l'image D'après l'équation (A.3), $\Delta\omega$ dépend de la taille Δr de la zone étudiée et de l'amplitude des gradients de lecture : $\Delta\omega = 2\pi\gamma G\Delta r$. Ainsi, plus l'amplitude des gradients de lecture est réduite, plus la bande passante du filtre est petite, et moins il y a de bruit. Comme le vecteur \vec{k} dépend uniquement de l'intégrale temporelle des gradients (équation (A.5)), il est possible de choisir librement l'amplitude des gradients pour obtenir un encodage spatial de l'objet. Un autre moyen d'augmenter le RSB dans l'image est de cumuler des données sur plusieurs acquisitions. Comme le bruit présent dans les différentes acquisitions est indépendant, le RSB de l'image résultante est multiplié par la racine carrée du nombre d'acquisitions. Ainsi, le RSB peut toujours être augmenté au prix d'un temps d'acquisition plus long.

A.1.2.4 Les artefacts

L'IRM repose sur l'hypothèse que la fréquence des spins dépend uniquement du champ statique et des gradients appliqués (équation (A.3)). L'effet d'un gradient G appliqué pendant un temps τ peut être résumé par un déphasage du signal qui dépend de sa position dans l'image. Le problème de la localisation du signal réside dans le fait que la fréquence et, par conséquent, la phase du signal observé dépendent aussi d'autres mécanismes. Cela est à l'origine des deux principaux artefacts de l'IRM.

Artefact de susceptibilité magnétique Il a déjà été évoqué que le champ statique n'est pas parfaitement homogène dans l'échantillon, à cause des différentes susceptibilités magnétiques qu'il peut y avoir. Une variation spatiale de ω_0 (équation (A.2)) en est la conséquence. Ces hétérogénéités créent des distorsions dans l'image, principalement dans la direction du gradient le plus faible. Il est possible de

diminuer les hétérogénéités de champ grâce à des bobines réglables, appelées bobines de Shim. En ajustant ces bobines, les variations de champ induites par l'échantillon peuvent être compensées en partie. Si cela n'est pas suffisant, une augmentation de l'amplitude des gradients peut être envisagée. Il est également possible de mesurer l'allure réelle du champ, et prendre en compte cette information pour la localisation du signal [Jezzard & Balaban 1995].

Artefact de déplacement chimique La fréquence de Larmor dépend du champ \vec{B}_0 au niveau du noyau. À l'échelle microscopique, ce champ est influencé par l'effet de blindage de l'entourage électronique du noyau. Par conséquent, les fréquences des noyaux varient en fonction de leur position dans une molécule et leurs contributions respectives forment un spectre caractéristique de la molécule. La molécule la plus importante pour l'imagerie des tissus biologiques est l'eau qui, grâce à sa simplicité, ne présente qu'une seule fréquence. Mais dans la plupart des tissus biologiques, on trouve également de la graisse, molécule pour laquelle la fréquence des protons les plus abondants est décalée de 3,34 ppm par rapport à celle de l'eau. Ceci induit un déplacement de l'image par rapport à celle provenant de l'eau. Ce déplacement est typiquement de l'ordre de plusieurs millimètres et peut atteindre plus d'un centimètre dans les séquences d'acquisition rapide. Pour éviter cet artefact, il est possible de supprimer le signal de la graisse en excitant sélectivement les molécules d'eau à l'aide d'une impulsion RF.

D'autres types d'artefacts existent en IRM, ils sont généralement indépendants de la nature de l'échantillon examiné : artefact métallique lié à la présence éventuelle d'un objet métallique dans l'échantillon, distordant le champ magnétique ; artefact de mouvements pendant l'acquisition, déformant l'image ; artefact de repliement lorsque l'échantillon est de taille trop importante par rapport au champ de vue ; artefact de troncature ; artefacts liés à l'imageur ; etc.

A.2 L'IRM fonctionnelle

L'IRM fonctionnelle (IRMf) vise à refléter une fonction spécifique de manière dynamique. Plusieurs types de séquences existent en IRMf, nous ne nous intéresserons ici qu'à l'imagerie BOLD (« Blood Oxygen Level Dependent ») [Ogawa *et al.* 1990], qui est la plus répandue de nos jours. Cette modalité permet de représenter indirectement l'activité des neurones. La réponse métabolique et hémodynamique d'une activation neuronale est telle que l'oxygénation sanguine augmente dans les capillaires et veinules qui drainent la région activée. Cette oxygénation a une influence sur

le signal observé dans des images pondérées en T_2^* grâce aux propriétés magnétiques de l'hémoglobine.

A.2.1 L'oxygénation sanguine

La quantité d'oxygène dissoute dans le plasma est faible par rapport à celle transportée au sein des globules rouges par l'intermédiaire de l'hémoglobine. L'hémoglobine existe essentiellement sous deux formes : l'oxyhémoglobine (HbO_2), et la désoxyhémoglobine (Hb). Il s'établit un équilibre dynamique entre l'oxygène dissous dans le sang et celui lié à l'hémoglobine. Suivant la loi de Fick, qui postule une conservation de l'oxygène, la quantité d'oxygène consommée ($P_c(O_2)$) est proportionnelle au produit du débit sanguin cérébral (Q_{SC}) et de la concentration en Hb dans le sang veineux ($C_s(Hb)$) :

$$P_c(O_2) \propto Q_{SC} \cdot C_s(Hb). \quad (\text{A.14})$$

A.2.2 Le contraste BOLD

En 1936, Pauling et Coryell ont montré que la désoxyhémoglobine était paramagnétique et que les propriétés magnétiques du sang dépendaient donc de son oxygénation, tandis que l'oxyhémoglobine est faiblement diamagnétique [Pauling & Coryell 1936]. Ainsi, l'oxyhémoglobine a la même susceptibilité magnétique que l'eau. La différence de susceptibilité magnétique entre des globules rouges contenant uniquement de l'hémoglobine oxygénée et l'eau est de l'ordre de 2,3 ppm. Ceci mène à une différence de susceptibilité entre le sang et le tissu extravasculaire, $\Delta\chi$, de

$$\Delta\chi \approx 2,3H_t C_s(Hb),$$

où H_t est l'hématocrite, c'est-à-dire la fraction du volume occupée par les globules rouges. Cette différence de susceptibilité a pour effet de modifier le champ magnétique local et crée une inhomogénéité du champ. Ceci a pour conséquence un déphasage des spins localement et une modification de la pondération tissulaire [Thulborn *et al.* 1982]. Le temps T_2^* est inversement proportionnel au volume sanguin cérébral (V_{SC}) [Boxerman *et al.* 1995, Ogawa *et al.* 1993]. La relation entre $\Delta\chi$ et T_2^* dépend du diamètre des vaisseaux, des propriétés de diffusion des molécules d'eau à l'origine du signal RMN, et de l'orientation des vaisseaux par rapport au champ magnétique statique. Un modèle couramment utilisé affirme une dépendance supra-linéaire, qui résulte d'une contribution linéaire pour les veinules et d'une contribution quadratique pour les capillaires

[Luz & Meiboom 1963, Boxerman *et al.* 1995, Ogawa *et al.* 1993] :

$$\Delta \left(\frac{1}{T_2^*} \right) \propto \Delta(V_{SC} \cdot \Delta \chi^\beta). \quad (\text{A.15})$$

D'après des simulations de Monte Carlo, la valeur de β serait de 1,2 pour le contraste BOLD à 1,5 T [Davis *et al.* 1998].

A partir des équations (A.14) et (A.15), on déduit la variation de la pondération tissulaire en fonction des paramètres physiologiques affectés par une activation neuronale :

$$\Delta \left(\frac{1}{T_2^*} \right) \propto \Delta \left[V_{SC} \left(\frac{H_t P_c(O_2)}{Q_{SC}} \right)^\beta \right]. \quad (\text{A.16})$$

Une activation neuronale a pour conséquence une faible augmentation de la consommation d'oxygène et du volume cérébral, ainsi qu'une forte augmentation du débit sanguin cérébral. La relation exacte n'est pas connue, et elle est potentiellement variable selon les régions impliquées. Néanmoins, il en résulte une augmentation de l'amplitude du signal observé dans les images pondérées en T_2^* . Cette méthode a été utilisée pour la première fois en 1992, pour étudier le cerveau humain [Kwong *et al.* 1992].

A.3 L'IRM de diffusion

L'IRM de diffusion (IRMd) permet d'obtenir localement des informations caractérisant le mouvement spontané des molécules d'eau dans un milieu, et de remonter à la structure sous-jacente de ce dernier. En particulier, cette technique permet de visualiser indirectement la structure microscopique de la matière blanche du système nerveux.

A.3.1 Le concept de l'IRMd

A.3.1.1 Le principe physique

Dans un milieu, les molécules sont animées aléatoirement. Cette agitation due à des effets thermodynamiques est appelée mouvement brownien, caractérisé par Einstein en 1905 [Einstein 1905], et se modélise à l'échelle macroscopique par un phénomène de diffusion. Dans un milieu isotrope, la probabilité qu'une molécule se déplace d'une distance r pendant le temps τ suit une loi normale, de variance $\langle r^2 \rangle$ donnée par :

$$\langle r^2 \rangle = 6D\tau, \quad (\text{A.17})$$

où D est le coefficient de diffusion, qui dépend du milieu et de la molécule.

A.3.1.2 La pondération en diffusion

Pour rendre l'IRM sensible à la diffusion, l'IRMd ajoute aux hétérogénéités du champ magnétique statique un gradient de champ, dit *gradient de diffusion*, constant et d'amplitude très supérieure à celles des hétérogénéités, pour que l'influence de ces dernières devienne négligeable. Ce gradient de diffusion introduit un déphasage des spins lors du retour à l'équilibre. Puis, avant l'acquisition du signal, on applique un second gradient de diffusion négatif (avec une durée et une amplitude identiques au premier) afin de rephaser les spins. Ainsi, le signal mesuré est identique à celui que l'on aurait obtenu sans les gradients de diffusion, à l'exception des déphasages supplémentaires introduits par la diffusion des molécules (figure A.8). Le résultat est une image superposable à l'image sans pondération, où certaines zones sont atténuées, suivant l'équation de Stejskal-Tanner [Stejskal & Tanner 1965] :

$$S = S_0 e^{-b \vec{u}^T D \vec{u}}, \quad (\text{A.18})$$

où S_0 est le signal acquis sans pondération en diffusion, \vec{u} est un vecteur unitaire décrivant la direction de pondération, et b est le facteur de pondération donné par :

$$b = \int_0^{\tau} [\gamma G(t)t]^2 dt, \quad (\text{A.19})$$

où G est le gradient de diffusion. D est caractéristique du milieu, tandis que b est fixé par les paramètres d'acquisition.

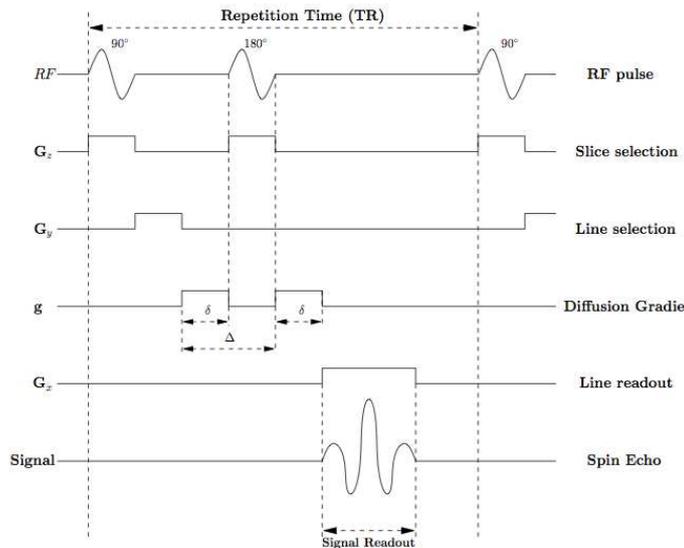


FIGURE A.8 – Illustration d'une séquence d'IRMd. Source [Descoteaux 2008b].

Les données de diffusion peuvent être représentées comme une image de l'intensité du signal ou comme une cartographie de coefficients dérivés, tel que le coefficient de diffusion apparent (« Apparent Diffusion Coefficient », ADC) [Mori & Zhang 2006]. Le calcul de l'ADC requiert au minimum deux acquisitions avec des valeurs de b différentes où l'on module l'intensité du signal en fonction de b (figure A.9). Un faible ADC correspond à une forte intensité du signal, soit une diffusion restreinte.

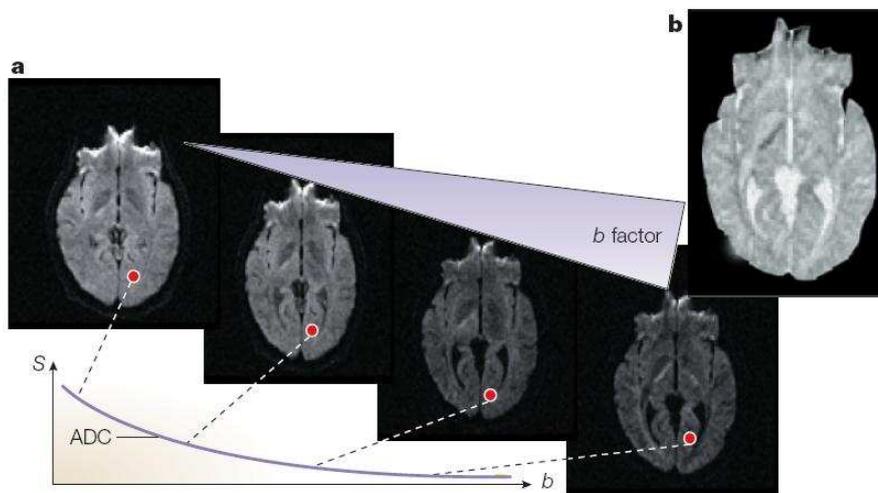


FIGURE A.9 – **La pondération en diffusion.** (a) Différentes valeurs de b . (b) Image de l'ADC. Source [Le Bihan 2003].

A.3.2 Le tenseur de diffusion

Dans un milieu de type anisotrope, la mobilité des molécules varie en fonction des obstacles qu'elles sont susceptibles de rencontrer. Ainsi, le coefficient de diffusion, scalaire dans le cas isotrope, sera remplacé par un modèle plus général tel que le tenseur de diffusion (« Diffusion Tensor ») [Le Bihan *et al.* 1986, Le Bihan 1991, Basser *et al.* 1994a, Basser *et al.* 1994b]. Si la durée τ est suffisante, la taille moyenne du volume qui circonscrit les molécules en mouvement est telle que les molécules qui interagissent avec les obstacles sont plus nombreuses, et le tenseur reflète indirectement la microstructure du milieu. De par son importance, le tenseur de diffusion est devenu une modalité à part entière : l'imagerie du tenseur de diffusion (« Diffusion Tensor Imaging », DTI).

A.3.2.1 Modèle

Le modèle du tenseur de diffusion repose sur les lois empiriques de Fick, il découle de ces lois une formulation probabiliste du déplacement des molécules au sein d'un milieu :

$$p(x + r|x, \tau) = \frac{1}{\sqrt{(4\pi\tau)^3 |\mathbf{D}|}} \exp\left(-\frac{\mathbf{r}^t \mathbf{D}^{-1} \mathbf{r}}{4\tau}\right), \quad (\text{A.20})$$

où \mathbf{D} est le tenseur de diffusion, x un point et \mathbf{r} le déplacement de ce point. Le tenseur de diffusion est une matrice 3×3 symétrique définie positive, qui donne la valeur de la diffusion \mathbf{D} en tout point x et dans toute direction \mathbf{r} :

$$D = \mathbf{r}^t \mathbf{D}(x) \mathbf{r}. \quad (\text{A.21})$$

A.3.2.2 Estimation du tenseur

En DTI, pour estimer le jeu de coefficients de diffusion du tenseur (matrice 3×3), les gradients de diffusion sont utilisés dans plusieurs directions (6 au minimum) et on résout le système formé par les N équations de Stejskal-Tanner (équation A.18) (N étant le nombre de directions) :

$$\frac{1}{b} \ln\left(\frac{S_0}{S}\right) = h^t d, \quad d = \begin{pmatrix} D_{xx} \\ D_{yy} \\ D_{zz} \\ D_{xy} \\ D_{xz} \\ D_{yz} \end{pmatrix}, \quad h = \begin{pmatrix} g_x^2 \\ g_y^2 \\ g_z^2 \\ 2g_x g_y \\ 2g_x g_z \\ 2g_y g_z \end{pmatrix}, \quad (\text{A.22})$$

où g_i correspond à la composante du gradient G dans la direction i . Si le nombre de directions est de 6, on peut alors résoudre le système de manière directe par inversion de matrice. Cependant, les imageurs offrent la possibilité de fournir des images de diffusion suivant plusieurs dizaines voir centaines de directions. Dans ce cas, le système est surcontraint, on réalise une résolution approchée par minimisation du biais entre la mesure et la prédiction, avec par exemple l'utilisation de M-estimateurs [Poupon 1999].

Le champ de tenseur étant bruité, et souvent incomplet (l'estimateur n'assure pas l'obtention de matrices définies positives, qui dans ce cas sont à rejeter), il est recommandé de régulariser ce champ, notamment pour des post-traitements, tel que la tractographie de faisceaux de fibres [Mangin *et al.* 2002, Tschumperlé & Deriche 2003].

A.3.2.3 Interprétation

Le tenseur de diffusion est une représentation matricielle de la diffusion dans l'espace en chaque voxel de l'image. L'interprétation directe de ce tenseur n'est pas la manière la plus informative ni la plus visuellement aisée, il est nécessaire d'avoir à sa disposition des représentations plus synthétiques (figure A.10). Ainsi, de nombreux invariants rotationnels ont été développés, permettant notamment de réaliser des analyses statistiques à grande échelle. Parmi ces nouveaux indices, les deux principaux sont la diffusivité moyenne (DM) et la fraction d'anisotropie (FA).

La DM peut être simplement calculée à partir de la trace normalisée du tenseur :

$$DM = \frac{1}{3} \text{Tr}(\mathbf{D}). \quad (\text{A.23})$$

La FA mesure la déviation de \mathbf{D} par rapport au tenseur isotrope équivalent (*i.e.* $DM \cdot \mathbf{I}$, avec \mathbf{I} la matrice identité). Elle peut être exprimée à partir des valeurs propres λ_i de \mathbf{D} :

$$FA = \frac{3}{2} \sqrt{\frac{\sum_i (\lambda_i - \langle \lambda \rangle)^2}{\sum_i \lambda_i^2}}, \quad (\text{A.24})$$

où $\langle \lambda \rangle$ est la moyenne des valeurs propres. Cette mesure est telle que dans les régions où la diffusion est cohérente (faisceau de fibres), sa valeur est importante. Les cartes de FA peuvent être codées en couleurs, en utilisant l'orientation du vecteur principal du tenseur de diffusion [Douck *et al.* 1991]. On peut également représenter ce tenseur de façon géométrique, notamment par des ellipsoïdes (figure A.10).

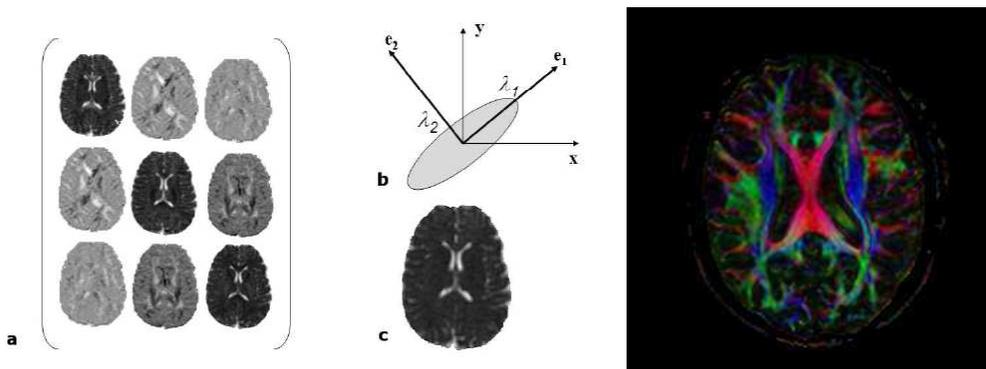


FIGURE A.10 – **Modèle du tenseur de diffusion.** (a) Représentation des valeurs du tenseur à travers une coupe du cerveau. (b) Représentation du tenseur par un ellipsoïde 2D. (c) Image de DM. À droite, image en fausses couleurs de la FA. *Source [Jbabdi 2006].*

A.3.2.4 Limitations

La DTI estime la distribution spatiale de la diffusion au sein de chaque voxel constituant une image, elle suppose que la diffusion n'a que peu de degrés de liberté et est soumise à des contraintes fortes sur sa distribution spatiale. En raison des limites techniques de l'IRMd, la résolution des voxels est en général médiocre, typiquement on a des voxels de 2 mm de côté. De ce fait, il n'est pas exclu qu'à l'intérieur même d'un voxel il existe plusieurs directions de diffusion privilégiées, notamment lors de croisements de fibres [Wiegell *et al.* 2000]. C'est ce qu'on appelle l'effet de volume partiel. Dans ce cas, le modèle proposé par la DTI est mal adapté, il se contente d'indiquer la direction principale du voxel en moyennant l'ensemble des directions.

D'autres modèles de diffusion ont été développés afin de pallier cet inconvénient prédominant de la DTI. Ils reposent tous sur le même principe, qui est l'augmentation de la résolution angulaire. Il existe deux manières de traiter les images à haute résolution angulaire : les techniques basées sur un modèle multi-tenseur, qui est une extension de la DTI, et les techniques basées sur le modèle de la fonction de distribution des orientations (« Orientation Distribution Function », ODF) (figure A.11), où l'orientation n'a pas de contraintes de forme.

A.3.3 Méthode ODF

Les méthodes ODF ou dites sans modèle (« Model Free ») sont basées sur la transformée de Radon sphérique [Tuch 2002, Tuch 2004]. Il existe deux méthodes principales : la « Diffusion Spectrum Imaging » (DSI) [Frank 2001, Tuch 2002] et la « Q-Ball » [Tuch 2004]. Elles reposent sur la relation liant l'atténuation du signal d'IRMd et la densité de probabilité de déplacement des spins [Stejskal & Tanner 1965] :

$$\frac{S}{S_0} = \int P(r) e^{-i\gamma\tau G \vec{u}^T r dr}, \quad (\text{A.25})$$

où $P(r)$ est la densité de probabilité du déplacement r des spins, pendant un temps τ (correspondant à la durée du gradient de diffusion), G l'amplitude du gradient et \vec{u} la direction de celui-ci. En posant $\vec{q} = \gamma\tau G \vec{u}$, correspondant à un vecteur de déplacement, on obtient :

$$\frac{S}{S_0} = \int P(r) e^{-i\vec{q}^T r dr} = \mathcal{F}[P(r)](\vec{q}), \quad (\text{A.26})$$

où \mathcal{F} représente la transformée de Fourier. Ainsi l'atténuation du signal pondéré en diffusion est la transformée de Fourier de la probabilité de déplacement des spins en

fonction du vecteur de déplacement. Cette relation permet de calculer la densité de probabilité de déplacement de spins par transformation de Fourier inverse :

$$P(r) = \mathcal{F}^{-1}\left[\frac{S}{S_0}\right](q). \quad (\text{A.27})$$

Pour obtenir l'ODF (figure A.11), notée Ψ , il suffit d'appliquer une projection radiale de la densité de probabilité :

$$\Psi(\vec{g}) = \int_0^\infty P(r\vec{g})dr, \quad (\text{A.28})$$

où \vec{g} est un vecteur unitaire distribué sur une sphère.

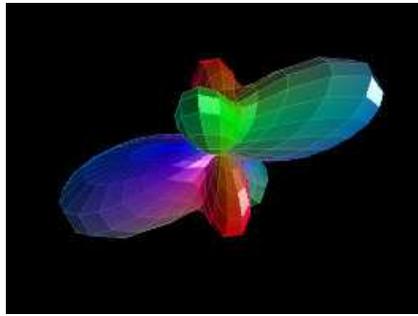


FIGURE A.11 – Illustration de l'ODF.

En DSI, pour calculer cette ODF (figure A.11) on réalise la transformée de Fourier inverse du signal de diffusion [Tuch 2002], puis on applique la projection radiale. À la différence de la méthode DSI, l'approche Q-Ball se propose de ne pas échantillonner tout l'espace, mais seulement une sphère. Pour cela, on s'appuie sur le théorème de Tuch [Tuch 2004] qui stipule que la transformée de Funk-Radon généralisée du signal de diffusion donne une bonne approximation de l'ODF.

Détection de réseaux fonctionnels en IRMf par ACIs

La méthode utilisée pour extraire un ensemble de régions, ou nœuds, structurées spatialement, à partir d'un ensemble de données d'IRMf à l'état de repos, est appelée NEDICA (« Detection of group functional networks in fMRI using sICA ») [Perlberg *et al.* 2008]. Cette méthode se divise en deux parties. Premièrement, une étude individuelle par analyse en composantes indépendantes spatiales (ACIs) permet d'extraire un ensemble de composantes ainsi que les décours temporels associés et ce, pour chaque sujet. Puis, une procédure de classification hiérarchique permet, à partir de l'ensemble des composantes précédemment extraites, de définir l'ensemble des composantes spatiales, reproductibles à l'échelle du groupe de sujets.

B.1 Analyse en composantes indépendantes spatiales

Soit \mathcal{X} un ensemble de P jeux de données d'IRMf. Chaque jeu de données d'IRMf peut se résumer en une matrice $\mathbf{X} = (\mathbf{x}_{ij})_{i \in [1, N], j \in [1, T]}$, composée de T échantillons temporels et de N voxels. Le modèle de l'ACIs se formule comme suit :

$$\mathbf{X} = \mathbf{A}\mathbf{F}, \tag{B.1}$$

où \mathbf{A} est une matrice dite de mélange de taille $T \times T$, et \mathbf{F} est la matrice des sources spatialement indépendantes, de taille $T \times N$.

Cet énoncé du problème, dit de séparation de sources, conduit à la résolution d'un problème inverse mal posé, consistant à retrouver \mathbf{F} et \mathbf{A} , connaissant \mathbf{X} . Pour rendre le modèle identifiable, il est nécessaire d'introduire des contraintes, comme l'indépendance statistique, sur les sources et/ou la matrice de mélange. Cette approche est appelée séparation de sources à l'aveugle, elle consiste à trouver les sources qui expliquent le mieux les données mesurées. La méthode de résolution employée dans NEDICA est l'algorithme Infomax [Bell & Sejnowski 1995]. Il a été montré que cet algorithme est l'un de ceux qui donnent des résultats les plus probants en IRMf [Correa *et al.* 2007]. Cet algorithme repose sur le principe des réseaux de

neurones, qui consiste à maximiser le flux d'information entre les différentes couches de neurones [Linsker 1988].

La résolution de l'équation (B.1), nous permet d'obtenir un ensemble de K composantes décrivant la majeure partie de la variance des données ($K < T$)

$$\mathcal{C} = \{C_i = (\mathbf{f}_i, \mathbf{a}^i)_{i \in 1, \dots, K}\}, \quad (\text{B.2})$$

où \mathbf{f}_i sont les composantes spatialement indépendantes (vecteurs de longueur N) et \mathbf{a}^i les décours temporels associés (vecteurs de longueur T), et ce pour chacun des sujets. L'ensemble des $K \times P$ composantes spatiales calculées sur l'ensemble \mathcal{X} et transformées en score Z^1 est noté \mathcal{F} . Ensuite, une normalisation spatiale des composantes dans un espace commun (MNI), par le biais d'une transformation non linéaire, permet d'envisager une analyse de groupe. L'ensemble des composantes ainsi normalisées est noté :

$$\tilde{\mathcal{F}} = \{\tilde{\mathbf{f}}_i\}_{i \in 1, \dots, K}. \quad (\text{B.3})$$

Une fois ces ensembles déterminés, on souhaite obtenir des classes de composantes représentatives du groupe de sujets (*i.e.* reproductibles), ceci est réalisé en utilisant une classification hiérarchique.

B.2 Classification hiérarchique

Pour avoir des résultats à l'échelle du groupe, une classification hiérarchique est réalisée à partir de l'ensemble des composantes de $\tilde{\mathcal{F}}$. La classification a pour but de regrouper les composantes les plus proches spatialement. Pour appliquer une telle méthode, il faut, dans un premier temps, définir un critère de similarité spatiale entre les composantes. Ce critère est basé sur la notion de distance, définie à partir du coefficient de corrélation de Pearson :

$$d(\tilde{\mathbf{f}}_i, \tilde{\mathbf{f}}_j) = \sqrt{1 - r_{ij}}, \quad (\text{B.4})$$

avec r_{ij} le coefficient de corrélation spatiale entre $\tilde{\mathbf{f}}_i$ et $\tilde{\mathbf{f}}_j$. La classification est alors réalisée en utilisant le critère de l'augmentation d'inertie pour effectuer l'agrégation [Hartigan 1975]. Ce critère consiste à minimiser le gain d'inertie intraclasse entre une partition à K classes et une partition à $K - 1$ classes obtenue en fusionnant deux classes de la partition à K classes. Cette procédure permet de construire une hiérarchie qui peut être visualisée sous la forme d'un arbre appelé dendrogramme (figure B.1).

1. Le score Z , ou score standard, indique de combien d'écart-type une observation est écartée de la valeur moyenne.

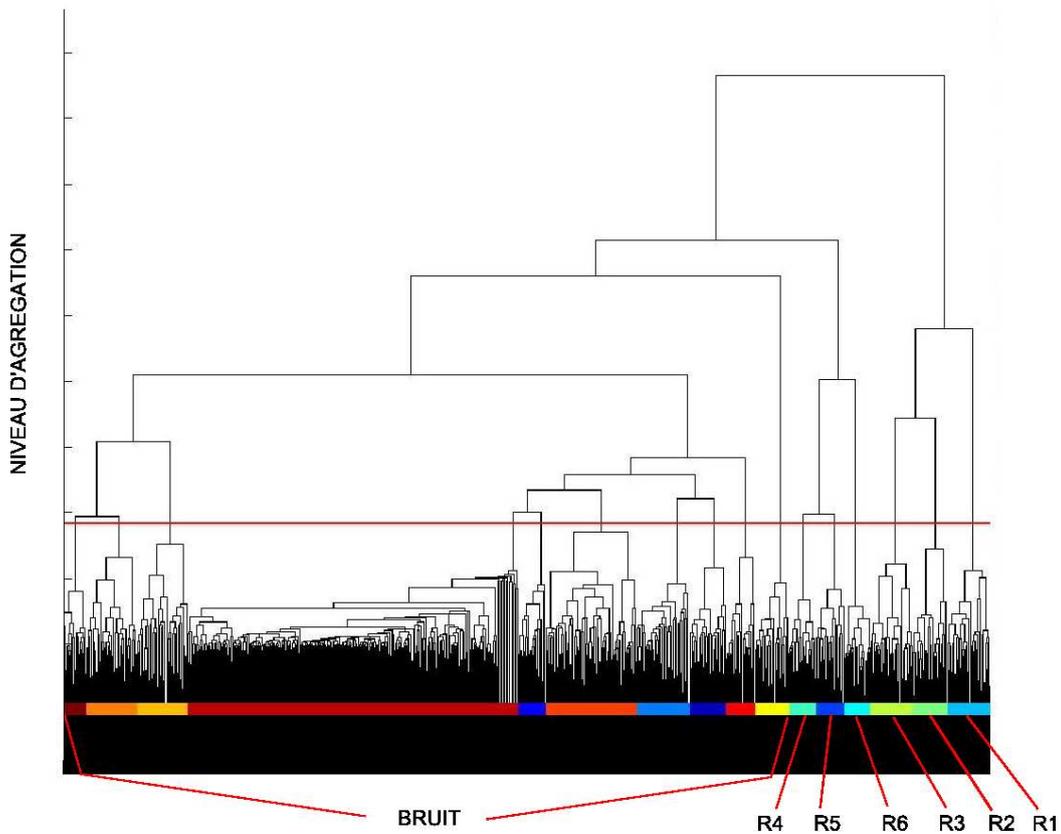


FIGURE B.1 – Illustration d'un dendrogramme.

B.3 Choix des classes d'intérêt

Pour accéder aux regroupements pertinents, il est nécessaire de choisir par seuillage de l'arbre la meilleure partition donnée par la hiérarchie. Les critères de seuil sont en termes d'unicité des composantes spatiales individuelles choisies à la construction des classes, et de représentativité de la classe au sein de la population des sujets :

$$\text{Unicité} = \frac{\text{Nombre de composantes constituant la classe}}{\text{Nombre total de sujets de l'étude}},$$

$$\text{Représentativité} = \frac{\text{Nombre de sujets représentés par la classe}}{\text{Nombre total de sujets de l'étude}}.$$

En d'autres termes, on force l'analyse à ce que les classes obtenues après le seuillage de l'arbre ne comportent qu'une et une seule composante spatiale par individu et qu'au sein d'une classe, le plus possible d'individus aient participé à sa construction. Il en résulte la détermination d'un certain nombre de classes \mathcal{P}_q telles

que $\mathcal{P}_q = \left\{ \tilde{\mathbf{f}}_{q(i)} \right\}_{i=1, \dots, \#\mathcal{P}_q}$, où $q(i)$ décrit l'ensemble des numéros des composantes de la classe \mathcal{P}_q . Une fois les classes déterminées, on calcule une composante spatiale moyenne représentative de la classe en utilisant un modèle à effet fixe.

Parmi l'ensemble des classes ainsi déterminées, certaines révèlent des réseaux cérébraux associés à des processus neurocognitifs et comportementaux, d'autres révèlent des structures associées à des processus de bruits (d'ordre physiologique et/ou physique, *i.e.* mouvement du sujet, homogénéité du champ magnétique...). Pour une illustration des réseaux cérébraux extraits par NEDICA, voir la figure 1.18 du chapitre 1.

Suivi de fibres probabiliste de la matière blanche

La méthode de suivi de fibres qui nous avons décidé d'utiliser dans les différents travaux de cette thèse est une tractographie dite probabiliste, appelée « Ball and Stick » [Behrens *et al.* 2007a], implémentée dans FSL¹ [Smith *et al.* 2004, Woolrich *et al.* 2009]. Cette méthode prend en compte l'incertitude contenue dans les données, provenant de diverses sources (*i.e.* résolution voxélique, niveau de bruit...). L'ensemble de ces incertitudes peut être représenté dans la forme des fonctions de densité de probabilité (PDF, « Probability Density Function »). Cette annexe se divise en deux parties, dans la première partie, nous décrivons une technique pour estimer les PDFs des paramètres de n'importe quel modèle de diffusion localement, puis, nous décrivons une technique pour inférer la mesure de connectivité structurelle à une échelle globale. L'ensemble de ces méthodes repose sur l'utilisation de techniques bayésiennes, qui permettent l'application de contraintes, *a priori*, sur les paramètres du modèle.

C.1 Estimation des paramètres localement

Dans la présente section, nous allons décrire la procédure d'estimation allant du simple modèle du tenseur de diffusion jusqu'à un modèle plus complexe comportant une distribution locale de fibres.

C.1.1 Le modèle du tenseur de diffusion

Le modèle du tenseur de diffusion a été longtemps utilisé pour modéliser la diffusion locale, à l'intérieur d'un voxel. L'hypothèse de base est que la diffusion locale peut être caractérisée par une distribution gaussienne tri-dimensionnelle, dont la matrice de covariance est proportionnelle au tenseur de diffusion D . Le signal pondéré en diffusion μ_i , le long de la direction du gradient de diffusion \mathbf{r}_i ayant la

1. FMRIB Software Library, version 4.1 : www.fmrib.ox.ac.uk/fsl/

valeur b_i , est modélisé comme suit :

$$\mu_i = S_0 e^{-b_i r_i^\dagger D r_i}, \quad (\text{C.1})$$

où S_0 est le signal sans pondération en diffusion. Lorsque l'on réalise une estimation locale des paramètres du tenseur, il est facile de choisir les paramètres à estimer comme étant les 6 éléments indépendants du tenseur. Cette paramétrisation permet à l'estimation de prendre la forme d'un système surcontraint (plus de mesures que de paramètres à estimer), dont la résolution peut être approchée par une minimisation des moindres carrés du logarithme des données (pour plus de détail sur le modèle du tenseur de diffusion voir la section A.3.2 de l'annexe A). En revanche, lorsque l'on échantillonne ce modèle, le choix des paramètres est moins contraint par la technique d'estimation. Les paramètres d'intérêt dans le tenseur sont les trois valeurs propres et les trois vecteurs propres associés, définissant la forme et l'orientation du tenseur. Le tenseur peut être paramétré comme suit :

$$D = V \Lambda V^\dagger, \quad (\text{C.2})$$

où

$$\Lambda = \begin{pmatrix} \lambda_1 & 0 & 0 \\ 0 & \lambda_2 & 0 \\ 0 & 0 & \lambda_3 \end{pmatrix}, \quad (\text{C.3})$$

et V tourne Λ vers (θ, ϕ, ψ) , de telle sorte que le tenseur est, premièrement, orienté pour que ces vecteurs propres soient alignés avec (θ, ϕ) dans un référentiel de coordonnées polaires et, ensuite, orienté par ψ autour de ses vecteurs principaux. Le bruit est modélisé séparément pour chaque voxel comme une distribution indépendante gaussienne, avec une moyenne nulle et un écart-type σ au travers des acquisitions. La probabilité des données \mathcal{Y} , en chaque voxel, étant donné le modèle \mathcal{M} , et n'importe quelle réalisation de l'ensemble des paramètres $\omega = (\theta, \phi, \psi, \lambda_1, \lambda_2, \lambda_3, S_0, \sigma)$ peut être écrite comme suit :

$$p(\mathcal{Y}|\omega, \mathcal{M}) = \prod_{i=1}^n p(y_i|\omega, \mathcal{M}) \quad (\text{C.4})$$

$$p(y_i|\omega, \mathcal{M}) \sim \mathcal{N}(\mu_i, \sigma), \quad (\text{C.5})$$

où n est le nombre d'acquisitions, et y_i et μ_i la valeur mesurée et la valeur prédite de la $i^{\text{ième}}$ acquisition, respectivement.

Ainsi, le modèle en chaque voxel a 8 paramètres libres, chacun étant sujet à une distribution *a priori*. Les *a priori* choisis sont non informatifs, avec l'exception

d'assurer la positivité.

$$\begin{aligned}
p(\theta, \phi, \psi) &\propto \sin(\theta) \\
p(S_0) &\sim \mathcal{U}(0, \infty) \\
p(\lambda_1) = p(\lambda_2) = p(\lambda_3) &\sim \Gamma(a_\lambda, b_\lambda) \\
p\left(\frac{1}{\sigma^2}\right) &\sim \Gamma(a_\sigma, b_\sigma),
\end{aligned} \tag{C.6}$$

où \mathcal{U} est la distribution uniforme et Γ la distribution gamma. Les paramètres a et b dans les distributions gamma sont choisis afin d'obtenir une grande variance et ainsi leur donner peu de poids dans la distribution *a posteriori*.

C.1.2 Modèle de volume partiel

À présent, nous présentons un modèle local légèrement différent du précédent. Au lieu de modéliser la forme de la diffusion directement, on essaye de construire un modèle de la structure sous-jacente des fibres. Le modèle le plus simple suppose que toutes les fibres passent au travers d'un voxel dans la même direction. Ceci amène à un modèle du volume partiel à deux compartiments. Le premier compartiment modélise la diffusion à l'intérieur et autour des axones, avec une diffusion seulement dans la direction des fibres. Le second compartiment modélise le déplacement de l'eau libre dans le voxel comme étant isotrope. Une conséquence de ce modèle est que la diffusivité (et par conséquent la restriction de la diffusion de l'eau) dans toutes les directions perpendiculaires à l'axe des fibres est contrainte à être constante. Le signal de diffusion prédit est :

$$\mu_i = S_0((1 - f)e^{-b_i d} + f e^{-b_i d \mathbf{r}_i^t \mathbf{R} \mathbf{A} \mathbf{R}^t \mathbf{r}_i}), \tag{C.7}$$

où d est la diffusivité, b_i et \mathbf{r}_i sont la valeur du gradient de diffusion ainsi que sa direction pour la $i^{\text{ième}}$ acquisition, f et $\mathbf{R} \mathbf{A} \mathbf{R}^t$ sont la fraction du signal et le tenseur anisotrope de diffusion associés à la direction de fibres (θ, ϕ) . \mathbf{A} est fixée comme :

$$\mathbf{A} = \begin{pmatrix} 1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \end{pmatrix}, \tag{C.8}$$

et \mathbf{R} oriente \mathbf{A} vers (θ, ϕ) . Le bruit est modélisé comme suit :

$$p(\mathcal{Y}|\omega, \mathcal{M}) = \prod_{i=1}^n p(y_i|\omega, \mathcal{M}) \tag{C.9}$$

$$p(y_i|\omega, \mathcal{M}) \sim \mathcal{N}(\mu_i, \sigma), \tag{C.10}$$

où l'ensemble de paramètres ω , comporte à présent 6 paramètres libres $(\theta, \phi, f, d, S_0, \sigma)$. Chacun de ces paramètres est sujet à une distribution *a priori* :

$$\begin{aligned} p(\theta, \phi) &\propto \sin(\theta) \\ p(S_0) &\sim \mathcal{U}(0, \infty) \\ p(f) &\sim \mathcal{U}(0, 1) \\ p(d) &\sim \Gamma(a_d, b_d) \\ p\left(\frac{1}{\sigma^2}\right) &\sim \Gamma(a_\sigma, b_\sigma). \end{aligned} \quad (\text{C.11})$$

C.1.3 Augmenter la complexité : une distribution de fibres

Dans le modèle de volume partiel présenté précédemment, une seule orientation de fibres est modélisée en chaque voxel. En réalité, il peut y avoir une distribution, $\mathcal{H}(\Theta, \Phi)$, d'orientation de fibres en chaque voxel. Afin d'estimer cette distribution d'orientation, on doit construire un modèle qui, étant donné la distribution, peut prédire la mesure de diffusion. Un tel modèle requiert des hypothèses, on commence par supposer que chaque voxel a seulement une direction de fibres et que le signal d'IRM est la somme des signaux d'un ensemble de sub-voxels, *i.e.*,

$$\mu_{total} = \sum_{j \in \text{sub-voxels}} \mu_j, \quad (\text{C.12})$$

où μ_{total} est le vecteur du signal IRM d'un voxel pour chaque direction de gradient de diffusion, et μ_j est le même vecteur à l'échelle sub-voxélique. Si l'on considère l'ensemble $\Theta\Phi$ des directions principales (θ, ϕ) dans ces sub-voxels, alors l'équation (C.12) est équivalente à (voir l'équation (C.7)) :

$$\mu_i = \sum_{(\theta, \phi) \in \Theta\Phi} \sum_{j \in V_{\Theta\Phi}} \frac{S_{0j}}{N} \left[(1 - f_j) e^{-b_i d_j} + f_j e^{-b_i d_j} \mathbf{r}_i^t \mathbf{R}_{\Theta\Phi} \mathbf{A} \mathbf{R}_{\Theta\Phi}^t \mathbf{r}_i \right], \quad (\text{C.13})$$

où $V_{\Theta\Phi}$ est l'ensemble des voxels dont la direction principale des fibres est (θ, ϕ) et N le nombre de sub-voxels. Le premier argument de la somme représente la part du signal expliquée par l'ensemble des compartiments isotropes, et le second terme représente la part expliquée par l'ensemble des compartiments de fibres. Si on suppose que S_0 et d sont constants à l'intérieur de chaque voxel, alors l'équation peut être simplifiée comme suit :

$$\frac{\mu_i}{S_0} = (1 - f) e^{-b_i d} + f \int_0^{2\pi} \int_0^\pi \mathcal{H}(\Theta, \Phi) e^{-b_i d \mathbf{r}_i^t \mathbf{R}_{\Theta\Phi} \mathbf{A} \mathbf{R}_{\Theta\Phi}^t \mathbf{r}_i} \sin(\theta) d\theta d\phi, \quad (\text{C.14})$$

où $1 - f$ est à présent la proportion du compartiment isotrope du voxel μ_{total} . Finalement, si l'on écrit la direction du gradient \mathbf{r}_i en coordonnées polaires $\mathbf{r}_i =$

$[\sin(\alpha_i) \cos(\beta_i), \sin(\alpha_i) \sin(\beta_i), \cos(\alpha_i)]$, et en définissant γ_i comme étant l'angle entre la direction du gradient (α_i, β_i) et la direction des fibres (θ_i, ϕ_i) , alors le terme exponentiel dans l'intégrale se réduit. On peut, à présent, écrire :

$$\frac{\mu_i(\alpha_i, \beta_i)}{S_0} = (1 - f) \exp(-b_i d) + f \int_0^{2\pi} \int_0^\pi \mathcal{H}(\Theta, \Phi) e^{-b_i d \cos^2 \gamma_i} \sin(\theta) d\theta d\phi. \quad (\text{C.15})$$

Dans ce modèle, on souhaite inférer des populations de fibres de différentes orientations lorsque la vraisemblance dans les données le suggère. Pour résoudre ce problème on utilise une astuce bayésienne connue sous le nom de détermination automatique de révélation (« Automatic Relevance Determination »), utilisée en neuroimagerie [Friston *et al.* 1993].

C.2 Estimation de la connectivité globale

Dans la section précédente, nous avons décrit les techniques pour estimer, en chaque voxel, la distribution de probabilité de chaque paramètre dans le modèle de diffusion. Dans cette section, nous utilisons les PDFs locales du modèle de distribution de fibres pour inférer sur un modèle de connectivité globale. On souhaite maximiser les chances que la structure complexe des fibres soit représentée par l'incertitude dans les directions principales des compartiments. Considérons le cas où les valeurs des paramètres locaux sont connues sans incertitude. Qu'est-ce qu'ils nous apportent à propos de la connectivité anatomique entre les voxels dans le cerveau ? Ce modèle global peut prendre la forme suivante :

$$p(\exists A \rightarrow B | (\theta, \phi)_x) = \begin{cases} 1, & \text{si il existe un chemin à travers } (\theta, \phi)_x \\ 0, & \text{sinon} \end{cases} \quad (\text{C.16})$$

où $p(\exists A \rightarrow B | (\theta, \phi)_x)$ est la probabilité qu'il existe une connexion entre A et B , étant données les connaissances sur les directions locales des fibres en chaque voxel x . Pour résoudre cette équation, on peut simplement faire partir un chemin à partir de la graine, ou « seed », A , et suivre les directions locales des fibres jusqu'à ce qu'un critère d'arrêt soit atteint. Si B réside dans ce chemin, alors on peut dire qu'une connexion existe entre A et B . Cette procédure est au cœur de tous les algorithmes de suivi de vecteurs, « streamlining ». Cependant, dans le cas où il existe une incertitude associée à $(\theta, \phi)_x$, on préfère calculer la probabilité d'existence d'une connexion sachant les données \mathcal{Y} . Afin de calculer cette probabilité, nous devons intégrer successivement l'expression suivante :

$$p(\exists A \rightarrow B | \mathcal{Y}) = \int_0^{2\pi} \int_0^\pi \dots \int_0^{2\pi} \int_0^\pi p(\exists A \rightarrow B | (\theta, \phi)) p((\theta, \phi)_{x_1} | \mathcal{Y}) \dots p((\theta, \phi)_{x_n} | \mathcal{Y}) d\theta_{x_1} d\phi_{x_1} \dots d\theta_{x_n} d\phi_{x_n}. \quad (\text{C.17})$$

On doit incorporer la probabilité de connexion étant donné $(\theta, \phi)_x$, mais également la probabilité de $(\theta, \phi)_x$ sachant les données d'IRM. Ce processus est appelé marginalisation [Mori *et al.* 1999]. Étant donné la complexité de l'intégration, on s'aide de techniques d'échantillonnages pour calculer de manière implicite cette intégrale. Ainsi, le chemin de connectivité globale, de A vers B , se propage en prenant en compte l'incertitude locale sur la direction des fibres. On peut discrétiser cette distribution simplement en comptant le nombre d'échantillons qui passent à travers B et en divisant par le nombre d'échantillons initial, amenant à la définition de l'indice de connectivité structurelle.

Comparaison bayésienne hiérarchique

D.1 Modèles

Ici, à partir de deux ensembles de voxels, notés \mathbb{V}_1 et \mathbb{V}_2 , chaque ensemble pouvant éventuellement n'être composé que d'un seul voxel, on souhaite comparer deux hypothèses, l'hypothèse :

- (H_0) , où l'on suppose que tous les voxels projettent anatomiquement de la même façon sur le cortex, *i.e.* on a une seule distribution de probabilité Θ pour le sur-ensemble $\mathbb{V} = \mathbb{V}_1 \cup \mathbb{V}_2$,
- (H_1) , où les voxels des deux ensembles projettent différemment, avec une distribution de probabilité Θ_1 pour l'ensemble \mathbb{V}_1 et Θ_2 pour l'ensemble \mathbb{V}_2 .

D.2 Analyse bayésienne

Dans un cadre bayésien, étudier la pertinence relative de deux hypothèses revient à calculer la probabilité marginale de chacune de ces deux hypothèses. Pour $i \in \{0, 1\}$, on a

$$p(H_i|\mathcal{M}) \propto p(H_i) \cdot p(\mathcal{M}|H_i). \quad (\text{D.1})$$

$p(H_i)$ est la probabilité *a priori* de l'hypothèse (H_i) et est fixée selon la connaissance que l'on a *a priori*. $p(\mathcal{M}|H_i)$ est la vraisemblance marginale, dont l'expression dépend du modèle considéré \mathcal{M} .

D.2.1 Modèle (H_0)

Pour l'hypothèse (H_0) , on a

$$\begin{aligned} p(\mathcal{M}_{\mathbb{V}}|H_0) &= \int p(\mathcal{M}_{\mathbb{V}}, \lambda|H_0) d\lambda \\ &= \int p(\lambda|H_0) \cdot p(\mathcal{M}_{\mathbb{V}}|H_0, \lambda) d\lambda, \end{aligned}$$

où λ représente l'ensemble des paramètres du modèle $\mathcal{M}_{\mathbb{V}}$, défini sur l'ensemble \mathbb{V} , $p(\lambda|H_0)$ est la distribution *a priori* des paramètres, et $p(\mathcal{M}_{\mathbb{V}}|H_0, \lambda)$ la vraisemblance du modèle. En supposant de plus que les valeurs prises par les différents voxels d'un même ensemble connaissant les paramètres λ sont indépendantes les unes des autres alors, $p(\mathcal{M}_{\mathbb{V}}|H_0, \lambda)$ peut se décomposer en

$$p(\mathcal{M}_{\mathbb{V}}|H_0, \lambda) = \prod_{v \in \mathbb{V}} p(\mathcal{M}_v|H_0, \lambda).$$

Si l'on pose $p(\lambda|H_0) = f(\lambda)$ et $p(\mathcal{M}_v|H_0, \lambda) = g(\mathcal{M}_v|\lambda)$, alors $p(\mathcal{M}_{\mathbb{V}}|H_0)$ s'exprime comme suit :

$$p(\mathcal{M}_{\mathbb{V}}|H_0) = \int f(\lambda) \cdot \prod_{v \in \mathbb{V}} g(\mathcal{M}_v|\lambda) d\lambda, \quad (\text{D.2})$$

que l'on note finalement $\phi(\mathbb{V})$.

D.2.2 Modèle (H_1)

Dans le cas de l'autre modèle (H_1), on doit considérer différents ensembles de paramètres λ_1 et λ_2 pour les distributions sur les ensembles \mathbb{V}_1 et \mathbb{V}_2 , respectivement. On peut donc écrire $p(\mathcal{M}_{\mathbb{V}}|H_1)$, comme suit :

$$\begin{aligned} p(\mathcal{M}_{\mathbb{V}}|H_1) &= \int p(\mathcal{M}_{\mathbb{V}}, \lambda_1, \lambda_2|H_1) d\lambda_1 d\lambda_2 \\ &= \int p(\lambda_1, \lambda_2|H_1) \cdot p(\mathcal{M}_{\mathbb{V}}|H_1, \lambda_1, \lambda_2) d\lambda_1 d\lambda_2. \end{aligned}$$

On ne suppose pas de dépendance *a priori* entre les paramètres λ_1 et λ_2 , ce qui conduit à :

$$p(\lambda_1, \lambda_2|H_1) = p(\lambda_1|H_1) \cdot p(\lambda_2|H_1).$$

Quant à la vraisemblance des données, elle s'exprime comme suit :

$$\begin{aligned} p(\mathcal{M}_{\mathbb{V}}|H_1, \lambda_1, \lambda_2) &= p(\mathcal{M}_{\mathbb{V}_1}, \mathcal{M}_{\mathbb{V}_2}|H_1, \lambda_1, \lambda_2) \\ &= p(\mathcal{M}_{\mathbb{V}_1}|H_1, \lambda_1) \cdot p(\mathcal{M}_{\mathbb{V}_2}|H_1, \lambda_2), \end{aligned}$$

si l'on suppose que les valeurs prises dans les deux ensembles sont indépendantes les unes des autres connaissant les paramètres. En rassemblant les différents termes, on obtient :

$$\begin{aligned} p(\mathcal{M}_{\mathbb{V}}|H_1) &= \int p(\lambda_1|H_1) \cdot p(\mathcal{M}_{\mathbb{V}_1}|H_1, \lambda_1) d\lambda_1 \\ &\quad \times \int p(\lambda_2|H_1) \cdot p(\mathcal{M}_{\mathbb{V}_2}|H_1, \lambda_2) d\lambda_2. \end{aligned}$$

En supposant de nouveau que les valeurs prises par les différents voxels d'un même ensemble connaissant les paramètres sont indépendantes les unes des autres, cette expression peut se développer en

$$\begin{aligned} p(\mathcal{M}_{\mathbb{V}}|H_1) &= \int p(\lambda_1|H_1) \cdot \prod_{v \in \mathbb{V}_1} p(\mathcal{M}_v|H_1, \lambda_1) d\lambda_1 \\ &\quad \times \int p(\lambda_2|H_1) \cdot \prod_{v \in \mathbb{V}_2} p(\mathcal{M}_v|H_1, \lambda_2) d\lambda_2. \end{aligned}$$

Pour des raisons de cohérence, on prend ensuite, pour $i \in \{0, 1\}$,

$$p(\lambda_i|H_1) = f(\lambda_i),$$

$$p(\mathcal{M}_v|H_1, \lambda_i) = g(\mathcal{M}_v|\lambda_i).$$

Finalement, on obtient

$$\begin{aligned} p(\mathcal{M}_{\mathbb{V}}|H_1) &= \int f(\lambda_1) \cdot \prod_{v \in \mathbb{V}_1} g(\mathcal{M}_v|H_1, \lambda_1) d\lambda_1 \\ &\quad \times \int f(\lambda_2) \cdot \prod_{v \in \mathbb{V}_2} g(\mathcal{M}_v|H_1, \lambda_2) d\lambda_2 \\ &= \phi(\mathbb{V}_1) \cdot \phi(\mathbb{V}_2). \end{aligned}$$

D.2.3 Comparaison d'hypothèses

La propension à agréger \mathbb{V}_1 et \mathbb{V}_2 peut donc se quantifier par

$$\begin{aligned} \ln \left[\frac{p(H_0|\mathcal{M}_{\mathbb{V}})}{p(H_1|\mathcal{M}_{\mathbb{V}})} \right] &= \ln \left[\frac{p(H_0)}{p(H_1)} \right] + \ln \left[\frac{p(\mathcal{M}_{\mathbb{V}}|H_0)}{p(\mathcal{M}_{\mathbb{V}}|H_1)} \right] \\ &= \ln \left[\frac{p(H_0)}{p(H_1)} \right] + \ln \left[\frac{\phi(\mathbb{V})}{\phi(\mathbb{V}_1) \cdot \phi(\mathbb{V}_2)} \right]. \end{aligned}$$

On suppose des *a priori* non informatifs égaux à $\frac{1}{2}$, ainsi le terme $\ln \left[\frac{p(H_0)}{p(H_1)} \right]$ s'annule,

$$\ln \left[\frac{p(H_0|\mathcal{M}_{\mathbb{V}})}{p(H_1|\mathcal{M}_{\mathbb{V}})} \right] = \ln \left[\frac{\phi(\mathbb{V})}{\phi(\mathbb{V}_1) \cdot \phi(\mathbb{V}_2)} \right] = r(\mathbb{V}_1, \mathbb{V}_2). \quad (\text{D.3})$$

Il ne reste plus qu'à expliciter ϕ .

D.3 Distributions *a priori*

Les données sont les nombres de fibres N_{wr} , pour une région cible r donnée ($1 \leq r \leq R$) et un voxel $w \in \mathbb{W}$ (\mathbb{W} pouvant être soit \mathbb{V} ou encore \mathbb{V}_i , avec $i \in$

$\{0, 1\}$). Dans ce cas, on prend g égale à une distribution multinomiale de paramètres $\theta = (\theta_r)$, avec $\sum_{r=1}^R \theta_r = 1$, *i. e.*,

$$g(N_w|\theta) = \frac{\Gamma(N_w)}{\prod_{r=1}^R \Gamma(N_{wr})} \prod_{r=1}^R \theta_r^{N_{wr}}, \quad (\text{D.4})$$

où l'on a posé $N_w = \sum_{r=1}^R N_{wr}$. On obtient alors

$$\begin{aligned} \prod_w g(N_w|\theta) &= \prod_w \left[\frac{\Gamma(N_w)}{\prod_{r=1}^R \Gamma(N_{wr})} \prod_{r=1}^R \theta_r^{N_{wr}} \right] \\ &= \prod_w \left[\frac{\Gamma(N_w)}{\prod_{r=1}^R \Gamma(N_{wr})} \right] \prod_{r=1}^R \theta_r^{N_{wr}}, \end{aligned}$$

où on a posé $M_r = \sum_w N_{wr}$. Quant à la distribution *a priori* f , on la prend égale à une distribution de Dirichlet de paramètre $\alpha = (\alpha_r)$:

$$f(\theta) = \frac{\Gamma(\alpha_0)}{\prod_{r=1}^R \Gamma(\alpha_r)} \prod_{r=1}^R \theta_r^{\alpha_r-1}, \quad (\text{D.5})$$

pour des valeurs de θ_r positives qui se somment à 1, et où l'on a posé $\alpha_0 = \sum_{r=1}^R \alpha_r$. Par exemple, dans le cas non informatif, tous les α_r sont égaux à 1.

D.4 Expression de ϕ

$$\begin{aligned} \phi(\mathbb{W}) &= \int \left(\frac{\Gamma(\alpha_0)}{\prod_{r=1}^R \Gamma(\alpha_r)} \prod_{r=1}^R \theta_r^{\alpha_r-1} \right) \cdot \left(\prod_w \left[\frac{\Gamma(N_w)}{\prod_{r=1}^R \Gamma(N_{wr})} \right] \prod_{r=1}^R \theta_r^{N_{wr}} \right) d\theta \\ &= \frac{\Gamma(\alpha_0)}{\prod_{r=1}^R \Gamma(\alpha_r)} \cdot \prod_w \left[\frac{\Gamma(N_w)}{\prod_{r=1}^R \Gamma(N_{wr})} \right] \int \prod_{r=1}^R \theta_r^{N_{wr} + \alpha_r - 1} d\theta \\ &= \frac{\Gamma(\alpha_0)}{\prod_{r=1}^R \Gamma(\alpha_r)} \cdot \prod_w \left[\frac{\Gamma(N_w)}{\prod_{r=1}^R \Gamma(N_{wr})} \right] \cdot \frac{\prod_{r=1}^R \Gamma(\mathcal{M}_r + \alpha_r)}{\Gamma(\sum_{r=1}^R (\mathcal{M}_r + \alpha_r))}. \end{aligned} \quad (\text{D.6})$$

D.5 Expression de $r(\mathbb{V}_1, \mathbb{V}_2)$

$$\begin{aligned} r(\mathbb{V}_1, \mathbb{V}_2) &= \ln \left(\frac{\frac{\Gamma(\alpha_0)}{\prod_{r=1}^R \Gamma(\alpha_r)} \cdot \prod_v \left[\frac{\Gamma(N_v)}{\prod_{r=1}^R \Gamma(N_{vr})} \right] \cdot \frac{\prod_{r=1}^R \Gamma(\mathcal{M}_r(\mathbb{V}) + \alpha_r)}{\Gamma(\sum_{r=1}^R (\mathcal{M}_r(\mathbb{V}) + \alpha_r))}}{\left(\frac{\Gamma(\alpha_0)}{\prod_{r=1}^R \Gamma(\alpha_r)} \right)^2 \cdot \prod_{i=1}^2 \prod_{v \in \mathbb{V}_i} \left[\frac{\Gamma(N_v)}{\prod_{r=1}^R \Gamma(N_{vr})} \right] \cdot \frac{\prod_{r=1}^R \Gamma(\mathcal{M}_r(\mathbb{V}_i) + \alpha_r)}{\Gamma(\sum_{r=1}^R (\mathcal{M}_r(\mathbb{V}_i) + \alpha_r))}} \right) \\ &= -\ln \left(\frac{\Gamma(\alpha_0)}{\prod_{r=1}^R \Gamma(\alpha_r)} \right) + \sum_{i=1}^2 \sum_{v \in \mathbb{V}_i} \ln \left[\frac{\prod_{r=1}^R \Gamma(\mathcal{M}_r(\mathbb{V}) + \alpha_r)}{\Gamma(\sum_{r=1}^R (\mathcal{M}_r(\mathbb{V}) + \alpha_r))} \cdot \frac{\prod_{r=1}^R \Gamma(\mathcal{M}_r(\mathbb{V}_i) + \alpha_r)}{\Gamma(\sum_{r=1}^R (\mathcal{M}_r(\mathbb{V}_i) + \alpha_r))} \right]. \end{aligned} \quad (\text{D.7})$$

Modélisation bayésienne du modèle spatial autoregressif

Le modèle SAR est caractérisé par un décalage spatial du signal \mathbf{y} , tel que :

$$\mathbf{y} = \omega \mathbf{D} \mathbf{y} + \mathbf{e}, \quad (\text{E.1})$$

où \mathbf{y} est un signal multivarié supposé spatialement dépendant (avec R variables et N échantillons par variable), \mathbf{D} une matrice spatiale décrivant les dépendances structurelles entre les R variables (de dimension $R \times R$), ω le paramètre d'autorégression spatiale à estimer (borné entre 0 et 1), et \mathbf{e} un bruit normal multivarié, non corrélé, de moyenne nulle et de covariance $\mathbf{\Sigma}$ ($\mathbf{\Sigma}$ est diagonale avec $\text{Diag}(\mathbf{\Sigma}) = (\sigma_1^2, \dots, \sigma_R^2)$). La matrice \mathbf{D} est normalisée, de telle sorte que la somme des éléments de chacune des lignes soit égale à 1. Suivant l'équation précédente, le signal \mathbf{y} est normal, multivarié, de moyenne $\boldsymbol{\mu}$ et de covariance :

$$(\mathbf{I} - \omega \mathbf{D})^{-1} \mathbf{\Sigma} (\mathbf{I} - \omega \mathbf{D}^t)^{-1}.$$

E.1 Inférence bayésienne

Dans un cadre bayésien, la distribution *a posteriori* des paramètres ω , $\boldsymbol{\mu}$ et $\mathbf{\Sigma}$ du modèle SAR, noté \mathcal{M} , connaissant les signaux fonctionnels s'écrit en fonction des informations *a priori* et de la vraisemblance du modèle, comme suit :

$$p(\omega, \boldsymbol{\mu}, \mathbf{\Sigma}, \mathcal{M} | \mathbf{y}) \propto p(\omega, \boldsymbol{\mu}, \mathbf{\Sigma}) \cdot p(\mathbf{y} | \omega, \boldsymbol{\mu}, \mathbf{\Sigma}, \mathcal{M}). \quad (\text{E.2})$$

Ici, on souhaite obtenir la vraisemblance marginale du modèle SAR, notée $p(\mathbf{y} | \mathcal{M})$, afin de pouvoir mesurer le poids de la structure anatomique dans la formation des signaux fonctionnels :

$$\begin{aligned} p(\mathbf{y} | \mathcal{M}) &= \int p(\mathbf{y}, \omega, \boldsymbol{\mu}, \mathbf{\Sigma}) d\omega d\boldsymbol{\mu} d\mathbf{\Sigma} \\ &= \int p(\omega, \boldsymbol{\mu}, \mathbf{\Sigma}) \cdot p(\mathbf{y} | \omega, \boldsymbol{\mu}, \mathbf{\Sigma}, \mathcal{M}) d\omega d\boldsymbol{\mu} d\mathbf{\Sigma}. \end{aligned} \quad (\text{E.3})$$

Pour plus de détails sur l'extraction des caractéristiques structurelles et fonctionnelles, à partir de données réelles, voir le chapitre 4. La procédure bayésienne se décompose en trois principales étapes, tout d'abord une formulation de la vraisemblance du modèle SAR, $p(\mathbf{y}|\omega, \boldsymbol{\mu}, \boldsymbol{\Sigma}, \mathcal{M})$, puis le choix des distributions *a priori* des paramètres, $p(\omega, \boldsymbol{\mu}, \boldsymbol{\Sigma})$, permettant d'obtenir la distribution *a posteriori* du modèle, $p(\omega, \boldsymbol{\mu}, \boldsymbol{\Sigma}, \mathcal{M}|\mathbf{y})$ et, enfin, le calcul de la vraisemblance marginale du modèle par intégrations successives de la distribution (équation (E.3)) par rapport à $\boldsymbol{\mu}$, $\boldsymbol{\Sigma}$, et ω .

E.1.1 Vraisemblance

La vraisemblance du modèle SAR est donnée par $p(\mathbf{y}|\omega, \boldsymbol{\mu}, \boldsymbol{\Sigma}, \mathcal{M})$. Sachant que le signal \mathbf{y} est normal multivarié de moyenne $\boldsymbol{\mu}$ et de covariance

$$(\mathbf{I} - \omega \mathbf{D})^{-1} \boldsymbol{\Sigma} (\mathbf{I} - \omega \mathbf{D})^t$$

(voir la section 4.2), elle s'écrit :

$$\begin{aligned} p(\mathbf{y}|\omega, \boldsymbol{\mu}, \boldsymbol{\Sigma}, \mathcal{M}) &= \prod_{n=1}^N (2\pi)^{-\frac{R}{2}} \cdot |(\mathbf{I} - \omega \mathbf{D})^{-1} \boldsymbol{\Sigma} (\mathbf{I} - \omega \mathbf{D})^{-t}|^{-\frac{1}{2}} \cdot \exp \left[-\frac{1}{2} \mathbf{e}_n^t \boldsymbol{\Sigma}^{-1} \mathbf{e}_n \right] \\ &= (2\pi)^{-\frac{NR}{2}} \cdot |\mathbf{I} - \omega \mathbf{D}|^N |\boldsymbol{\Sigma}|^{-\frac{N}{2}} \cdot \exp \left[-\frac{Q(\omega, \boldsymbol{\mu}, \boldsymbol{\Sigma})}{2} \right], \end{aligned} \quad (\text{E.4})$$

où, selon la propriété de décomposition de la covariance (voir la section E.3), la forme quadratique

$$Q(\omega, \boldsymbol{\mu}, \boldsymbol{\Sigma}) = \sum_{n=1}^N (\mathbf{y}_n - \boldsymbol{\mu})^t (\mathbf{I} - \omega \mathbf{D})^t \boldsymbol{\Sigma}^{-1} (\mathbf{I} - \omega \mathbf{D}) (\mathbf{y}_n - \boldsymbol{\mu})$$

peut être exprimée par

$$\begin{aligned} Q(\omega, \boldsymbol{\mu}, \boldsymbol{\Sigma}) &= N(\mathbf{m} - \boldsymbol{\mu})^t (\mathbf{I} - \omega \mathbf{D})^t \boldsymbol{\Sigma}^{-1} (\mathbf{I} - \omega \mathbf{D}) (\mathbf{m} - \boldsymbol{\mu}) \\ &\quad + \sum_{n=1}^N (\mathbf{y}_n - \mathbf{m})^t (\mathbf{I} - \omega \mathbf{D})^t \boldsymbol{\Sigma}^{-1} (\mathbf{I} - \omega \mathbf{D}) (\mathbf{y}_n - \mathbf{m}) \\ &= N(\mathbf{m} - \boldsymbol{\mu})^t \mathbf{G}(\boldsymbol{\Sigma}, \omega) (\mathbf{m} - \boldsymbol{\mu}) \\ &\quad + \text{tr} \left[\sum_{n=1}^N (\mathbf{y}_n - \mathbf{m})^t \mathbf{G}(\boldsymbol{\Sigma}, \omega) (\mathbf{y}_n - \mathbf{m}) \right], \end{aligned} \quad (\text{E.5})$$

où \mathbf{m} est la moyenne de l'échantillon, *i.e.*, $\mathbf{m} = \frac{1}{N} \sum_{n=1}^N \mathbf{y}_n$, et où l'on note

$$\mathbf{G}(\boldsymbol{\Sigma}, \omega) = (\mathbf{I} - \omega \mathbf{D})^t \boldsymbol{\Sigma}^{-1} (\mathbf{I} - \omega \mathbf{D}).$$

La trace étant linéaire, et comme $\text{tr}[\mathbf{AB}] = \text{tr}[\mathbf{BA}]$, l'expression de droite de l'équation E.5 peut être exprimée comme

$$\begin{aligned}
& \sum_{n=1}^N \text{tr} [(\mathbf{y}_n - \mathbf{m})^t (\mathbf{I} - \omega \mathbf{D})^t \boldsymbol{\Sigma}^{-1} (\mathbf{I} - \omega \mathbf{D}) (\mathbf{y}_n - \mathbf{m})] \\
&= \sum_{n=1}^N \text{tr} [(\mathbf{I} - \omega \mathbf{D}) (\mathbf{y}_n - \mathbf{m}) (\mathbf{y}_n - \mathbf{m})^t (\mathbf{I} - \omega \mathbf{D})^t \boldsymbol{\Sigma}^{-1}] \\
&= \text{tr} \left[(\mathbf{I} - \omega \mathbf{D}) \left[\sum_{n=1}^N (\mathbf{y}_n - \mathbf{m}) (\mathbf{y}_n - \mathbf{m})^t \right] (\mathbf{I} - \omega \mathbf{D})^t \boldsymbol{\Sigma}^{-1} \right] \\
&= \text{tr} [(\mathbf{I} - \omega \mathbf{D}) \mathbf{S} (\mathbf{I} - \omega \mathbf{D})^t \boldsymbol{\Sigma}^{-1}] \\
&= \text{tr} [\mathbf{F}(\omega) \boldsymbol{\Sigma}^{-1}],
\end{aligned}$$

où

$$\mathbf{S} = \sum_{n=1}^N (\mathbf{y}_n - \mathbf{m}) (\mathbf{y}_n - \mathbf{m})^t$$

et

$$\mathbf{F}(\omega) = (\mathbf{I} - \omega \mathbf{D}) \mathbf{S} (\mathbf{I} - \omega \mathbf{D})^t = \omega^2 \mathbf{D} \mathbf{S} \mathbf{D}^t - \omega (\mathbf{D} \mathbf{S} + \mathbf{S} \mathbf{D}) + \mathbf{S}.$$

Ici, on suppose que $\boldsymbol{\Sigma}$ est diagonale avec $\text{diag}(\boldsymbol{\Sigma}) = (\sigma_1^2, \dots, \sigma_D^2)$. Dans ce cas particulier

$$|\boldsymbol{\Sigma}|^{-\frac{N}{2}} = \prod_{r=1}^R (\sigma_r^2)^{-\frac{N}{2}},$$

et

$$\begin{aligned}
\text{tr}[\mathbf{F}(\omega) \boldsymbol{\Sigma}^{-1}] &= \sum_{ij} (\mathbf{F}(\omega))_{ij} (\boldsymbol{\Sigma}^{-1})_{ji} \\
&= \sum_i (\mathbf{F}(\omega))_{ii} (\boldsymbol{\Sigma}^{-1})_{ii} \\
&= N \sum_{r=1}^R \frac{f_r(\omega)}{\sigma_r^2},
\end{aligned}$$

où $f_r(\omega) = (\mathbf{F}(\omega))_{rr} / N$. Ainsi,

$$\begin{aligned}
p(\mathbf{y}|\omega, \boldsymbol{\mu}, \boldsymbol{\Sigma}, \mathcal{M}) &= (2\pi)^{-\frac{NR}{2}} \cdot |\mathbf{I} - \omega \mathbf{D}|^N \cdot \prod_{r=1}^R (\sigma_r^2)^{-\frac{N}{2}} \\
&\quad \times \exp \left\{ -\frac{N}{2} \left[(\boldsymbol{\mu} - \mathbf{m})^t \mathbf{G}(\boldsymbol{\Sigma}, \omega) (\boldsymbol{\mu} - \mathbf{m}) + \sum_{r=1}^R \frac{f_r(\omega)}{\sigma_r^2} \right] \right\}.
\end{aligned}$$

E.1.2 Distributions *a priori*

Ici on suppose des distributions *a priori* indépendantes sur les paramètres, *i.e.*,

$$p(\omega, \boldsymbol{\mu}, \boldsymbol{\Sigma}) = p(\omega) \cdot p(\boldsymbol{\mu}) \cdot p(\boldsymbol{\Sigma}),$$

propres (*i.e.* normalisées) et non informatifs, *i.e.*,

$$\begin{cases} p(\omega) = 1, & \text{pour } \omega \in [0, 1] \\ p(\boldsymbol{\mu}) = \prod_{r=1}^R p(\mu_r) = (\mu_{\max} - \mu_{\min})^{-R}, & \text{pour } \mu_r \in [\mu_{\min}, \mu_{\max}] \\ p(\boldsymbol{\Sigma}) = \prod_{r=1}^R p(\sigma_r^2) = \left[\ln \frac{\sigma_{\max}^2}{\sigma_{\min}^2} \right]^{-R} \prod_{r=1}^R (\sigma_r^2)^{-1}, & \text{pour } \sigma_r^2 \in [\sigma_{\min}^2, \sigma_{\max}^2] \end{cases}$$

E.1.3 Distribution *a posteriori*

On obtient alors :

$$\begin{aligned} p(\omega, \boldsymbol{\mu}, \boldsymbol{\Sigma}, \mathcal{M} | \mathbf{y}) &\propto (\mu_{\max} - \mu_{\min})^{-R} \cdot \left[\ln \frac{\sigma_{\max}^2}{\sigma_{\min}^2} \right]^{-R} \cdot \prod_{r=1}^R (\sigma_r^2)^{-1} \cdot (2\pi)^{-\frac{NR}{2}} \cdot |\mathbf{I} - \omega \mathbf{D}|^N \\ &\quad \prod_{r=1}^R (\sigma_r^2)^{-\frac{N}{2}} \cdot \exp \left\{ -\frac{N}{2} \left[(\boldsymbol{\mu} - \mathbf{m})^t \mathbf{G}(\boldsymbol{\tau}, \omega) (\boldsymbol{\mu} - \mathbf{m}) + \sum_{r=1}^R \frac{f_r(\omega)}{\sigma_r^2} \right] \right\} \\ &\propto (\mu_{\max} - \mu_{\min})^{-R} \cdot \left[\ln \frac{\sigma_{\max}^2}{\sigma_{\min}^2} \right]^{-R} \cdot (2\pi)^{-\frac{NR}{2}} \cdot |\mathbf{I} - \omega \mathbf{D}|^N \cdot \prod_{r=1}^R (\sigma_r^2)^{-\left[\frac{N}{2} + 1\right]} \\ &\quad \exp \left\{ -\frac{N}{2} \left[(\boldsymbol{\mu} - \mathbf{m})^t \mathbf{G}(\boldsymbol{\tau}, \omega) (\boldsymbol{\mu} - \mathbf{m}) + \sum_{r=1}^R \frac{f_r(\omega)}{\sigma_r^2} \right] \right\}. \end{aligned}$$

E.1.4 Vraisemblance marginale du modèle

Afin d'aboutir à la vraisemblance marginale du modèle SAR $p(\mathbf{y} | \mathcal{M})$, il est nécessaire d'intégrer $p(\omega, \boldsymbol{\mu}, \boldsymbol{\Sigma}, \mathcal{M} | \mathbf{y})$ par rapport aux différents paramètres (voir l'équation (E.4)). $p(\omega, \boldsymbol{\mu}, \boldsymbol{\Sigma}, \mathcal{M} | \mathbf{y})$, fonction de $\boldsymbol{\mu}$, est proportionnel à une distribution normale de moyenne \mathbf{m} et matrice de covariance $[N\mathbf{G}(\boldsymbol{\Sigma}, \omega)]^{-1}$. En supposant que la distribution est comprise entre $[\mu_{\min}, \mu_{\max}]^R$, et en intégrant sur $\boldsymbol{\mu}$, on ob-

tient :

$$\begin{aligned}
& (\mu_{\max} - \mu_{\min})^{-R} \cdot \left[\ln \frac{\sigma_{\max}^2}{\sigma_{\min}^2} \right]^{-R} \cdot (2\pi)^{-\frac{NR}{2}} \cdot |\mathbf{I} - \omega \mathbf{D}|^N \cdot \prod_{r=1}^R (\sigma_r^2)^{-\left[\frac{N}{2}+1\right]} \\
& (2\pi N)^{\frac{R}{2}} \cdot |\mathbf{G}(\boldsymbol{\Sigma}, \omega)|^{-\frac{1}{2}} \cdot \exp \left[-\frac{N}{2} \sum_{r=1}^R \frac{f_r(\omega)}{\sigma_r^2} \right] \\
= & (\mu_{\max} - \mu_{\min})^{-R} \cdot \left[\ln \frac{\sigma_{\max}^2}{\sigma_{\min}^2} \right]^{-R} \cdot (2\pi)^{-\frac{(N-1)R}{2}} \cdot N^{\frac{R}{2}} \cdot |\mathbf{I} - \omega \mathbf{D}|^N \\
& |\mathbf{G}(\boldsymbol{\Sigma}, \omega)|^{-\frac{1}{2}} \cdot \prod_{r=1}^R (\sigma_r^2)^{-\left[\frac{N}{2}+1\right]} \cdot \exp \left[-\frac{N}{2} \sum_{r=1}^R \frac{f_r(\omega)}{\sigma_r^2} \right].
\end{aligned}$$

Comme $\mathbf{G}(\boldsymbol{\Sigma}, \omega) = (\mathbf{I} - \omega \mathbf{D})^\dagger \boldsymbol{\Sigma}^{-1} (\mathbf{I} - \omega \mathbf{D})$, et étant donné les propriétés du déterminant ($|\mathbf{A}^\dagger| = |\mathbf{A}|$ et $|\mathbf{A}^{-1}| = |\mathbf{A}|^{-1}$), on peut exprimer $|\mathbf{G}(\boldsymbol{\Sigma}, \omega)|^{-\frac{1}{2}}$ comme

$$\begin{aligned}
|\mathbf{G}(\boldsymbol{\Sigma}, \omega)|^{-\frac{1}{2}} &= |\mathbf{I} - \omega \mathbf{D}|^{-1} \cdot |\boldsymbol{\Sigma}|^{\frac{1}{2}} \\
&= |\mathbf{I} - \omega \mathbf{D}|^{-1} \cdot \prod_{r=1}^R (\sigma_r^2)^{\frac{1}{2}}.
\end{aligned}$$

On obtient ainsi

$$\begin{aligned}
\int p(\omega, \boldsymbol{\mu}, \boldsymbol{\Sigma}) \cdot p(\mathbf{y}|\omega, \boldsymbol{\mu}, \boldsymbol{\Sigma}, \mathcal{M}) d\boldsymbol{\mu} &= (\mu_{\max} - \mu_{\min})^{-R} \cdot \left[\ln \frac{\sigma_{\max}^2}{\sigma_{\min}^2} \right]^{-R} \cdot (2\pi)^{-\frac{(N-1)R}{2}} \cdot N^{\frac{R}{2}} \\
&\times |\mathbf{I} - \omega \mathbf{D}|^{N-1} \cdot \prod_{r=1}^R (\sigma_r^2)^{-\left[\frac{N-1}{2}+1\right]} \cdot \exp \left[-\frac{N}{2} \sum_{r=1}^R \frac{f_r(\omega)}{\sigma_r^2} \right].
\end{aligned}$$

Fonction de $\boldsymbol{\Sigma}$, cette distribution est proportionnelle à un produit de distributions inverses de χ^2 avec $N - 1$ degrés de liberté et ayant comme paramètre d'échelle $[N f_r(\omega)/(N - 1)]^{\frac{1}{2}}$. En supposant que la quasi totalité du poids de la distribution

est compris dans l'intervalle $[\sigma_{\min}^2, \sigma_{\max}^2]^R$, intégrer par rapport à Σ donne

$$\begin{aligned}
 & (\mu_{\max} - \mu_{\min})^{-R} \cdot \left[\ln \frac{\sigma_{\max}^2}{\sigma_{\min}^2} \right]^{-R} \cdot (2\pi)^{-\frac{(N-1)R}{2}} \cdot N^{\frac{R}{2}} \\
 & \quad \times |\mathbf{I} - \omega \mathbf{D}|^{N-1} \cdot \prod_{r=1}^R \frac{\Gamma\left(\frac{N-1}{2}\right)}{\left(\frac{N-1}{2}\right)^{\frac{N-1}{2}}} \cdot \left[\frac{N f_r(\omega)}{N-1} \right]^{-\frac{N-1}{2}} \\
 = & (\mu_{\max} - \mu_{\min})^{-R} \cdot \left[\ln \frac{\sigma_{\max}^2}{\sigma_{\min}^2} \right]^{-R} \cdot (2\pi)^{-\frac{(N-1)R}{2}} \cdot N^{\frac{R}{2}} \cdot \left[\frac{\Gamma\left(\frac{N-1}{2}\right)}{\left(\frac{N-1}{2}\right)^{\frac{N-1}{2}}} \right]^R \left[\frac{N-1}{N} \right]^{\frac{(N-1)R}{2}} \\
 & \quad \times |\mathbf{I} - \omega \mathbf{D}|^{N-1} \cdot \prod_{r=1}^R f_r(\omega)^{-\frac{N-1}{2}} \\
 = & (\mu_{\max} - \mu_{\min})^{-R} \cdot \left[\ln \frac{\sigma_{\max}^2}{\sigma_{\min}^2} \right]^{-R} \cdot \pi^{-\frac{(N-1)R}{2}} \cdot N^{-\frac{(N-2)R}{2}} \cdot \left[\Gamma\left(\frac{N-1}{2}\right) \right]^R \\
 & \quad \times |\mathbf{I} - \omega \mathbf{D}|^{N-1} \cdot \prod_{r=1}^R f_r(\omega)^{-\frac{N-1}{2}}.
 \end{aligned}$$

L'expression obtenue ne permet pas d'avoir une forme analytique de la vraisemblance marginale. Néanmoins, il est possible de calculer numériquement l'intégrale de cette expression. Si l'intégrale de $|\mathbf{I} - \omega \mathbf{D}|^{N-1} \cdot \prod_{r=1}^R f_r(\omega)^{-\frac{N-1}{2}}$ est numériquement approximée par $k(\mathbf{D})$, on a alors

$$\begin{aligned}
 p(\mathbf{y}|\mathcal{M}) &= (\mu_{\max} - \mu_{\min})^{-R} \cdot \left[\ln \frac{\sigma_{\max}^2}{\sigma_{\min}^2} \right]^{-R} \cdot \pi^{-\frac{(N-1)R}{2}} \cdot N^{-\frac{(N-2)R}{2}} \\
 & \quad \times \left[\Gamma\left(\frac{N-1}{2}\right) \right]^R \cdot k(\mathbf{D}),
 \end{aligned} \tag{E.6}$$

qui est la vraisemblance marginale du modèle.

E.2 Inférence sur un groupe de sujets

E.2.1 Différents paramètres

En supposant que nous avons S sujets, et que pour chaque sujet s nous disposons d'un ensemble de paramètres pour générer \mathbf{y}_s à partir de la matrice de connectivité \mathbf{D}_s : de moyenne $\boldsymbol{\mu}_s$, de covariance $\boldsymbol{\Sigma}_s$, et de paramètre d'autorégression ω_s . En posant $\boldsymbol{\mu} = (\boldsymbol{\mu}_s)_{s=1,\dots,S}$, $\boldsymbol{\Sigma} = (\boldsymbol{\Sigma}_s)_{s=1,\dots,S}$, $\mathbf{y} = (\mathbf{y}_s)_{s=1,\dots,S}$, et $\boldsymbol{\omega} = (\omega_s)_{s=1,\dots,S}$,

notons ce modèle de groupe \mathcal{M}_1 , on obtient

$$\begin{aligned}
p(\mathbf{y}|\mathcal{M}_1) &= \int p(\mathbf{y}, \boldsymbol{\mu}, \boldsymbol{\Sigma}, \boldsymbol{\omega}, \mathcal{M}_1) d\boldsymbol{\mu} d\boldsymbol{\Sigma} d\boldsymbol{\omega} \\
&= \int p(\mathbf{y}|\boldsymbol{\mu}, \boldsymbol{\Sigma}, \boldsymbol{\omega}, \mathcal{M}_1) \cdot p(\boldsymbol{\mu}, \boldsymbol{\Sigma}, \boldsymbol{\omega}) d\boldsymbol{\mu} d\boldsymbol{\Sigma} d\boldsymbol{\omega} \\
&= \prod_{s=1}^S \int p(\mathbf{y}_s|\boldsymbol{\mu}_s, \boldsymbol{\Sigma}_s, \boldsymbol{\omega}_s, \mathcal{M}) \cdot p(\boldsymbol{\mu}_s, \boldsymbol{\Sigma}_s, \boldsymbol{\omega}_s) d\boldsymbol{\mu}_s d\boldsymbol{\Sigma}_s d\boldsymbol{\omega}_s \\
&= \prod_{s=1}^S p(\mathbf{y}|\mathcal{M}) \\
&= (\mu_{\max} - \mu_{\min})^{-SR} \cdot \left[\ln \frac{\sigma_{\max}^2}{\sigma_{\min}^2} \right]^{-SR} \cdot \pi^{-\frac{S(N-1)R}{2}} \cdot N^{-\frac{S(N-2)R}{2}} \cdot \left[\Gamma \left(\frac{N-1}{2} \right) \right]^{SR} \\
&\quad \times \prod_{s=1}^S \int |\mathbf{I} - \boldsymbol{\omega}_s \mathbf{D}_s|^{N-1} \cdot \prod_{r=1}^R f_{sr}(\boldsymbol{\omega}_s)^{-\frac{N-1}{2}} d\boldsymbol{\omega}_s \\
&= (\mu_{\max} - \mu_{\min})^{-SR} \cdot \left[\ln \frac{\sigma_{\max}^2}{\sigma_{\min}^2} \right]^{-SR} \cdot \pi^{-\frac{S(N-1)R}{2}} \cdot N^{-\frac{S(N-2)R}{2}} \\
&\quad \times \left[\Gamma \left(\frac{N-1}{2} \right) \right]^{SR} \cdot \prod_{s=1}^S k_s(\mathbf{D}_s),
\end{aligned}$$

si on ne suppose *a priori* aucune dépendance entre les paramètres pour les différents sujets.

E.2.2 Paramètre ω unique

Supposant pour chacun des sujets un ensemble de paramètres spécifique pour générer \mathbf{y}_s , à partir de la matrice de connectivité structurelle \mathbf{D}_s : de moyenne $\boldsymbol{\mu}_s$, de covariance $\boldsymbol{\Sigma}_s$, et de paramètre d'autorégression ω identique pour tous les sujets, modèle noté \mathcal{M}_2 , on obtient

$$\begin{aligned}
p(\mathbf{y}|\mathcal{M}_2) &= \int p(\mathbf{y}, \boldsymbol{\mu}, \boldsymbol{\Sigma}, \omega, \mathcal{M}_2) d\boldsymbol{\mu} d\boldsymbol{\Sigma} d\omega \\
&= \int p(\mathbf{y}|\boldsymbol{\mu}, \boldsymbol{\Sigma}, \omega, \mathcal{M}_2) \cdot p(\boldsymbol{\mu}, \boldsymbol{\Sigma}, \omega) d\boldsymbol{\mu} d\boldsymbol{\Sigma} d\omega \\
&= \int p(\omega) d\omega \prod_{s=1}^S \int p(\mathbf{y}_s|\boldsymbol{\mu}_s, \boldsymbol{\Sigma}_s, \omega, \mathcal{M}_2) \cdot p(\boldsymbol{\mu}_s, \boldsymbol{\Sigma}_s) d\boldsymbol{\mu}_s d\boldsymbol{\Sigma}_s \\
&= (\mu_{\max} - \mu_{\min})^{-SR} \cdot \left[\ln \frac{\sigma_{\max}^2}{\sigma_{\min}^2} \right]^{-SR} \cdot \pi^{-\frac{S(N-1)R}{2}} \cdot N^{-\frac{S(N-2)R}{2}} \cdot \left[\Gamma \left(\frac{N-1}{2} \right) \right]^{SR} \\
&\quad \times \int \prod_{s=1}^S |\mathbf{I} - \omega \mathbf{D}_s|^{N-1} \cdot \prod_{r=1}^R f_{sr}(\omega)^{-\frac{N-1}{2}} d\omega.
\end{aligned}$$

E.2.3 Paramètres ω et Σ uniques

Ici, on suppose que, pour générer \mathbf{y}_s , à partir de la matrice de connectivité structurelle \mathbf{D}_s , chacun des S sujets a les paramètres suivants : une moyenne $\boldsymbol{\mu}_s$ spécifique du sujet, une variance Σ et un paramètre d'autorégression ω identiques sur l'ensemble des sujets. On obtient alors un troisième modèle noté \mathcal{M}_3 ,

$$\begin{aligned}
 p(\mathbf{y}|\mathcal{M}_3) &= \int p(\mathbf{y}, \boldsymbol{\mu}, \Sigma, \omega, \mathcal{M}_3) d\boldsymbol{\mu} d\Sigma d\omega \\
 &= \int p(\mathbf{y}|\boldsymbol{\mu}, \Sigma, \omega) \cdot p(\boldsymbol{\mu}, \Sigma, \omega, \mathcal{M}_3) d\boldsymbol{\mu} d\Sigma d\omega \\
 &= \int p(\omega) d\omega \int p(\Sigma) d\Sigma \int \prod_{s=1}^S p(\mathbf{y}_s|\boldsymbol{\mu}_s, \Sigma, \omega, \mathcal{M}) \cdot p(\boldsymbol{\mu}_s) d\boldsymbol{\mu}_s \\
 &= (\mu_{\max} - \mu_{\min})^{-SR} \cdot \left[\ln \frac{\sigma_{\max}^2}{\sigma_{\min}^2} \right]^{-SR} \cdot (2\pi)^{-\frac{S(N-1)R}{2}} \cdot N^{\frac{SR}{2}} \\
 &\quad \times \int \prod_{s=1}^S |\mathbf{I} - \omega \mathbf{D}_s|^{N-1} \cdot \prod_{r=1}^R (\sigma_r^2)^{-\left[\frac{S(N-1)}{2} + 1\right]} \cdot \exp \left[-\frac{N}{2} \sum_{r=1}^R \frac{\sum_{s=1}^S f_{sr}(\omega)}{\sigma_r^2} \right] d\Sigma d\omega.
 \end{aligned}$$

En fonction de Σ , les termes dans l'intégrale sont proportionnels à des distributions inverses du χ^2 avec $S(N-1)$ degrés de liberté et pour facteur d'échelle

$$\left[\frac{N}{S(N-1)} \sum_{s=1}^S f_{sr}(\omega) \right]^{\frac{1}{2}}.$$

Ainsi, intégrer suivant Σ donne

$$\begin{aligned}
p(\mathbf{y}|\mathcal{M}_3) &= (\mu_{\max} - \mu_{\min})^{-SR} \cdot \left[\ln \frac{\sigma_{\max}^2}{\sigma_{\min}^2} \right]^{-SR} \cdot (2\pi)^{-\frac{S(N-1)R}{2}} \cdot N^{\frac{SR}{2}} \\
&\quad \times \int \prod_{s=1}^S |\mathbf{I} - \omega \mathbf{D}_s|^{N-1} \cdot \prod_{r=1}^R \frac{\Gamma\left(\frac{S(N-1)}{2}\right)}{\left(\frac{S(N-1)}{2}\right)^{\frac{S(N-1)}{2}}} \cdot \left[\frac{N \sum_{s=1}^S f_{sr}(\omega)}{S(N-1)} \right]^{-\frac{S(N-1)}{2}} d\omega \\
&= (\mu_{\max} - \mu_{\min})^{-SR} \cdot \left[\ln \frac{\sigma_{\max}^2}{\sigma_{\min}^2} \right]^{-SR} \cdot (2\pi)^{-\frac{S(N-1)R}{2}} \cdot N^{\frac{SR}{2}} \cdot \left[\frac{\Gamma\left(\frac{S(N-1)}{2}\right)}{\left(\frac{S(N-1)}{2}\right)^{\frac{S(N-1)}{2}}} \right]^R \\
&\quad \times \left[\frac{N}{S(N-1)} \right]^{-\frac{SR(N-1)}{2}} \int \prod_{s=1}^S |\mathbf{I} - \omega \mathbf{D}_s|^{N-1} \cdot \prod_{r=1}^R \left[\sum_{s=1}^S f_{sr}(\omega) \right]^{-\frac{S(N-1)}{2}} d\omega \\
&= (\mu_{\max} - \mu_{\min})^{-SR} \cdot \left[\ln \frac{\sigma_{\max}^2}{\sigma_{\min}^2} \right]^{-SR} \cdot \pi^{-\frac{S(N-1)R}{2}} \cdot N^{\frac{SR(N-2)}{2}} \cdot \left[\Gamma\left(\frac{S(N-1)}{2}\right) \right]^R \\
&\quad \times \int \prod_{s=1}^S |\mathbf{I} - \omega \mathbf{D}_s|^{N-1} \cdot \prod_{r=1}^R \left[\sum_{s=1}^S f_{sr}(\omega) \right]^{-\frac{S(N-1)}{2}} d\omega.
\end{aligned}$$

E.3 Décomposition de la covariance

On observe, que pour n'importe quelle matrice \mathbf{A} , on a :

$$\sum_n (\mathbf{y}_n - \boldsymbol{\mu})^t \mathbf{A} (\mathbf{y}_n - \boldsymbol{\mu}) = \sum_n (\mathbf{y}_n - \mathbf{m})^t \mathbf{A} (\mathbf{y}_n - \mathbf{m}) + N(\mathbf{m} - \boldsymbol{\mu})^t \mathbf{A} (\mathbf{m} - \boldsymbol{\mu}),$$

où $\mathbf{m} = \frac{1}{N} \sum_n \mathbf{y}_n$. En effet, développer la partie droite de l'équation donne :

$$\begin{aligned}
&\sum_n \mathbf{y}_n^t \mathbf{A} \mathbf{y}_n - 2\mathbf{m}^t \mathbf{A} \sum_n \mathbf{y}_n + N\mathbf{m}^t \mathbf{A} \mathbf{m} + N\mathbf{m}^t \mathbf{A} \mathbf{m} - 2N\boldsymbol{\mu}^t \mathbf{A} \mathbf{m} + N\boldsymbol{\mu}^t \mathbf{A} \boldsymbol{\mu} \\
&= \sum_n \mathbf{y}_n^t \mathbf{A} \mathbf{y}_n - 2N\boldsymbol{\mu}^t \mathbf{A} \mathbf{m} + N\boldsymbol{\mu}^t \mathbf{A} \boldsymbol{\mu} \\
&= \sum_n (\mathbf{y}_n - \boldsymbol{\mu})^t \mathbf{A} (\mathbf{y}_n - \boldsymbol{\mu}).
\end{aligned}$$

Publications et autres travaux

Articles et chapitres dans des revues internationales

- [Bellec *et al.* 2010] P Bellec, A Messé, D Coynel, V Perlberg, H Benali et G Marrelec. *Resting-state brain networks in functional MRI*. In : H Duffau, éditeur, Brain Mapping : From Neural Basis of Cognition to Surgical Applications. Springer, Berlin, Germany, 2010. (sous presse).
- [Li *et al.* 2010] X Li, A Messé, G Marrelec, M Pélégrini-Issac et H Benali. *An enhanced voxel-based morphometry method to investigate structural changes : application to Alzheimer's disease*. *Neuroradiology*, vol. 52, pages 203–13, 2010.
- [Messé *et al.*] A Messé, G Marrelec, V Perlberg, J Doyon, M Pélégrini-Issac et H Benali. *Comparing structural and functional graph theory features in the human brain using multimodal MRI*. (en préparation).
- [Messé *et al.* 2010] A Messé, S Caplain, G Paradot, D Garrigue, J F Mineo, G Soto Ares, D Ducreux, F Vignaud, G Rozec, H Desal, M Pélégrini-Issac, M Montreuil, H Benali et S Lehericy. *Diffusion tensor imaging and white matter lesions at the subacute stage in mild traumatic brain injury with persistent neurobehavioral impairment*. *Human Brain Mapping*, 2010. sous presse.

Articles dans des conférences avec comité de lecture

- [Malherbe *et al.* 2010] C Malherbe, E Bardinet, A Messé, V Perlberg, G Marrelec, M Pélégrini-Issac, J Yelnik, S Lehericy et H Benali. *A bootstrap method to improve brain subcortical network segregation in resting-state fMRI data*. *Proceedings of Compstat 2010*, 2010. (sous presse).

Résumés dans des conférences avec comité de lecture

- [Malherbe *et al.* 2010] C Malherbe, A Messé, M Pélégrini-Issac, S Lehericy et H Benali. *Comparing functional and anatomical segregation in the basal ganglia*

- using fMRI and fiber tracking.* In : Proceedings of the 16th International Conference on Functional Mapping of the Human Brain, Barcelone, Spain, 2010.
- [Messé *et al.* 2008] A Messé, V Perlberg, G Marrelec, M Péligrini-Issac et H Benali. *Investigating the anatomical substrate of functional networks obtained at rest : a combined fMRI and fiber tracking approach.* In : Proceedings of the ISMRM 16th Annual Scientific Meeting and Exhibition, Toronto, Canada, 2008.
- [Messé *et al.* 2009a] A Messé, S Caplain, G Paradot, D Garrigue, JF Mineo, G Soto Ares, F Vignaud, G Rozec, H Desal, M Péligrini-Issac, S Lehericy et H Benali. *Brain lesions associated with poor outcome in mild Traumatic Brain Injury patients investigated using Voxel-Based Morphometry and Tract-Based Spatial Statistics.* In : Proceedings of the 15th International Conference on Functional Mapping of the Human Brain, San Francisco, United States, 2009.
- [Messé *et al.* 2009b] A Messé, S Caplain, G Paradot, D Garrigue, JF Mineo, G Soto Ares, F Vignaud, G Rozec, H Desal, M Péligrini-Issac, S Lehericy et H Benali. *Brain lesions associated with poor outcome in mild Traumatic Brain Injury patients.* In : Actes des Journées Françaises de Radiologie (JFR'09), Paris, France, 2009.
- [Messé *et al.* 2009c] A Messé, G Marrelec, V Perlberg, M Péligrini-Issac, J Doyon et H Benali. *Small-world attributes characterize the relationship between functional and structural connectivity using fMRI and DTI.* In : Proceedings of the 15th International Conference on Functional Mapping of the Human Brain, San Francisco, United States, 2009.
- [Messé *et al.* 2010] A Messé, G Marrelec, M Péligrini-Issac et H Benali. *A spatial autoregressive model to link structure to function : a combined fMRI and DTI approach.* In : Proceedings of the 16th International Conference on Functional Mapping of the Human Brain, Barcelone, Spain, 2010.
- [Sharman *et al.* 2010] M Sharman, J Cohen-Adad, M Descoteaux, A Messé, H Benali et S Lehericy. *Impact of outliers in DTI and Q-Ball imaging – clinical implications and correction strategies.* In : Proceedings of the ISMRM 18th Annual Scientific Meeting and Exhibition, Stockholm, Sweden, 2010.

Liste des Acronymes

AAL	« Automatic Anatomical Labelling »
ACI	Analyse en composantes indépendantes, « Independent Component Analysis »
ACIs	Analyse en composantes indépendantes spatiales
ADC	Coefficient de diffusion apparent, « Apparent Diffusion Coefficient »
ANOVA	Analyse de variance, « ANalysis Of VAriance »
ARMA	Modèle autorégressif à moyenne mobile, « AutoRegressive Moving Average »
AVM	Accident avec véhicule motorisé
BA	Aire de Brodmann, « Brodmann Area »
BET	Outil d'extraction du cerveau, « Brain Extraction Tool »
BIC	Critère d'information bayésien, « Bayesian Information Criterion »
BOLD	Concentration sanguine en oxygène, « Blood Oxygen Level Dependent »
BP	Patients TCL considérés comme ayant un bon pronostic fonctionnel
CA	Commissure antérieure
CAR	Modèle spatial autorégressif, « Conditional Autoregressive »
CENIR	Centre de neuroimagerie de recherche
CORSICA	Correction du bruit structuré dans les données d'IRMf par identification automatique des composantes ACI, « CORrection of Structured noise in fMRI by automatic identification of ICA components ».
CP	Commissure postérieure
CT	Imagerie radiologique, « Computerized Tomography »
DCM	« Dynamic Causal Modeling »
DM	Diffusivité moyenne
DSI	Imagerie du spectre de diffusion, « Diffusion Spectrum Imaging »
EEG	Electroencéphalographie
EPI	Séquence écho-planaire, « Echo Planar Imaging »
EVA	Echelle visuelle analogue
FA	Fraction d'anisotropie
FAST	Outil de segmentation automatisé du FMRIB, « FMRIB's Automated Segmentation Tool »
FID	Signal de précession libre, « Free Induction Decay »
FLAIR	« Fluid-Attenuated Inversion Recovery »

FLASH	« Fast Low Angle Shot »
FLIRT	Outil de recalage linéaire du FMRIB, « FMRIB Linear Registration Tool »
FMin	Forceps majeur
FMin	Forceps mineur
FMRIB	Centre d'Oxford dédié à l'imagerie fonctionnelle du cerveau, « Functional MRI of the Brain »
FoV	Champ de vue, « Field of View »
FSL	Bibliothèque logicielle du FMRIB, « FMRIB Software Library »
FUGUE	Utilitaire pour la correction des distorsions géométriques des séquences EPI, « FMRIB's Utility for Geometrically Unwarping EPIs »
FWHM	Largeur à mi-hauteur, « Full Width at Half Maximum »
GCS	Échelle de Glasgow, « Glasgow Coma Scale »
GLM	Modèle linéaire général, « General Linear Model »
GMF	Garantie mutuelle des fonctionnaires
HAD	Echelle d'anxiété et de dépression, « Hospital Anxiety and Depression scale »
HCP	Projet du connectome humain, « Human Connectome Project »
IFF	Faisceau fronto-occipital inférieur
ILF	Faisceau longitudinal inférieur
IRM	Imagerie par résonance magnétique
IRMd	IRM de diffusion
IRME	Institut pour la recherche sur la moelle épinière et l'encéphale
IRMf	IRM fonctionnelle
IRTK	Boîte à outils pour le recalage d'images, « Image Registration ToolKit »
LAD	Lésions axonales diffuses, « Diffuse Axonal Injuries »
LCR	Liquide céphalo-rachidien
MEG	Magnétoencéphalographie
MNI	Institut neurologique de Montréal, « Montreal Neurological Institute »
MP	Patients TCL considérés comme ayant un mauvais pronostic fonctionnel
NEDICA	Détection de réseaux fonctionnels en IRMf par ACIs, « Detection of group functional networks in fMRI using sICA »
NSC	Niveau socio-culturel
PDF	Fonction de densité de probabilité, « Probability Density Function »
PET	TEP, « Positron Emission Tomography »

QV	Qualité de vie
RCB	Rapport contraste sur bruit
RF	Radio fréquence
RMN	Résonance magnétique nucléaire
ROC	Caractéristique de fonctionnement du récepteur, « Receiver Operating Characteristic »
ROIs	Régions d'intérêt, « Regions Of Interest »
RSB	Rapport signal sur bruit
SAR	Modèle spatial autorégressif, « Spatial AutoRegressive »
SNC	Système nerveux central
SNP	Système nerveux périphérique
SNV	Système nerveux végétatif
SPC	Syndrome post-commotionnel
SPM	Cartographie statistique paramétrique, « Statistical Parametric Mapping »
TBSS	Méthode de statistiques spatiales basées sur les faisceaux, « Tract-Based Spatial Statistics »
TCL	Traumatisme crânien léger
TE	Temps d'écho
TEP	Tomographie par émission de positons
TFCE	Méthode de seuillage statistique, « Threshold-Free Cluster Enhancement »
TMT B	Séquence B du « Trail Making Test »
TR	Temps de répétition
VBM	Analyse morphométrique à l'échelle voxélique, « Voxel-Based Morphometry »
WMS [®] -III	« Wechsler Memory Scale [®] -Third edition »

Table des figures

1.1	Le système nerveux	6
1.2	Théorie du cerveau triunique	8
1.3	Représentation en coupe du cerveau	8
1.4	Éléments structurels du neurone	10
1.5	Typologie des neurones	11
1.6	Organisation du tissu nerveux	12
1.7	Le cortex cérébral	13
1.8	Découpage histologique du cortex	15
1.9	Les ganglions de la base	16
1.10	Principaux faisceaux du cerveau	18
1.11	Illustration de tumeurs	19
1.12	Illustration des méthodes de tractographie	21
1.13	Résolutions temporelle et spatiale des principales techniques d'imagerie fonctionnelle cérébrale	24
1.14	Illustration de l'imagerie fonctionnelle	25
1.15	Découpage fonctionnel des régions cérébrales	28
1.16	Principes fondamentaux de l'organisation cérébrale	30
1.17	Illustration du réseau cérébral à large échelle du macaque	32
1.18	Illustration de réseaux cérébraux extraits par ACI	33
1.19	Illustration des mesures de connectivité	34
2.1	Présentation schématique des boucles cortico-striatales	39
2.2	Régions corticales cibles et ganglions de la base	46
2.3	Parcellisation des ganglions de la base par classification hiérarchique	47
2.4	Comparaison des différentes parcellisations des noyaux gris centraux	48
2.5	Parcellisation structurelle du noyau caudé	50
2.6	Parcellisation structurelle du pallidum	51
2.7	Parcellisation structurelle du putamen	52
2.8	Parcellisation structurelle du thalamus	53
3.1	Espace aérien des États-Unis	59
3.2	Les sept ponts de Königsberg	60
3.3	Illustration des mesures classiques de la théorie des graphes	62
3.4	Ensemble des régions constituant les nœuds du réseau global	70

3.5	Matrices de connectivité structurelle et fonctionnelle	71
3.6	Longueur caractéristique et coefficient de regroupement	73
3.7	Mesures d'efficacité globale et locale	74
3.8	Distribution des degrés des nœuds	75
3.9	Paramètres de la distribution des degrés	76
4.1	Ensemble des régions d'intérêt du modèle SAR	91
4.2	Modélisation bayésienne du modèle SAR dans le réseau cérébral . . .	92
4.3	Comparaison des matrices structurelles à des réseaux synthétiques . .	93
4.4	Robustesse des matrices structurelles face aux attaques	94
5.1	Lésion axonale diffuse	102
5.2	IRM d'une contusion cérébrale	103
5.3	Principales étapes de la VBM	111
5.4	Illustration de la méthode TBSS	112
5.5	Résultats de l'analyse VBM	115
5.6	Résultats de l'analyse TBSS	116
5.7	Valeurs de la diffusivité moyenne dans les faisceaux de l'analyse TBSS	118
5.8	Classification par analyse discriminante linéaire des patients TCL . .	120
A.1	Effet Zeeman	136
A.2	Phénomène de relaxation	138
A.3	Illustration de la représentation des images magnétiques	139
A.4	Gradients de champs magnétique	140
A.5	Illustration d'une séquence de type écho de gradient	141
A.6	Illustration d'une séquence de type écho de spin	141
A.7	Différentes pondérations d'une image	143
A.8	Illustration d'une séquence d'IRMd	149
A.9	La pondération en diffusion	150
A.10	Modèle du tenseur de diffusion	152
A.11	Illustration de l'ODF	154
B.1	Illustration d'un dendrogramme	157

Liste des tableaux

2.1	Nomenclature des régions corticales définissant les cibles	44
3.1	Moyenne et écart-type de l'indice BIC entre les sujets, pour les trois modèles de distribution des degrés des nœuds	74
5.1	Caractéristiques cliniques des témoins et des patients TCL	106
5.2	Description du questionnaire de plaintes	107
5.3	Scores psychologiques et neuropsychologiques pour les groupes de patients TCL	114
5.4	Régions montrant une diminution significative de matière grise chez les patients TCL	117
5.5	Faisceaux présentant une augmentation significative de la DM chez les patients TCL	119

Références bibliographiques

- [Achard & Bullmore 2007] S Achard et E Bullmore. *Efficiency and cost of economical brain functional networks*. PLoS Computational Biology, vol. 3, page e17, 2007. doi : 10.1371/journal.pcbi.0030017.
- [Achard *et al.* 2006] S Achard, R Salvador, B Whitcher, J Suckling et E Bullmore. *A resilient, low-frequency, small-world human brain functional network with highly connected association cortical hubs*. Journal of Neurosciences, vol. 26, pages 63–72, 2006.
- [Adams *et al.* 1982] J H Adams, D I Graham, L S Murray et G Scott. *Diffuse axonal injury due to nonmissile head injury in humans : an analysis of 45 cases*. Annals of Neurology, vol. 12, pages 557–63, 1982.
- [Adams *et al.* 1991] J H Adams, D I Graham, T A Gennarelli et W L Maxwell. *Diffuse axonal injury in non-missile head injury*. Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry, vol. 54, pages 481–83, 1991.
- [Aihara *et al.* 1995] N Aihara, J Hall, L Pitts, K Fukuda et L Noble. *Altered immunorexpression of microglia and macrophages after mild head injury*. Journal of Neurotrauma, vol. 12, pages 53–63, 1995.
- [Alexander & Crutcher 1990] G Alexander et M Crutcher. *Functional architecture of basal ganglia circuits : neural substrates of parallel processing*. Trends in Neurosciences, vol. 13, pages 266–71, 1990.
- [Alexander *et al.* 1986] G E Alexander, M R DeLong et P L Strick. *Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex*. Annual Review of Neurosciences, vol. 9, pages 357–81, 1986.
- [Alexander *et al.* 1990] G E Alexander, M D Crutcher et M R DeLong. *Basal ganglia-thalamocortical circuits : parallel substrates for motor, oculomotor, prefrontal and limbic functions*. Progress in Brain Research, vol. 85, pages 119–46, 1990.
- [Alstott *et al.* 2009] J Alstott, M Breakspear, P Hagmann, L Cammoun et O Sporns. *Modeling the impact of lesions in the human brain*. PLoS Computational Biology, vol. 5, page e1000408, 2009. doi : 10.1371/journal.pcbi.1000408.
- [Amaral *et al.* 2000] L A N Amaral, A Scala, M Barthélémy et H E Stanley. *Classes of small-world networks*. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, vol. 97, pages 11149–52, 2000.

- [Anselin & Bera 1998] L Anselin et A Bera. *Spatial dependence in linear regression models with an introduction to spatial econometrics*. In : A Ullah et D E A Giles, éditeurs, *Handbook of Applied Economic Statistics*, pages 237–290. Marcel Dekker, New York, United States, 1998.
- [Anselin *et al.* 2004] L Anselin, R Florax et S Rey. *Advances in Spatial Econometrics. methodology, Tools and Applications*. Springer-Verlag, Berlin, Germany, 2004.
- [Arfanakis *et al.* 2002] K Arfanakis, V M Haughton, J D Carew, B P Rogers, R J Dempsey et M E Meyerand. *Diffusion tensor MR imaging in diffuse axonal injury*. *American Journal of Neuroradiology*, vol. 23, pages 794–802, 2002.
- [Ashburner & Friston 1999] J Ashburner et K Friston. *Nonlinear spatial normalization using basis functions*. *Human Brain Mapping*, vol. 7, pages 254–66, 1999.
- [Ashburner & Friston 2000] J Ashburner et K J Friston. *Voxel-based morphometry – The methods*. *Neuroimage*, vol. 11, pages 805–21, 2000.
- [Assaf & Pasternak 2008] Y Assaf et O Pasternak. *Diffusion tensor imaging (DTI)-based white matter mapping in brain research : a review*. *Journal of Molecular Neuroscience*, vol. 34, pages 51–61, 2008.
- [Association 1994] American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders DSM-IV-TR Fourth Edition (Text Revision)*. American Psychiatric Publishing, Washington, DC, 1994.
- [Baddeley 1986] A D Baddeley. *Working Memory*. Oxford University Press, Oxford, United Kingdom, 1986.
- [Bailey & Gatrell 1995] T Bailey et A Gatrell. *Interactive Spatial Data Analysis*. Longman Scientific and Technical, Harlow, United Kingdom, 1995.
- [Bandettini *et al.* 1992] P A Bandettini, E C Wong, R S Tikofsky, R S Hinks et J S Hyde. *Time course EPI of human brain function during task activation*. *Magnetic Resonance in Medicine*, vol. 25, pages 390–97, 1992.
- [Bandettini 2009] P Bandettini. *What’s new in neuroimaging methods*. *Annals of the New York Academy of Sciences*, vol. 1156, pages 260–93, 2009.
- [Bar-Gad & Bergman 2001] I Bar-Gad et H Bergman. *Stepping out of the box : information processing in the neural networks of the basal ganglia*. *Current Opinion in Neurobiology*, vol. 11, pages 689–95, 2001.
- [Basser *et al.* 1994a] P J Basser, J Mattiello et Le Bihan D. *Estimation of the effective self-diffusion-tensor from the NMR spin echo*. *Journal of Magnetic Resonance*, vol. 103, pages 247–54, 1994.

- [Basser *et al.* 1994b] P J Basser, J Mattiello et D Le Bihan. *MR diffusion tensor spectroscopy and imaging*. Biophysical Journal, vol. 66, pages 259–67, 1994.
- [Basser *et al.* 2000] P J Basser, S Pajevic, C Pierpaoli, J Duda et A Aldroubi. *In vivo fiber tractography using DT-MRI data*. Magnetic Resonance in Medicine, vol. 44, pages 625–32, 2000.
- [Bassett & Bullmore 2006] D S Bassett et E Bullmore. *Small-world brain networks*. Neuroscientist, vol. 12, pages 512–23, 2006.
- [Bassett *et al.* 2006] D S Bassett, A Meyer-Lindenberg, S Achard, T Duke et E T Bullmore. *Adaptive reconfiguration of fractal small-world human brain functional networks*. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, vol. 103, pages 19518–23, 2006.
- [Bassett *et al.* 2008] D S Bassett, E Bullmore, B A Verchinski, V S Mattay, D R Weinberger et A Meyer-Lindenberg. *Hierarchical organization of human cortical networks in health and schizophrenia*. Journal of Neurosciences, vol. 28, pages 9239–48, 2008.
- [Bazarian *et al.* 2007] J J Bazarian, J Zhong, B Blyth, T Zhu, V Kavcic et D Peterson. *Diffusion tensor imaging detects clinically important axonal damage after mild traumatic brain injury : a pilot study*. Journal of Neurotrauma, vol. 24, pages 1447–59, 2007.
- [Beckmann & Smith 2005] C F Beckmann et S M Smith. *Tensorial extensions of independent component analysis for multisubject fMRI analysis*. Neuroimage, vol. 25, pages 294–311, 2005.
- [Begaz *et al.* 2006] T Begaz, D N Kyriacou, J Segal et J J Bazarian. *Serum biochemical markers for post-concussion syndrome in patients with mild traumatic brain injury*. Journal of Neurotrauma, vol. 23, pages 1201–10, 2006.
- [Behrens *et al.* 2003] T E J Behrens, M W Woolrich, M Jenkinson, H Johansen-Berg, R G Nunes, P M Clare, S Matthews, J M Brady et S M Smith. *Characterization and propagation of uncertainty in diffusion-weighted MR imaging*. Magnetic Resonance in Medicine, vol. 50, pages 1077–88, 2003.
- [Behrens *et al.* 2004] T E J Behrens, H Johansen-Berg, M W Woolrich, S M Smith, C A M Wheeler-Kingshott, P A Boulby, G J Barker, E L Sillery, K Sheehan, O Ciccarelli, A J Thompson, J M Brady et P M Matthews. *Non-invasive mapping of connections between human thalamus and cortex using diffusion imaging*. Nature Neuroscience, vol. 6, pages 750–7, 2004.
- [Behrens *et al.* 2007a] T E J Behrens, H Johansen-Berg, S Jbabdi, M F S Rushworth

- et M W Woolrich. *Probabilistic diffusion tractography with multiple fibre orientations : What can we gain ?* Neuroimage, vol. 34, pages 144–55, 2007.
- [Belanger *et al.* 2005] H G Belanger, G Curtiss, J A Demery, B K Lebowitz et R D Vanderploeg. *Factors moderating neuropsychological outcomes following mild traumatic brain injury : A meta-analysis.* Journal of the International Neuropsychological Society, vol. 11, pages 215–27, 2005.
- [Bell & Sejnowski 1995] A J Bell et T J Sejnowski. *An information-maximization approach to blind separation and blind deconvolution.* Neural Computation, vol. 7, pages 1129–59, 1995.
- [Bendlin *et al.* 2008] B B Bendlin, M L Riesa, M Lazar, A L Alexander, R J Dempsey, H A Rowley, J E Sherman et S C Johnson. *Longitudinal changes in patients with traumatic brain injury assessed with diffusion-tensor and volumetric imaging.* Neuroimage, vol. 42, pages 503–14, 2008.
- [Benzecri 1973] J P Benzecri. *L'analyse des Correspondances.* In : L'analyse des données, Tome 2. Dunod, Paris, France, 1973.
- [Berger 1929] H Berger. *Über das Elektroenzephalogramm des Menschen.* « *On the electroencephalogram of human* ». Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten, vol. 87, pages 527–70, 1929.
- [Bigler 2004] E D Bigler. *Neuropsychological results and neuropathological findings at autopsy in a case of mild traumatic brain injury.* Journal of the International Neuropsychological Society, vol. 10, pages 794–806, 2004.
- [Binder *et al.* 1997] L M Binder, M L Rohling et G J Larrabee. *A review of mild head trauma.* Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology, vol. 19, pages 421–31, 1997.
- [Binder 1986] L M Binder. *Persisting symptoms after mild head injury : A review of postconcussive syndrome.* Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology, vol. 8, pages 323–46, 1986.
- [Biswal *et al.* 1995] B Biswal, F Z Yetkin, V M Haughton et J S Hyde. *Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI.* Magnetic Resonance in Medicine, vol. 34, pages 537–41, 1995.
- [Biswal *et al.* 2010] B Biswal, M Mennes, X-N Zuo, S Gohel, C Kelly, S Smith, C Beckmann, J Adelstein, R Buckner, S Colcombe, A-M Dogonowski, M Ernst, D Fair, M Hampson, M Hoptman, J Hyde, V Kiviniemi, R Kötter, S-J Li, C-P Lin, M Lowe, C Mackay, D Madden, K Madsen, D Margulies, H Mayberg, K McMahon, C Monk, S Mostofsky, B Nagel, J Pekar, S Peltier, S Petersen, V Riedl, S Rombouts, B Rypma, B Schlaggar, S Schmidt, R Seidler,

- G Siegle, C Sorg, G-J Teng, J Veijola, A Villringer, M Walter, L Wang, X-C Weng, S Whitfield-Gabrieli, P Williamson, C Windischberger, Y-F Zang, H-Y Zhang, X Castellanos et M Milham. *Toward discovery science of human brain function*. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, vol. 107, pages 4734–9, 2010.
- [Bloch *et al.* 1946] F Bloch, W W Hansen et M Packard. *Nuclear induction*. Physical Review, vol. 70, pages 460–74, 1946.
- [Blumbergs *et al.* 1994] P C Blumbergs, G Scott, J Manavis, H Wainwright, D A Simpson et A J McLean. *Staining of amyloid precursor protein to study axonal damage in mild head injury*. Lancet, vol. 344, pages 1055–56, 1994.
- [Blumbergs *et al.* 1995] P C Blumbergs, G Scott, J Manavis, H Wainwright, D A Simpson et A J McLean. *Topography of axonal injury as defined by amyloid precursor protein and the sector scoring method in mild and severe closed head injury*. Journal of Neurotrauma, vol. 12, pages 565–72, 1995.
- [Bohnen & Jolles 1992] N Bohnen et J Jolles. *Neurobehavioral aspects of postconcussive symptoms after mild head injury*. Journal of Nervous and Mental Disease, vol. 180, pages 683–92, 1992.
- [Boxerman *et al.* 1995] J L Boxerman, L M Hamberg, B R Rosen et R M Weisskoff. *MR contrast due to intravascular magnetic susceptibility perturbations*. Magnetic Resonance in Medicine, vol. 34, pages 555–66, 1995.
- [Breakspear & Jirsa 2007] M Breakspear et V Jirsa. *Neuronal dynamics and brain connectivity*. In : K J A Scott, éditeur, Handbook of Brain Connectivity, Understanding complex systems, pages 3–64. Springer, Berlin, Germany, 2007.
- [Breakspear & Knock 2008] M Breakspear et S A Knock. *Kinetic models of brain activity*. Brain Imaging and Behavior, vol. 2, pages 270–88, 2008.
- [Breakspear *et al.* 2003] M Breakspear, J R Terry et K J Friston. *Modulation of excitatory synaptic coupling facilitates synchronization and complex dynamics in a biophysical model of neuronal dynamics*. Network : Computation in Neural Systems, vol. 14, pages 703–32, 2003.
- [Breakspear *et al.* 2010] M Breakspear, V Jirsa et G Deco. *Computational models of the brain : From structure to function*. Neuroimage, vol. 52, pages 727–30, 2010.
- [Bressler & Tognoli 2006] S L Bressler et E Tognoli. *Operational principles of neurocognitive networks*. International Journal of Psychophysiology, vol. 60, pages 139–48, 2006.

- [Brodmann 1909] K Brodmann. Vergleichende Lokalisationslehre der Grosshirnrinde in ihren Prinzipien dargestellt auf Grund des Zellenbaues. « The principles of comparative localisation in the cerebral cortex based on cytoarchitectonics ». Barth, 1909.
- [Bullmore & Sporns 2009] E Bullmore et O Sporns. *Complex brain networks : graph theoretical analysis of structural and functional systems*. Nature Review Neurosciences, vol. 10, pages 186–98, 2009.
- [Burns & Young 2000b] G A P C Burns et M P Young. *Analysis of the connective organisation of neural systems associated with the hippocampus in rats*. Philosophical Transactions of the Royal Society | Biological Sciences, vol. 355, pages 55–70, 2000.
- [Burton & Fabri 1995] H Burton et M Fabri. *Ipsilateral intracortical connections of physiologically defined cutaneous representations in areas 3b and 1 of macaque monkeys : projections in the vicinity of the central sulcus*. Journal of Comparative Neurology, vol. 355, pages 508–38, 1995.
- [Calhoun *et al.* 2009] V D Calhoun, J Liu et T Adali. *A review of group ICA for fMRI data and ICA for joint inference of imaging, genetic, and ERP data*. Neuroimage, vol. 45, pages S163–72, 2009.
- [Carroll *et al.* 2004] L Carroll, J D Cassidy, P Peloso, J Borg, H von Holst, L Holm, C Paniak et M Pepin. *Prognosis for mild traumatic brain injury : results of the WHO collaborating centre task force on mild traumatic brain injury*. Journal of Rehabilitation Medicine, vol. 36, pages 84–105, 2004.
- [Catani & Thiebaut de Schotten 2008] M Catani et M Thiebaut de Schotten. *A diffusion tensor imaging tractography atlas for virtual in vivo dissections*. Cortex, vol. 44, pages 1105–1132, 2008.
- [Catani 2006] M Catani. *Diffusion tensor magnetic resonance imaging tractography in cognitive disorders*. Current Opinion in Neurology, vol. 19, pages 599–606, 2006.
- [Chan 2005] R C K Chan. *Sustained attention in patients with mild traumatic brain injury*. Clinical Rehabilitation, vol. 19, pages 188–93, 2005.
- [Cheng *et al.* 1997] K Cheng, K S Saleem et K Tanaka. *Organization of corticostriatal and corticoamygdalar projections arising from the anterior inferotemporal area TE of the macaque monkey : a Phaseolus vulgaris leucoagglutinin study*. Journal of Neurosciences, vol. 17, pages 7902–25, 1997.
- [Consortium 2004] International Human Genome Sequencing Consortium. *Fin-*

- shing the euchromatic sequence of the human genome.* Nature, vol. 431, pages 931–45, 2004.
- [Correa *et al.* 2007] N Correa, T Adali et V D Calhoun. *Performance of blind source separation algorithms for fMRI analysis using a group ICA method.* Magnetic Resonance Imaging, vol. 25, pages 684–94, 2007.
- [Cressie 1993] N Cressie. *Statistics for Spatial Data.* John Wiley and Sons, New York, United States, 1993.
- [Crick & Jones 1993] F Crick et E Jones. *The backwardness of human neuroanatomy.* Nature, vol. 361, pages 109–10, 1993.
- [Damadian 1971] R Damadian. *Tumor detection by nuclear magnetic resonance.* Science, vol. 171, pages 1151–53, 1971.
- [Damoiseaux *et al.* 2006] J S S Damoiseaux, S A R B Rombouts, F Barkhof, P Scheltens, C J J Stam, S M M Smith et C F F Beckmann. *Consistent resting-state networks across healthy subjects.* Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, vol. 103, pages 13848–53, 2006.
- [Davis *et al.* 1998] T L Davis, K K Kwong, R M Weisskoff et B R Rosen. *Calibrated functional MRI : mapping the dynamics of oxidative metabolism.* Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, vol. 12, pages 112–27, 1998.
- [De Luca *et al.* 2006] M De Luca, C F Beckmann, N De Stefano, P M Matthews et S M Smith. *fMRI resting state networks define distinct modes of long-distance interactions in the human brain.* Neuroimage, vol. 29, pages 1359–67, 2006.
- [Deco *et al.* 2008] G Deco, V Jirsa, P A Robinson, M Breakspear et K Friston. *The dynamic brain : from spiking neurons to neural masses and cortical fields.* PLoS Computational Biology, vol. 4, page e1000092, 2008. doi : 10.1371/journal.pcbi.1000092.
- [Deco *et al.* 2009] G Deco, V Jirsa, A R McIntosh, O Sporns et R Kotter. *Key role of coupling, delay, and noise in resting brain fluctuations.* Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, vol. 106, pages 10302–7, 2009.
- [Descoteaux *et al.* 2009] M Descoteaux, R Deriche, T R Knosche et A Anwander. *Deterministic and probabilistic tractography based on complex fibre orientation distributions.* IEEE Transactions on Medical Imaging, vol. 28, pages 269–86, 2009.
- [Descoteaux 2008a] M Descoteaux. *High Angular Resolution Diffusion MRI : from*

- Local Estimation to Segmentation and Tractography*. Thèse de Doctorat en Sciences, Université Nice-Sophia Antipolis, 2008.
- [Descoteaux 2008b] M Descoteaux. *High Angular Resolution Diffusion MRI : from Local Estimation to Segmentation and Tractography*. Thèse de Doctorat en Sciences, Université Nice-Sophia Antipolis, 2008.
- [Dikmen *et al.* 1986] S Dikmen, A McLean et N Temkin. *Neuropsychological and psychosocial consequences of minor head injury*. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, vol. 46, pages 1227–32, 1986.
- [Douck *et al.* 1991] P Douck, R Turner, J Pekar, N Patronas et D Le Bihan. *MR color mapping of myelin fiber orientation*. *Journal of Computer Assisted Tomography*, vol. 15, pages 923–29, 1991.
- [Draganski *et al.* 2008] D Draganski, F Kherif, S Klöppel, P A Cook, D C Alexander, G M F Parker, R Deichmann, J Ashburner et R S J Frackowiak. *Evidence for segregated and integrative connectivity patterns in the human basal ganglia*. *Journal of Neurosciences*, vol. 28, pages 7143–52, 2008.
- [Drake *et al.* 2001] R E Drake, H H Goldman, H S Leff, A F Lehman, L Dixon, K T Mueser et W C Torrey. *Implementing evidence-based practices in routine mental health service settings*. *Psychiatric Services*, vol. 52, pages 179–82, 2001.
- [Droesbeke *et al.* 2006] J-J Droesbeke, M Lejeune et G Saporta. *Analyse Statistique des Données Spatiales*. Editions Technip, Paris, France, 2006.
- [Dyrby *et al.* 2007] T B Dyrby, L V Søgaard, G J Parker, D C Alexander, N M Lind, W F Baaré, A Hay-Schmidt, N Eriksen, B Pakkenberg, O B Paulson et J Jelsing. *Validation of in vitro probabilistic tractography*. *Neuroimage*, vol. 37, pages 1267–77, 2007.
- [Eguíluz *et al.* 2005] V M Eguíluz, D R Chialvo, G A Cecchi, M Baliki et A V Apkarian. *Scale-free brain functional networks*. *Physical Review Letters*, vol. 94, page 018102, 2005.
- [Eickhoff *et al.* 2005] S Eickhoff, N B Walter, A Schleicher, J Kril, G F Egan, K zilles, J D G Watson et K Amunts. *High-resolution MRI reflects myeloarchitecture and cytoarchitecture of human cerebral cortex*. *Human Brain Mapping*, vol. 24, pages 206–15, 2005.
- [Einstein 1905] A Einstein. *Über die von der molekularkinetischen Theorie der Wärme geforderte Bewegung von in ruhenden Flüssigkeiten suspendierten Teilchen*. « *On the movement of small particles suspended in a stationary li-*

- quid demanded by the molecular-kinetic theory of heat* ». *Annalen der Physik*, vol. 14, pages 549–60, 1905.
- [Elgmark *et al.* 2007] A E Elgmark, I Emanuelson, R Bjorklund et D A Stalhammar. *Mild traumatic brain injuries : the impact of early intervention on late sequelae. A randomized controlled trial*. *Acta Neurochirurgica*, vol. 149, pages 151–60, 2007.
- [Esposito *et al.* 2005] F Esposito, T Scarabino, A Hyvarinen, J Himberg, E Formisano, S Comani, G Tedeschi, R Goebel, E Seifritz et F Di Salle. *Independent component analysis of fMRI group studies by self-organizing clustering*. *Neuroimage*, vol. 25, pages 193–205, 2005.
- [Euler 1736] L Euler. *Solutio problematis ad geometriam situs pertinentis*. « *The solution of a problem relating to the geometry of position* ». *Commentarii Academiae Scientiarum Imperialis Metropolitanae*, vol. 8, pages 128–40, 1736.
- [Evans 1992] R W Evans. *The postconcussion syndrome and the sequelae of mild head injury*. *Clinical Neurology*, vol. 10, pages 815–47, 1992.
- [Felleman & Van Essen 1991] D J Felleman et D C Van Essen. *Distributed hierarchical processing in the primate cerebral cortex*. *Cerebral Cortex*, vol. 1, pages 1–47, 1991.
- [Ferry *et al.* 2000] A T Ferry, D Ongür, X An et J L Price. *Prefrontal cortical projections to the striatum in macaque monkeys : evidence for an organization related to prefrontal networks*. *Journal of Comparative Neurology*, vol. 425, pages 447–70, 2000.
- [Fields 2008] D Fields. *White matter in learning, cognition and psychiatric disorders*. *Trends in Neurosciences*, vol. 31, pages 361–70, 2008.
- [Fischl *et al.* 2004] B Fischl, A van der Kouwe, C Destrieux, E Halgren, F Segonne, D H Salat, E Busa, L J Seidman, J Goldstein, D Kennedy, V Caviness, N Makris, B Rosen et A M Dale. *Automatically parcellating the human cerebral cortex*. *Cerebral Cortex*, vol. 14, pages 11–22, 2004.
- [Fisher 1936] R Fisher. *The use of multiple measurements in taxonomic problems*. *Annals of Eugenics*, vol. 7, pages 179–88, 1936.
- [Fork *et al.* 2005] M Fork, C Bartels, A D Ebert, C Grubich, H Synowitz et C-W Wallesch. *Neuropsychological sequelae of diffuse traumatic brain injury*. *Brain Injury*, vol. 19, pages 101–8, 2005.
- [Fox & Raichle 2007] M Fox et M E Raichle. *Spontaneous fluctuations in brain*

- activity observed with functional magnetic resonance imaging.* Nature Review Neurosciences, vol. 8, pages 700–11, 2007.
- [Frank 2001] L Frank. *Anisotropy in high angular resolution diffusion-weighted MRI.* Magnetic Resonance in Medicine, vol. 45, pages 935–39, 2001.
- [Freeman *et al.* 2009] W Freeman, S Ahlfors et V Menon. *Combining fMRI with EEG and MEG in order to relate patterns of brain activity to cognition.* International Journal of Psychophysiology, vol. 73, pages 43–52, 2009.
- [Fries 2005] P Fries. *A mechanism for cognitive dynamics : neuronal communication through neuronal coherence.* Trends in Cognitive Sciences, vol. 9, pages 474–80, 2005.
- [Friston *et al.* 1993] K J Friston, C D Frith, P F Liddle et R S J Frackowiak. *Functional connectivity : the principal component analysis of large PET data sets.* Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism, vol. 13, pages 5–14, 1993.
- [Friston 1994] K J Friston. *Functional and effective connectivity in neuroimaging : a synthesis.* Human Brain Mapping, vol. 2, pages 56–78, 1994.
- [Friston 2003] K J Friston. *Dynamic causal modelling.* Neuroimage, vol. 19, pages 1273–302, 2003.
- [Gale *et al.* 2005] S D Gale, L Baxter, N Roundy et S C Johnson. *Traumatic brain injury and grey matter concentration : a preliminary voxel based morphometry study.* Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry, vol. 76, no. 7, pages 984–88, 2005.
- [Gall & Spurzheim 1810] F J Gall et G Spurzheim. 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. Librairie Grecque-Latine-Allemande, Paris, France, 1810.
- [Garroway *et al.* 1974] A N Garroway, P K Grannel et P Mansfield. *Image formation in NMR by a selective irradiative process.* Journal of Physical Chemistry Solid State Physics, vol. 7, pages 457–62, 1974.
- [Gaudino *et al.* 1995] E A Gaudino, M W Geisler et N K Squires. *Construct validity in the Trail Making Test : What makes Part B harder ?* Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology, vol. 17, pages 529–35, 1995.
- [Gennareli & Graham 1998] T A Gennareli et D I Graham. *Neuropathology of the head injuries.* Seminars in Clinical Neuropsychiatry, vol. 3, pages 160–75, 1998.

- [Gennarelli 1996] T Gennarelli. *The spectrum of traumatic axonal injury*. Neuropathology and Applied Neurobiology, vol. 22, pages 509–13, 1996.
- [Ghosh *et al.* 2008] A Ghosh, Y Rho, A R McIntosh, R Kotter et V Jirsa. *Noise during rest enables the exploration of the brain's dynamic repertoire*. PLoS Computational Biology, vol. 4, page e1000196, 2008. doi : 10.1371/journal.pcbi.1000196.
- [Gillum & Bosworth 2002] R F Gillum et Hayden B Bosworth. *New considerations in analyzing stroke and heart disease mortality trends : The year 2000 age standard and the international statistical classification of diseases and related health problems, 10th Revision*. Stroke, vol. 33, pages 1717–22, 2002.
- [Goldstein *et al.* 1994] F C Goldstein, H S Levin, R M Presley, J Searcy, A R Colohan, H M Eisenberg, B Jann et L Bertolino-Kusnerik. *Neurobehavioural consequences of closed head injury in older adults*. Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry, vol. 57, pages 961–66, 1994.
- [Goltz 1881] F L Goltz. *Discussion on the localization of function in the cortex cerebri*. In : W MacCormac, éditeur, Transactions of the 7th International Medical Congress, pages 218–28 et 234–7. Kolkman, J W, London, United Kingdom, 1881.
- [Gong *et al.* 2009] G Gong, Y He, L Concha, C Lebel, D Gross, A Evans et C Beaulieu. *Mapping anatomical connectivity patterns of human cerebral cortex using in vivo diffusion tensor imaging tractography*. Cerebral Cortex, vol. 19, pages 524–36, 2009.
- [Good *et al.* 2001] C D Good, I S Johnsrude, J Ashburner, R N A Henson, K J Friston et R S J Frackowiak. *A voxel-based morphometric study of ageing in 465 normal adult human brains*. Neuroimage, vol. 14, pages 21–36, 2001.
- [Goodman 1994] J Goodman. *Pathologic changes in mild head injury*. Seminars in Neurology, vol. 14, pages 19–24, 1994.
- [Gosseries *et al.* 2008] O Gosseries, A Demertzi, Q Noirhomme, J Tshibanda, M Boly, M Op de Beeck, R Hustinx, P Maquet, E Slamon, G Moonen, A Luxen, S Laureys et X de Tieghe. *Que mesure la neuro-imagerie fonctionnelle : IRMf, TEP & MEG ? « Functional neuroimaging (FMRI, PET and MEG) : what do we measure ? »*. Revue médicale de Liège, vol. 63, pages 231–7, 2008.
- [Graybiel 2008] A Graybiel. *Habits, rituals, and the evaluative brain*. Annual Review of Neurosciences, vol. 31, pages 359–87, 2008.

- [Greicius *et al.* 2009] M D Greicius, K Supekar, V Menon et R F Dougherty. *Resting-state functional connectivity reflects structural connectivity in the default mode network*. Cerebral Cortex, vol. 19, pages 72–78, 2009.
- [Greicius 2008] M D Greicius. *Resting-state functional connectivity in neuropsychiatric disorders*. Current Opinion in Neurology, vol. 24, pages 424–30, 2008.
- [Guye *et al.* 2003] M Guye, G J M Parker, M Symms, P Boulby, G J Barker et J S Duncana. *Combined functional MRI and tractography to demonstrate the connectivity of the human primary motor cortex in vivo*. Neuroimage, vol. 19, pages 1349–60, 2003.
- [Guye *et al.* 2008] M Guye, F Bartolomei et J P Ranjeva. *Imaging structural and functional connectivity : towards a unified definition of human brain organization ?* Current Opinion in Neurology, vol. 24, pages 393–403, 2008.
- [Haase *et al.* 1986] A Haase, J Frahm, D Matthaei, W Hanicke et K D Merboldt. *FLASH imaging. Rapid NMR imaging using low flip-angle pulses*. Journal of Magnetic Resonance, vol. 67, pages 258–66, 1986.
- [Haber & Calzavara 2009] S Haber et R Calzavara. *The cortico-basal ganglia integrative network : the role of the thalamus*. Brain research bulletin, vol. 78, pages 69–74, 2009.
- [Haber & McFarland 2001] S Haber et N R McFarland. *The place of the thalamus in frontal cortical-basal ganglia circuits*. Neuroscientist, vol. 7, pages 315–24, 2001.
- [Haber *et al.* 1995] S N Haber, K Kunishio, M Mizobuchi et E Lynd-Balta. *The orbital and medial prefrontal circuit through the primate basal ganglia*. Journal of Neurosciences, vol. 15, pages 4851–67, 1995.
- [Haber 2003] S Haber. *The primate basal ganglia : parallel and integrative networks*. Journal of Chemical Neuroanatomy, vol. 26, pages 317–30, 2003.
- [Hagmann *et al.* 2003] P Hagmann, J-P Thiran, L Jonasson, P Vandergheynst, S Clarke, P Maeder et R Meuli. *DTI mapping of human brain connectivity : statistical fibre tracking and virtual dissection*. Neuroimage, vol. 19, pages 545–54, 2003.
- [Hagmann *et al.* 2007] P Hagmann, M Kurant, X Gigandet, P Thiran, V J Weeden, R Meuli et J-P Thiran. *Mapping human whole-brain structural networks with diffusion MRI*. PLoS One, vol. 2, page e597, 2007. doi : 10.1371/journal.pone.0000597.
- [Hagmann *et al.* 2008a] P Hagmann, L Cammoun, X Gigandet, R Meuli, C Honey,

- V Wedeen et O Sporns. *Mapping the structural core of human cerebral cortex*. PLoS Biology, vol. 6, page e159, 2008. doi : 10.1371/journal.pbio.0060159.
- [Hagmann *et al.* 2010] P Hagmann, L Cammoun, X Gigandet, S Gerhard, P Ellen Grant, V Wedeen, Reto Meuli, J-P Thiran, C J Honey et O Sporns. *MR connectomics : Principles and challenges*. Journal of Neuroscience Methods, 2010. doi : 10.1016/j.jneumeth.2010.01.014.
- [Hagmann 2005] P Hagmann. *From diffusion MRI to brain connectomics*. Thèse de Doctorat en Sciences, École Polytechnique Fédérale de Lausanne, 2005.
- [Haining 2003] R Haining. *Spatial Data Analysis. Theory and Practice*. Cambridge University Press, Cambridge, United Kingdom, 2003.
- [Harsan *et al.* 2006] L A Harsan, P Poulet, B Guignard, J Steibel, N Parizel, P Loureiro de Sousa, N Boehm, D Grucker et M S Ghandour. *Brain dysmyelination and recovery assessment by noninvasive in vivo diffusion tensor magnetic resonance imaging*. Journal of Neuroscience Research, vol. 83, pages 392–402, 2006.
- [Hartigan 1975] J A Hartigan. *Clustering algorithms*. John Wiley and Sons Inc, New York, United States, 1975.
- [Hasboun 2004] D Hasboun. *Enseignement de la neuroanatomie par l'image*. Disponible sur Internet à l'adresse www.chups.jussieu.fr/ext/neuranat, 2004.
- [He *et al.* 2007] Y He, Z J Chen et A C Evans. *Small-world anatomical networks in the human brain revealed by cortical thickness from MRI*. Cerebral Cortex, vol. 10, pages 2407–19, 2007.
- [He *et al.* 2008] Yong He, Zhang Chen et Alan Evans. *Structural insights into aberrant topological patterns of large-scale cortical networks in Alzheimer's disease*. Journal of Neurosciences, vol. 28, pages 4756–66, 2008.
- [Hebb 1949] D Hebb. *The organization of behavior : A neuropsychological theory*. Wiley, New York, United States, 1949.
- [Hikosaka *et al.* 2002] O Hikosaka, K Nakamura et H Nakahara. *Central mechanisms of motor skill learning*. Current Opinion in Neurobiology, vol. 12, pages 217–22, 2002.
- [Hinton-Bayre *et al.* 1997] A D Hinton-Bayre, G Geffen et K McFarland. *Mild head injury and speed of information processing : A prospective study of professional rugby league players*. Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology, vol. 19, pages 275–89, 1997.
- [Honey *et al.* 2007] C Honey, R Kotter, M Breakspear et O Sporns. *Network structure of cerebral cortex shapes functional connectivity on multiple time scales*.

- Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, vol. 104, pages 10240–45, 2007.
- [Honey *et al.* 2009] C J Honey, O Sporns, L Cammoun, X Gigandet, J-P Thiran, R Meuli et P Hagmann. *Predicting human resting-state functional connectivity from structural connectivity*. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, vol. 106, pages 2035–40, 2009.
- [Honey *et al.* 2010] C J Honey, J-P Thivierge et O Sporns. *Can Structure Predict Function in the Human Brain?* Neuroimage, vol. 52, pages 766–76, 2010.
- [Horwitz *et al.* 2005] B Horwitz, B Warner, J Fitzer, MA Tagamets, FT Husain et TW Long. *Investigating the neural basis for functional and effective connectivity. Application to fMRI*. Philosophical Transactions of the Royal Society of London, vol. 360, pages 1093–1108, 2005.
- [Horwitz 1990] B Horwitz. *Simulating functional interactions in the brain : A model for examining correlations between regional cerebral metabolic rates*. International Journal of Bio-Medical Computing, vol. 26, pages 149–70, 1990.
- [Horwitz 2003] B Horwitz. *The elusive concept of brain connectivity*. Neuroimage, vol. 19, pages 466–70, 2003.
- [Hugenholtz *et al.* 1988] H Hugenholtz, D T Stuss, L L Stethem et M T Richard. *How long does it take to recover from a mild concussion?* Neurosurgery, vol. 22, pages 853–58, 1988.
- [Huisman *et al.* 2004] T A Huisman, L H Schwamm, P W Schaefer, W J Koroshetz, N Shetty-Alva, Y Ozsunar, O Wu et A G Sorensen. *Diffusion tensor imaging as potential biomarker of white matter injury in diffuse axonal injury*. American Journal of Neuroradiology, vol. 25, pages 370–76, 2004.
- [Inglese *et al.* 2005] M Inglese, S Makani, G Johnson, B A Cohen, J A Silver, O Gonen et R I Grossman. *Diffuse axonal injury in mild traumatic brain injury : a diffusion tensor imaging study*. Journal of Neurosurgery, vol. 103, pages 298–303, 2005.
- [Iturria-Medina *et al.* 2007] Y Iturria-Medina, E J Canales-Rodríguez, L Melie-García, P A Valdés-Hernández, E Martínez-Montes, Y Alemán-Gómez et J M Sánchez-Bornot. *Characterizing brain anatomical connections using diffusion weighted MRI and graph theory*. Neuroimage, vol. 36, pages 645–60, 2007.
- [Iturria-Medina *et al.* 2008] Y Iturria-Medina, RC Sotero, EJ Canales-Rodríguez, Y Alemán-Gómez et L Melie-García. *Studying the human brain anatomical*

- network via diffusion-weighted MRI and Graph Theory*. Neuroimage, vol. 40, pages 1064–76, 2008.
- [Iverson 2005] G L Iverson. *Outcome from mild traumatic brain injury*. Current Opinion in Psychiatry, vol. 18, pages 301–17, 2005.
- [Izhikevich & Edelman 2008] E M Izhikevich et G M Edelman. *Large-scale model of mammalian thalamocortical systems*. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, vol. 105, pages 3593–8, 2008.
- [Jbabdi *et al.* 2009b] S Jbabdi, M W Woolrich et T E J Behrens. *Multiple-subjects connectivity-based parcellation using hierarchical Dirichlet process mixture models*. Neuroimage, vol. 44, pages 373–84, 2009.
- [Jbabdi 2006] S Jbabdi. *Modélisation de la connectivité anatomique cérébrale et simulation de la croissance des gliomes de bas grade : apport de l'IRM de diffusion*. Thèse de Doctorat en Sciences, Ecole Centrale de Paris, 2006.
- [Jeffrey & Milgram 1969] T Jeffrey et S Milgram. *An experimental study of the small world problem*. Sociometry, vol. 32, pages 425–43, 1969.
- [Jenkinson & Smith 2001] M Jenkinson et S Smith. *A global optimisation method for robust affine registration of brain images*. Medical Image Analysis, vol. 5, pages 143–56, 2001.
- [Jenkinson 2003] M Jenkinson. *A fast, automated, n-dimensional phase unwrapping algorithm*. Magnetic Resonance in Medicine, vol. 49, pages 193–7, 2003.
- [Jezzard & Balaban 1995] P Jezzard et R S Balaban. *Correction for geometric distortion in echo planar images from B_0 field variations*. Magnetic Resonance in Medicine, vol. 34, pages 65–73, 1995.
- [Jirsa & McIntosh 2007] V K Jirsa et A R McIntosh. *Handbook of Brain Connectivity*. Springer, Berlin, Germany, 2007.
- [Johansen-Berg & Behrens 2006] H Johansen-Berg et T E J Behrens. *Just pretty pictures? What diffusion tractography can add in clinical neuroscience*. Current Opinion in Neurology, vol. 19, pages 379–85, 2006.
- [Johansen-Berg & Rushworth 2009] H Johansen-Berg et M Rushworth. *Using diffusion imaging to study human connective anatomy*. Annual Review of Neurosciences, vol. 32, pages 75–94, 2009.
- [Johansen-Berg *et al.* 2005] H Johansen-Berg, T E J Behrens, E Sillery, O Ciccarelli, A Thompson, S Smith et P Matthews. *Functional-anatomical validation and individual variation of diffusion tractography-based segmentation of the human thalamus*. Cerebral Cortex, vol. 15, pages 31–9, 2005.

- [Kahle 2002] W Kahle. Atlas de poche d'anatomie, volume 3. Flammarion, Paris, 2002.
- [Kandel *et al.* 2000] E Kandel, J Schwartz et T Jessel. Principles of Neural Science. McGraw-Hill, New York, United States, 4th édition, 2000.
- [Kay *et al.* 1993] T Kay, D E Harrington, R Adams, T Anderson, S Berrol, K Cicerone, C Dahlberg, D Gerber, R Goka, P Harley, J Hilt, L Horn, D Lehmkuhl et J Malec. *Definition of mild traumatic brain injury*. Journal of Head Trauma Rehabilitation, vol. 8, pages 86–87, 1993.
- [Knock *et al.* 2009] S A Knock, A R McIntosh, O Sporns, R Kötter, P Hagmann et V Jirsa. *The effects of physiologically plausible connectivity structure on local and global dynamics in large scale brain models*. Journal of Neuroscience Methods, vol. 183, pages 86–94, 2009.
- [Kraus *et al.* 2007] M F Kraus, T Susmaras, B P Caughlin, C J Walker, J A Sweeney et D M Little. *White matter integrity and cognition in chronic traumatic brain injury : a diffusion tensor imaging study*. Brain, vol. 130, pages 2508–19, 2007.
- [Kwong *et al.* 1992] K K Kwong, J W Belliveau, D A Chesler, I E Goldberg, R M Weisskoff, B P Poncelet, D N Kennedy, B E Hoppel, M S Cohen, R Turner, H-M Cheng, T J Brady et B R Rosen. *Dynamic magnetic resonance imaging of human brain during primary sensory stimulation*. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, vol. 89, pages 5675–79, 1992.
- [Lander *et al.* 2001] E S Lander, L M Linton, B Birren, C Nusbaum et M C zody. *Initial sequencing and analysis of the human genome*. Nature, vol. 409, pages 860–921, 2001.
- [Langlois *et al.* 2006] J A Langlois, W Rutland-Brown et M M Wald. *The epidemiology and impact of traumatic brain injury : a brief review*. Journal of Head Trauma Rehabilitation, vol. 21, pages 375–78, 2006.
- [Latora & Marchiori 2001] V Latora et M Marchiori. *Efficient behavior of small-world networks*. Physical Review Letters, vol. 87, pages 198701–4, 2001.
- [Le Bihan *et al.* 1986] D Le Bihan, E Breton, D Lallemand, P Grenier, E A Cabanis et M Lavel-Jeantet. *MR imaging of intravoxel incoherent motions : application to diffusion and perfusion in neurologic disorders*. Radiology, vol. 161, pages 401–7, 1986.
- [Le Bihan 1991] D Le Bihan. *Molecular diffusion nuclear magnetic resonance imaging*. Magnetic Resonance Quarterly, vol. 7, pages 1–30, 1991.

- [Le Bihan 2003] D Le Bihan. *Looking into the functional architecture of the brain with diffusion MRI*. Nature Review Neurosciences, vol. 4, pages 469–80, 2003.
- [Le et al. 2005] T H Le, P Mukherjee, R G Henry, J Berman, M Ware et G T Manley. *Diffusion tensor imaging with three-dimensional fiber tractography of traumatic axonal shearing injury : An imaging correlate for the posterior callosal disconnection syndrome : Case report*. Neurosurgery, vol. 56, page 189, 2005.
- [Leh et al. 2007] S E Leh, A Ptito, M M Chakravarty et A P Strafella. *Fronto-striatal connections in the human brain : A probabilistic diffusion tractography study*. Neuroscience Letters, vol. 419, pages 113–8, 2007.
- [Lehéricy et al. 2004a] S Lehéricy, M Ducros, A Krainik, C Francois, P-F van de Moortele, K Ugurbil et D-S Kim. *3-D diffusion tensor axonal tracking shows distinct SMA and pre-SMA projections to the human striatum*. Cerebral Cortex, vol. 14, page 1302, 2004.
- [Lehéricy et al. 2004b] S Lehéricy, M Ducros, P-F van de Moortele, C Francois, L Thivard, C Poupon, N Swindale, K Ugurbil et D-S Kim. *Diffusion tensor fiber tracking shows distinct corticostriatal circuits in humans*. Annals of Neurology, vol. 55, pages 522–9, 2004.
- [Lehéricy et al. 2005] S Lehéricy, H Benali, P-F van de Moortele, M Péligrini-Issac, T Waechter, K Ugurbil et J Doyon. *Distinct basal ganglia territories are engaged in early and advanced motor sequence learning*. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, vol. 102, pages 12566–71, 2005.
- [Lehéricy et al. 2006] S Lehéricy, E Bardinet, L Tremblay, P-F van de Moortele, J-B Pochon, D Dormont, D-S Kim, J Yelnik et K Ugurbil. *Motor control in basal ganglia circuits using fMRI and brain atlas approaches*. Cerebral Cortex, vol. 16, pages 149–61, 2006.
- [Lenglet et al. 2009] C Lenglet, J S W Campbell, M Descoteaux, G Haro, P Savadjiev, D Wassermann, A Anwender, R Deriche, G B Pike, G Sapiro et P Thompson. *Mathematical methods for diffusion MRI processing*. Neuroimage, vol. 45, pages 111–22, 2009.
- [Levin et al. 1987] H S Levin, S Mattis, R M Ruff, H M Eisenberg, L F Marshall, K Tabaddor, W M Jr High et R F Frankowski. *Neurobehavioral outcome following minor head injury : a three-center study*. Journal of Neurosurgery, vol. 66, pages 234–43, 1987.

- [Li *et al.* 2009] K Li, L Guo, J Nie, G Li et T Liu. *Review of methods for functional brain connectivity detection using fMRI*. Human Brain Mapping, vol. 29, pages 762–9, 2009.
- [Li *et al.* 2010] X Li, A Messé, G Marrelec, M Péligrini-Issac et H Benali. *An enhanced voxel-based morphometry method to investigate structural changes : application to Alzheimer’s disease*. Neuroradiology, vol. 52, pages 203–13, 2010.
- [Lichtman & Sanes 2008] J Lichtman et J Sanes. *Ome sweet ome : what can the genome tell us about the connectome ?* Current Opinion in Neurobiology, vol. 18, pages 346–53, 2008.
- [Lichtman *et al.* 2008] J Lichtman, J Livet et J Sanes. *A technicolour approach to the connectome*. Nature Review Neurosciences, vol. 9, pages 417–22, 2008.
- [Linsker 1988] R Linsker. *Self-organization in a perceptual network*. IEEE Computer, vol. 21, pages 105–17, 1988.
- [Liu *et al.* 2008] Y Liu, M Liang, Y Zhou, Y He, Y Hao, M Song, C Yu, H Liu, Z Liu et T Jiang. *Disrupted small-world networks in schizophrenia*. Brain, vol. 131, pages 945–61, 2008.
- [Logothetis & Wandell 2004] N K Logothetis et B A Wandell. *Interpreting the BOLD signal*. Annual Review of Neurophysiology, vol. 66, pages 735–69, 2004.
- [Logothetis *et al.* 2001] N K Logothetis, J Pauls, M Augath, T Trinath et A Oeltermann. *Neurophysiological investigation of the basis of the fMRI signal*. Nature, vol. 412, pages 150–7, 2001.
- [Logothetis 2002] N K Logothetis. *The neural basis of the blood-oxygen-level-dependent functional magnetic resonance imaging signal*. Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences, vol. 357, pages 1003–37, 2002.
- [Logothetis 2008] N Logothetis. *What we can do and what we cannot do with fMRI*. Nature, vol. 453, pages 869–78, 2008.
- [Lundin *et al.* 2006] A Lundin, C de Bousard, G Edman et J Borg. *Symptoms and disability until 3 months after mild TBI*. Brain Injury, vol. 20, pages 799–806, 2006.
- [Luria 1970] A R Luria. *The functional organization of the brain*. Scientific American, vol. 222, pages 66–72, 1970.
- [Luz & Meiboom 1963] C J Luz et S Meiboom. *Nuclear magnetic resonance study of the proptolysis of trimethylamonium ion in aqueous solution : order of the*

- reaction with respect to solvent*. Journal of Chemical Physics, vol. 39, pages 366–70, 1963.
- [Mac Donald *et al.* 2007b] C L Mac Donald, K Dikranian, S K Song, P V Bayly, D M Holtzman et D L Brody. *Detection of traumatic axonal injury with diffusion tensor imaging in a mouse model of traumatic brain injury*. Experimental Neurology, vol. 205, pages 116–31, 2007.
- [MacLean 1990] P D MacLean. *The triune brain in evolution : role in paleocerebral functions*. Plenum Press, New York, United States, 1990.
- [Maguire *et al.* 2000] E A Maguire, D G Gadian, I S Johnsrude, C D Good, J Ashburner, R S Frackowiak et C D Frith. *Navigation-related structural change in the hippocampi of taxi drivers*. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, vol. 97, pages 4398–403, 2000.
- [Mangin *et al.* 2001] J-F Mangin, C Poupon, C Clark, D Le Bihan et I Bloch. *Eddy-current distortion correction and robust tensor estimation for MR diffusion imaging*. In : Proceedings of the 4th International Conference on Medical Image Computing and Computer Assisted Intervention (MICCAI'01), volume 4, pages 186–94, 2001.
- [Mangin *et al.* 2002] J Mangin, C Poupon, Y Cointepas, D Rivière, D Papadopoulos-Orfanos, C Clark, J Régis et D Le Bihan. *A framework based on spin glass models for the inference of anatomical connectivity from diffusion-weighted MR data*. Nuclear Magnetic Resonance in Biomedicine, vol. 15, pages 481–92, 2002.
- [Mansfield 1977] P Mansfield. *Multi-planar image formation using NMR spin echoes*. Journal of Physics Chemistry, vol. 10, pages 55–58, 1977.
- [Marrelec *et al.* 2008] G Marrelec, P Bellec, H Duffau, M Pélégrini-Issac, A Krainik, S Lehericy, J Doyon et H Benali. *Regions, systems, and the brain : hierarchical measures of functional integration in fMRI*. Medical Image Analysis, vol. 12, pages 484–96, 2008.
- [Maslov & Sneppen 2002] S Maslov et K Sneppen. *Specificity and stability in topology of protein networks*. Science, vol. 296, pages 910–13, 2002.
- [Mason *et al.* 2007] M Mason, M Norton, J Van Horn, D Wegner, S Grafton et N Macrae. *Wandering minds : the default network and stimulus-independent thought*. Science, vol. 315, pages 393–5, 2007.
- [McAllister 1992] T W McAllister. *Neuropsychiatric sequelae of head injury*. Psychiatric Clinics of North America, vol. 15, pages 395–413, 1992.

- [McKeown *et al.* 1998] M McKeown, S Makeig, G Brown, T-P Jung, S Kindermann, A Bell et T Sejnowski. *Analysis of fMRI data by blind separation into independent spatial components*. Human Brain Mapping, vol. 6, pages 160–88, 1998.
- [Medana & Esiri 2003] I M Medana et M M Esiri. *Axonal damage : a key predictor of outcome in human CNS diseases*. Brain, vol. 126, pages 515–30, 2003.
- [Messé *et al.* 2010a] A Messé, S Caplain, G Paradot, D Garrigue, J F Mineo, G Soto Ares, D Ducreux, F Vignaud, G Rozec, H Desal, M Pélégrini-Issac, M Montreuil, H Benali et S Lehericy. *Diffusion tensor imaging and white matter lesions at the subacute stage in mild traumatic brain injury with persistent neurobehavioral impairment*. Human Brain Mapping, 2010. sous presse.
- [Mesulam 1998] M M Mesulam. *From sensation to cognition*. Brain, vol. 121, pages 1013–52, 1998.
- [Micheloyannis *et al.* 2006] S Micheloyannis, E Pachou, C Stam, M Vourkas, S Erimaki et V Tsirka. *Using graph theoretical analysis of multi channel EEG to evaluate the neural efficiency hypothesis*. Neuroscience Letters, vol. 402, pages 273–77, 2006.
- [Mittenberg & Strauman 2000] W Mittenberg et S Strauman. *Diagnosis of mild head injury and the postconcussion syndrome*. Journal of Head Trauma Rehabilitation, vol. 15, pages 783–91, 2000.
- [Mittl *et al.* 1994] R L Mittl, R I Grossman, J F Hiehle, R W Hurst, D R Kauder, T A Gennarelli et G W Alburger. *Prevalence of MR evidence of diffuse axonal injury in patients with mild head injury and normal head CT findings*. American Journal of Neuroradiology, vol. 15, pages 1583–89, 1994.
- [Modha & Singh 2010] D S Modha et R Singh. *Network architecture of the long-distance pathways in the macaque brain*. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, vol. 107, pages 13485–90, 2010.
- [Mori & Zhang 2006] S Mori et J Zhang. *Principles of diffusion tensor imaging and its applications to basic neuroscience research*. Neuron, vol. 51, pages 527–39, 2006.
- [Mori *et al.* 1999] S Mori, B J Crain, V P Chacko et P C Van Zijl. *Three-dimensional tracking of axonal projections in the brain by magnetic resonance imaging*. Annals of Neurology, vol. 45, pages 265–69, 1999.
- [Nakayama *et al.* 2006] N Nakayama, A Okumura, J Shinoda, Y-T Yasokawa, K Miwa, S-I Yoshimura et T Iwama. *Evidence for white matter disruption*

- in traumatic brain injury without macroscopic lesions*. Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry, vol. 77, pages 850–55, 2006.
- [Niogi *et al.* 2008a] S N Niogi, P Mukherjee, J Ghajar, C Johnson, R A Kolster, R Sarkar, H Lee, M Meeker, R D Zimmerman, G T Manley et B D McCandliss. *Extent of microstructural white matter injury in postconcussive syndrome correlates with impaired cognitive reaction time : A 3T diffusion tensor imaging study of mild traumatic brain injury*. American Journal of Neuroradiology, vol. 29, pages 967–73, 2008.
- [Niogi *et al.* 2008b] S N Niogi, P Mukherjee, J Ghajar, C E Johnson, R Kolster, H Lee, M Suh, R D Zimmerman, G T Manley et B D McCandliss. *Structural dissociation of attentional control and memory in adults with and without mild traumatic brain injury*. Brain, vol. 131, pages 3209–21, 2008.
- [Ogawa *et al.* 1990] S Ogawa, T M Lee, A R Kay et W Tank. *Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation*. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, vol. 97, pages 9868–72, 1990.
- [Ogawa *et al.* 1992b] S Ogawa, D W Tank, R Menon, J M Ellermann, S G Kim, H Merkle et K Ugurbil. *Intrinsic signal changes accompanying sensory stimulation : functional brain mapping with magnetic resonance imaging*. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, vol. 89, pages 5951–55, 1992.
- [Ogawa *et al.* 1993] S Ogawa, T M Lee et B Barrere. *The sensitivity of magnetic resonance image signals of a rat brain to changes in the cerebral venous blood oxygenation*. Magnetic Resonance in Medicine, vol. 29, pages 205–10, 1993.
- [Parent & Hazrati 1995] A Parent et L N Hazrati. *Functional anatomy of the basal ganglia. I. The cortico-basal ganglia-thalamo-cortical loop*. Brain research. Brain research reviews, vol. 20, pages 91–127, 1995.
- [Parizel *et al.* 2005] P M Parizel, J W van Goethem, Ö Özsarlak, M Maes et C D Phillips. *New developments in the neuroradiological diagnosis of craniocerebral trauma*. European Radiology, vol. 15, pages 569–81, 2005.
- [Park *et al.* 2008] C-H Park, S Y Kim, Y-H Kim et K Kim. *Comparison of the small-world topology between anatomical and functional connectivity in the human brain*. Physica A : Statistical Mechanics and its Applications, vol. 387, pages 5958–62, 2008.
- [Passingham *et al.* 2002] R Passingham, K Stephan et R Kotter. *The anatomical*

- basis of functional localization in the cortex.* Nature Review Neurosciences, vol. 3, pages 606–16, 2002.
- [Pauling & Coryell 1936] L Pauling et C D Coryell. *The magnetic properties and structure of hemoglobin, oxyhemoglobin, and carbonmonoxyhemoglobin.* Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, vol. 22, pages 210–6, 1936.
- [Penfield & Rasmussen 1950] W Penfield et T L Rasmussen. *The Cerebral Cortex of Man : a Clinical Study of Localisation of Function.* MacMillan, New York, United States, 1950.
- [Perlberg & Marrelec 2008] V Perlberg et G Marrelec. *Contribution of exploratory methods to the investigation of extended large-scale brain networks in functional MRI : methodologies, results, and challenges.* International Journal of Biomedical Imaging, 2008. doi : 10.1155/2008/218519.
- [Perlberg *et al.* 2007] V Perlberg, P Bellec, J-L Anton, M Péligrini-Issac, J Doyon et H Benali. *CORSICA : correction of structured noise in fMRI by automatic identification of ICA components.* Magnetic Resonance Imaging, vol. 25, pages 35–46, 2007.
- [Perlberg *et al.* 2008] V Perlberg, G Marrelec, J Doyon, M Péligrini-Issac, S Lehéricy et H Benali. *NEDICA : Detection of group functional networks in fMRI using spatial independent component analysis.* In : Proceedings of the 2008 IEEE International Symposium on Biomedical Imaging : From Nano to Macro (ISBI'08), pages 1247–50, 2008.
- [Perlberg *et al.* 2009] V Perlberg, L Puybasset, E Tollard, S Lehéricy, H Benali et D Galanaud. *Relation between brain lesion location and clinical outcome in patients with severe traumatic brain injury : A diffusion tensor imaging study using voxel-based approaches.* Human Brain Mapping, vol. 30, pages 3924–33, 2009.
- [Phillips *et al.* 1984] C G Phillips, S Zeki et HB Barlow. *Localisation of function in the cerebral cortex. Past present and future.* Brain, vol. 107, pages 327–61, 1984.
- [Pierpaoli & Basser 1996] C Pierpaoli et P J Basser. *Toward a quantitative assessment of diffusion anisotropy.* Magnetic Resonance in Medicine, vol. 36, pages 893–906, 1996.
- [Ponsford *et al.* 2000] J Ponsford, C Willmott, A Rothwell, P Cameron, A-M Kelly, R Nelms, C Curran et K Ng. *Factors influencing outcome following mild*

- traumatic brain injury in adults*. Journal of the International Neuropsychological Society, vol. 6, pages 568–79, 2000.
- [Poupon 1999] C Poupon. *Détection des faisceaux de fibres de la substance blanche pour l'étude de la connectivité anatomique cérébrale*. Thèse de Doctorat en Sciences, Ecole Nationale Supérieure des Télécommunications, 1999.
- [Povlishock & Katz 2005] John T Povlishock et Douglas I Katz. *Update of neuropathology and neurological recovery after traumatic brain injury*. The Journal of Head Trauma Rehabilitation, vol. 20, pages 76–94, 2005.
- [Ptak *et al.* 2003] T Ptak, R L Sheridan, J T Rhea, A A Gervasini, J H Yun, M A Curran, P Borszuk, L Petrovick et R A Novelline. *Cerebral Fractional Anisotropy Score in Trauma Patients : A New Indicator of White Matter Injury After Trauma*. American Journal of Roentgenology, vol. 181, pages 1401–7, 2003.
- [Purcell *et al.* 1946] E M Purcell, H C Torrey et R V Pound. *Resonance Absorption by Nuclear Magnetic Moments in a Solid*. Physical Review, vol. 69, pages 37–38, 1946.
- [Ragnarsson 2002] K T Ragnarsson. *Results of the NIH consensus conference on rehabilitation of persons with traumatic brain injury*. Restorative Neurology and Neuroscience, vol. 20, pages 103–8, 2002.
- [Raichle & Mintun 2006] M E Raichle et M A Mintun. *Brain work and brain imaging*. Annual Review of Neurosciences, vol. 29, pages 449–76, 2006.
- [Raichle 2010] M Raichle. *Two views of brain function*. Trends in Cognitive Sciences, vol. 14, pages 180–90, 2010.
- [Reijneveld *et al.* 2007] J C Reijneveld, S C Ponten, H W Berendse et C J Stam. *The application of graph theoretical analysis to complex networks in the brain*. Clinical Neurophysiology, vol. 118, pages 2317–31, 2007.
- [Rimel *et al.* 1981] R W Rimel, B Giordani, J T Barth, T J Boll et J A Jane. *Disability caused by minor head injury*. Neurosurgery, vol. 9, pages 221–8, 1981.
- [Roland & Zilles 1998] P E Roland et K Zilles. *Structural divisions and functional fields in the human cerebral cortex*. Brain research. Brain research reviews, vol. 26, pages 87–105, 1998.
- [Rosen *et al.* 2010] R Rosen, V J Wedeen, J D van Horn, B Fischl, R L Buckner, L Wald, M Hamalainen, S Stufflebeam, J Roffman, D W Shattuck, P M Thompson, R P Woods, N Freimer, R Bilder et A W Toga. *The human*

- connectome project*. In : Proceedings of the 16th International Conference on Functional Mapping of the Human Brain, Barcelona, Spain, 2010.
- [Rosenkranz & Lemieux 2010] K Rosenkranz et L Lemieux. *Present and future of simultaneous EEG-fMRI*. Magma, 2010.
- [Rubinov & Sporns 2010] M Rubinov et O Sporns. *Complex network measures of brain connectivity : Uses and interpretations*. Neuroimage, vol. 52, pages 1059–69, 2010.
- [Rueckert *et al.* 1999] D Rueckert, L I Sonoda, C Hayes, D L Hill, M O Leach et D J Hawkes. *Nonrigid registration using free-form deformations : application to breast MR images*. IEEE Transactions on Medical Imaging, vol. 18, pages 712–21, 1999.
- [Rugg-Gunn *et al.* 2001] F J Rugg-Gunn, M R Symms, G J Barker, R Greenwood et J S Duncan. *Diffusion imaging shows abnormalities after blunt head trauma when conventional magnetic resonance imaging is normal*. Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry, vol. 70, pages 530–3, 2001.
- [Rutgers *et al.* 2008a] D R Rutgers, P Fillard, G Paradot, M Tadie, P Lasjaunias et D Ducreux. *Diffusion tensor imaging characteristics of the corpus callosum in mild, moderate, and severe traumatic brain injury*. American Journal of Neuroradiology, vol. 29, pages 1730–5, 2008.
- [Rutgers *et al.* 2008b] D R Rutgers, F Toulgoat, J Cazejust, P Fillard, P Lasjaunias et D Ducreux. *White matter abnormalities in mild traumatic brain injury : A diffusion tensor imaging study*. American Journal of Neuroradiology, vol. 29, pages 514–9, 2008.
- [Rutherford 1977] W H Rutherford. *Sequelae of concussion caused by minor head injuries*. Lancet, vol. 1, pages 1–4, 1977.
- [Rykhlevskaia *et al.* 2008] E Rykhlevskaia, G Gratton et M Fabiani. *Combining structural and functional neuroimaging data for studying brain connectivity : A review*. Psychophysiology, vol. 45, pages 173–87, 2008.
- [Salmond *et al.* 2006] C H Salmond, D K Menon, D A Chatfield, G B Williams, A Pena, B J Sahakian et J D Pickard. *Diffusion tensor imaging in chronic head injury survivors : correlations with learning and memory indices*. Neuroimage, vol. 29, pages 117–24, 2006.
- [Salvador *et al.* 2005] R Salvador, J Suckling, MR Coleman, JD Pickard, D Menon et E Bullmore. *Neurophysiological architecture of functional magnetic resonance images of human brain*. Cerebral Cortex, vol. 15, pages 1332–42, 2005.

- [Scannell *et al.* 1999] J W Scannell, G A P C Burns, C C Hilgetag, M A O'Neil et M P Young. *The connectional organization of the cortico-thalamic system of the cat*. Cerebral Cortex, vol. 9, pages 277–99, 1999.
- [Scheid *et al.* 2006] R Scheid, K Walther, T Guthke, C Preul et D Y von Cramon. *Cognitive sequelae of diffuse axonal injury*. Archives of Neurology, vol. 63, pages 418–24, 2006.
- [Schmahmann & Pandya 2007] J D Schmahmann et D N Pandya. *Cerebral white matter - Historical evolution of facts and notions concerning the organization of the fiber pathways of the brain*. Journal of the History of the Neurosciences, vol. 16, pages 237–67, 2007.
- [Schreiber 2000] T Schreiber. *Measuring information transfer*. Physical Review Letters, vol. 85, pages 461–4, 2000.
- [Schwarz 1978] G Schwarz. *Estimating the dimension of a model*. The Annals of Statistics, vol. 6, pages 461–4, 1978.
- [Scott & Huskisson 1979] J Scott et E C Huskisson. *Vertical or horizontal visual analogue scales*. Annals of the Rheumatic Diseases, vol. 38, page 560, 1979.
- [Seeley *et al.* 2009] W Seeley, R Crawford, J Zhou, B Miller et M Greicius. *Neurodegenerative diseases target large-scale human brain networks*. Neuron, vol. 62, pages 42–52, 2009.
- [Sidaros *et al.* 2008] A Sidaros, A W Engberg, K Sidaros, M G Liptrot, M Herning, P Petersen, O B Paulson, T L Jernigan et E Rostrup. *Diffusion tensor imaging during recovery from severe traumatic brain injury and relation to clinical outcome : a longitudinal study*. Brain, vol. 131, pages 559–72, 2008.
- [Skudlarski *et al.* 2008] P Skudlarski, K Jagannathan, V D Calhoun, M Hampson, B A Skudlarska et G Pearlson. *Measuring brain connectivity : Diffusion tensor imaging validates resting state temporal correlations*. Neuroimage, vol. 43, pages 554–61, 2008.
- [Smith & Nichols 2009] S M Smith et T E Nichols. *Threshold-free cluster enhancement : addressing problems of smoothing, threshold dependence and localisation in cluster inference*. Neuroimage, vol. 44, pages 83–98, 2009.
- [Smith *et al.* 2003] D H Smith, D F Meaney et W H Shull. *Diffuse axonal injury in head trauma*. Journal of Head Trauma Rehabilitation, vol. 18, pages 307–16, 2003.
- [Smith *et al.* 2004] S M Smith, M Jenkinson, M W Woolrich, C F Beckmann, T E J Behrens, H Johansen-Berg, P R Bannister, M De Luca, I Drobnjak, D E

- Flitney, R K Niazy, J Saunders, J Vickers, Y Zhang, N De Stefano, J M Brady et P M Matthews. *Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL*. Neuroimage, vol. 23, pages 208–19, 2004.
- [Smith *et al.* 2006] S M Smith, M Jenkinson, H Johansen-Berg, D Rueckert, T E Nichols, C E Mackay, K E Watkins, O Ciccarelli, M Z Cader, P M Matthews et T E J Behrens. *Tract-based spatial statistics : voxelwise analysis of multi-subject diffusion data*. Neuroimage, vol. 31, pages 1487–505, 2006.
- [Smith *et al.* 2009] S Smith, P Fox, K Miller, D Glahn, M Fox, C Mackay, N Filippini, K Watkins, R Toro, A Laird et C Beckmann. *Correspondence of the brain's functional architecture during activation and rest*. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, vol. 106, pages 13040–5, 2009.
- [Smith 2002] S M Smith. *Fast robust automated brain extraction*. Human Brain Mapping, vol. 17, pages 143–55, 2002.
- [Song *et al.* 2002] S K Song, S W Sun, M J Ramsbottom, C Chang, J Russell et A H Cross. *Dysmyelination revealed through MRI as increased radial (but unchanged axial) diffusion of water*. Neuroimage, vol. 17, pages 1429–36, 2002.
- [Song *et al.* 2003] S K Song, S W Sun, W K Ju, S J Lin, A H Cross et A H Neufeld. *Diffusion tensor imaging detects and differentiates axon and myelin degeneration in mouse optic nerve after retinal ischemia*. Neuroimage, vol. 20, pages 1714–22, 2003.
- [Sporns *et al.* 2000a] O Sporns, G Tononi et G M Edelman. *Theoretical neuroanatomy : relating anatomical and functional connectivity in graphs and cortical connection matrices*. Cerebral Cortex, vol. 10, pages 127–41, 2000.
- [Sporns *et al.* 2004] O Sporns, D R Chialvo, M Kaiser et C C Hilgetag. *Organization, development and function of complex brain networks*. Trends in Cognitive Sciences, vol. 8, pages 418–25, 2004.
- [Sporns *et al.* 2005] O Sporns, G Tononi et R Kötter. *The human connectome : a structural description of the human brain*. PLoS Computational Biology, vol. 1, pages e42+, 2005. doi : 10.1371/journal.pcbi.0010042.
- [Sporns *et al.* 2007] O Sporns, C J Honey et R Kötter. *Identification and classification of hubs in brain networks*. PLoS ONE, vol. 2, page e1049, 2007. doi : 10.1371/journal.pone.0001049.

- [Sporns 2006] O Sporns. *Small-world connectivity, motif composition, and complexity of fractal neuronal connections*. *Biosystems*, vol. 85, pages 55–64, 2006.
- [Sporns 2010] O Sporns. *Networks of the brain*. MIT Press, Cambridge, Massachusetts, United States, 2010.
- [Stablum *et al.* 1996] F Stablum, C Mogentale et C Umiltà. *Executive functioning following mild closed head injury*. *Cortex*, vol. 32, pages 261–78, 1996.
- [Staempfli *et al.* 2008] P Staempfli, C Reischauer, T Jaermann, A Valavanis, S Kollias et P Boesiger. *Combining fMRI and DTI : A framework for exploring the limits of fMRI-guided DTI fiber tracking and for verifying DTI-based fiber tractography results*. *Neuroimage*, vol. 39, pages 119–26, 2008.
- [Stålnacke *et al.* 2005] B M Stålnacke, U Björnstig, K Karlsson et P Sojka. *One-year follow-up of mild traumatic brain injury : post-concussion symptoms, disabilities and life satisfaction in relation to serum levels of S-100B and neurone-specific enolase in acute phase*. *Journal of Rehabilitation Medicine*, vol. 37, pages 300–5, 2005.
- [Stam *et al.* 2007] C J Stam, B F Jones, G Nolte, M Breakspear et P Scheltens. *Small-world networks and functional connectivity in Alzheimer’s disease*. *Cerebral Cortex*, vol. 17, pages 92–9, 2007.
- [Stam 2004] C J Stam. *Functional connectivity patterns of human magnetoencephalographic recordings : a ‘small-world’ network ?* *Neuroscience Letters*, vol. 355, pages 25–8, 2004.
- [Standring 2008] S Standring, éditeur. *Gray’s Anatomy : The Anatomical Basis of Clinical Practice*. Churchill Livingstone, Elsevier, London, United Kingdom, 2008.
- [Stejskal & Tanner 1965] E O Stejskal et J E Tanner. *Spin diffusion measurements : spin echoes in the presence of a time-dependent field gradient*. *Journal of Chemical Physics*, vol. 42, pages 288–92, 1965.
- [Strogatz 2001] S H Strogatz. *Exploring complex networks*. *Nature*, vol. 410, pages 268–76, 2001.
- [Stroop 1935] J R Stroop. *Studies of interferences in serial verbal reactions*. *Journal of Experimental Psychology*, vol. 18, pages 634–61, 1935.
- [Stulemeijer *et al.* 2005] M Stulemeijer, L W A M de Jong, T J W Fiselier, S W B Hoogveld et G Bleijenberg. *Cognitive behaviour therapy for adolescents with chronic fatigue syndrome : randomised controlled trial*. *British Medical Journal*, vol. 330, page 14, 2005.

- [Stuss *et al.* 1989] D T Stuss, L L Stethem, H Hugenholtz, T Picton, J Pivik et M T Richard. *Reaction time after head injury : fatigue, divided and focused attention, and consistency of performance.* Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry, vol. 52, pages 742–8, 1989.
- [Supekar *et al.* 2008] K Supekar, V Menon, D Rubin, M Musen et M Greicius. *Network analysis of intrinsic functional brain connectivity in Alzheimer's disease.* PLoS Computational Biology, vol. 4, page e1000100, 2008. doi : 10.1371/journal.pcbi.1000100.
- [Tagliaferri *et al.* 2006] F Tagliaferri, C Compagnone, M Korsic, F Servadei et J Kraus. *A systematic review of brain injury epidemiology in Europe.* Acta Neurochirurgica, vol. 148, pages 255–68, 2006.
- [Takada *et al.* 1998] M Takada, H Tokuno et M nambu A Inase. *Corticostriatal projections from the somatic motor areas of the frontal cortex in the macaque monkey : segregation versus overlap of input zones from the primary motor cortex, the supplementary motor area, and the premotor cortex.* Experimental Brain Research, vol. 120, pages 114–28, 1998.
- [Talairach & Tournoux 1988] J Talairach et P Tournoux. *Co-planar stereotaxic atlas of the human brain : 3-dimensional proportional system – an approach to cerebral imaging.* Thieme Medical Publishers, New York, United States, 1988.
- [Teasdale & Jennett 1974] G. Teasdale et B. Jennett. *Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale.* Lancet, vol. 2, pages 81–4, 1974.
- [Thulborn *et al.* 1982] K R Thulborn, J C Waterton, P M Matthews et G K Radda. *Oxygenation dependence of the transverse relaxation time of water protons in whole blood at high field.* Biochimica and Biophysica Acta, vol. 712, pages 265–70, 1982.
- [Tisserand *et al.* 2006] D Tisserand, G Staanis, N Lobaugh, E Gibson, T Li et S Black. *Diffusion tensor imaging for the evaluation of white matter pathology in traumatic brain injury.* Brain and Cognition, vol. 60, pages 216–7, 2006.
- [Tononi & Sporns 2003] G Tononi et O Sporns. *Measuring information integration.* BioMed Central Neuroscience, vol. 4, page 31, 2003.
- [Tononi *et al.* 1994] G Tononi, O Sporns et GM Edelman. *A measure for brain complexity : relating functional segregation and integration in the nervous system.* Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, vol. 91, pages 5033–7, 1994.

- [Toosy *et al.* 2004] A Toosy, O Ciccarelli, G Parker, C Wheeler-Kingshott, D Miller et A Thompson. *Characterizing function-structure relationships in the human visual system with functional MRI and diffusion tensor imaging*. *Neuroimage*, vol. 21, pages 1452–63, 2004.
- [Tschumperlé & Deriche 2003] D Tschumperlé et R Deriche. *Variational frameworks for DT-MRI estimation, regularization and visualization*. In : Proceedings of the 9th International Conference on Computer Vision, pages 116–21, Nice, France, 2003.
- [Tuch *et al.* 2002] D S Tuch, T G Reese, M R Wiegell, N Makris, J W Belliveau et V J Wedeen. *High angular resolution diffusion imaging reveals intravoxel white matter fiber heterogeneity*. *Magnetic Resonance in Medicine*, vol. 48, pages 577–82, 2002.
- [Tuch 2002] D Tuch. *Diffusion MRI of Complex Tissue Structure*. Thèse de Doctorat en Sciences, Massachusetts Institute of Technology, 2002.
- [Tuch 2004] D S Tuch. *Q-Ball imaging*. *Magnetic Resonance in Medicine*, vol. 52, pages 1358–72, 2004.
- [Twieg 1983] D Twieg. *The k-trajectory formulation of the NMR imaging process with applications in analysis and synthesis of imaging methods*. *Medical Physics*, vol. 10, pages 610–21, 1983.
- [Tzourio-Mazoyer *et al.* 2002] N Tzourio-Mazoyer, B Landeau, D Papathanassiou, F Crivello, O Etard, N Delcroix, B Mazoyer et M Joliot. *Automated anatomical labeling of activations in SPM using a macroscopic anatomical parcellation of the MNI MRI single-subject brain*. *Neuroimage*, vol. 15, pages 273–89, 2002.
- [Valdes-Sosa *et al.* 2009] P Valdes-Sosa, J M Sanchez-Bornot, R C Sotero, Y Iturria-Medina, Y Aleman-Gomez, J Bosch-Bayard, F Carbonell et T Ozaki. *Model driven EEG/fMRI fusion of brain oscillations*. *Human Brain Mapping*, vol. 30, pages 2701–21, 2009.
- [van den Heuvel *et al.* 2009] M P van den Heuvel, R C W Mandl, R S Kahn et H E Hulshoff Pol. *Functionally linked resting-state networks reflect the underlying structural connectivity architecture of the human brain*. *Human Brain Mapping*, vol. 30, pages 3127–41, 2009.
- [van der Naalt *et al.* 1999] J van der Naalt, A H van Zomeren, W J Sluiter et J M Minderhoud. *One year outcome in mild to moderate head injury : the predictive value of acute injury characteristics related to complaints and return*

- to work*. Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry, vol. 66, pages 207–13, 1999.
- [Van Dijk *et al.* 2010] K Van Dijk, T Hedden, A Venkataraman, K Evans, S Lazar et R Buckner. *Intrinsic functional connectivity as a tool for human connectomics : Theory, properties, and optimization*. Journal of Neurophysiology, vol. 103, pages 297–321, 2010.
- [Vanderploeg *et al.* 2005] R D Vanderploeg, G Curtiss et H G Belanger. *Long-term neuropsychological outcomes following mild traumatic brain injury*. Journal of the International Neuropsychological Society, vol. 11, pages 228–36, 2005.
- [Vanhaudenhuyse *et al.* 2010] A Vanhaudenhuyse, Q Noirhomme, L Tshibanda, M-A Bruno, P Boveroux, C Schnakers, A Soddu, V Perlberg, D Ledoux, J-F Brichant, G Moonen, P Maquet, M Greicius, S Laureys et M Boly. *Default network connectivity reflects the level of consciousness in non-communicative brain-damaged patients*. Brain, vol. 133, pages 161–71, 2010.
- [Varela *et al.* 2001] F Varela, J-P Lachaux, E Rodriguez et J Martinerie. *The brain-web : Phase synchronization and large-scale integration*. Nature Review Neurosciences, vol. 2, pages 229–39, 2001.
- [Venter *et al.* 2001] J C Venter, M D Adams, E W Myers, P W Li et R J Mural. *The sequence of the human genome*. Science, vol. 291, pages 1304–51, 2001.
- [Wakana *et al.* 2004] S Wakana, H Jiang, L M Nagae-Poetscher, P C M van Zijl et S Mori. *Fiber tract-based atlas of human white matter anatomy*. Radiology, vol. 230, pages 77–87, 2004.
- [Wang *et al.* 2008a] J Y Wang, K Bakhadirov, M D Devous, H Abdi, R McColl, C Moore, C D Marquez de la Plata, K Ding, A Whittemore, E Babcock, T Rickbeil, J Dobervich, D Kroll, B Dao, N Mohindra, C J Madden et R Diaz-Arrastia. *Diffusion tensor tractography of traumatic diffuse axonal injury*. Archives of Neurology, vol. 65, pages 619–26, 2008.
- [Wang *et al.* 2009] J Wang, L Wang, Y Zang, H Yang, H Tang, Q Gong, Z Chen, C Zhu et Y He. *Parcellation-dependent small-world brain functional networks : A resting-state fMRI study*. Human Brain Mapping, vol. 30, pages 1511–23, 2009.
- [Watts & Strogatz 1998] D J Watts et S H Strogatz. *Collective dynamics of 'small-world' networks*. Nature, vol. 393, pages 440–2, 1998.
- [Watts 1999] D J Watts. *Small worlds : The dynamics of networks between order and randomness*. Princeton University Press, New Jersey, United States, 1999.

- [Wechsler 1997] D Wechsler. Wechsler memory scale. TX : Harcourt Asssment, San Antonio, 3rd édition, 1997.
- [White *et al.* 1986] J G White, E Southgate, J N Thomson et S Brenner. *The structure of the nervous system of the nematode C. elegans*. Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences, vol. 314, pages 1–340, 1986.
- [Wiegell *et al.* 2000] M R Wiegell, H B W Larsson et V J Weeden. *Fiber crossing in human brain depicted with diffusion tensor MR imaging*. Radiology, vol. 217, pages 897–903, 2000.
- [Wiegell *et al.* 2003] M R Wiegell, D Tuch, H B W Larsson et V J Weeden. *Automatic segmentation of thalamic nuclei from diffusion tensor magnetic resonance imaging*. Neuroimage, vol. 19, pages 391–401, 2003.
- [Willer & Leddy 2006] B Willer et J J Leddy. *Management of concussion and post-concussion syndrome*. Current Treatment Options in Neurology, vol. 8, pages 415–26, 2006.
- [Wood 2004] R L I Wood. *Understanding the 'miserable minority' : a diasthesis-stress paradigm for post-concussional syndrome*. Brain Injury, vol. 18, pages 1135–53, 2004.
- [Woolrich *et al.* 2009] M W Woolrich, S Jbabdi, B Patenaude, M Chappell, S Makni, T E J Behrens, C Beckmann, M Jenkinson et S M Smith. *Bayesian analysis of neuroimaging data in FSL*. Neuroimage, vol. 45, pages S173–86, 2009.
- [Xu *et al.* 2007] J Xu, I-A Rasmussen, J Lagopoulos et A Håberg. *Diffuse axonal injury in severe traumatic brain injury visualized using high-resolution diffusion tensor imaging*. Journal of Neurotrauma, vol. 24, pages 753–65, 2007.
- [Yelnik *et al.* 2007] J Yelnik, E Bardinet, D Dormont, G Malandain, S Ourselin, D Tandé, C Karachi, N Ayache, P Cornu et Y Agid. *A three-dimensional, histological and deformable atlas of the human basal ganglia. I. Atlas construction based on immunohistochemical and MRI data*. Neuroimage, vol. 34, pages 618–38, 2007.
- [Yelnik 2002] J Yelnik. *Functional anatomy of the basal ganglia*. Mouvement Disorder, vol. 17, pages S15–21, 2002.
- [Yeterian & Pandya 1991] E H Yeterian et D N Pandya. *Prefrontal connections in relation to cortical architectonic organization in rhesus macaque monkeys*. Journal of Comparative Neurology, vol. 312, pages 43–67, 1991.
- [Zhang *et al.* 2001] Y Zhang, M Brady et S Smith. *Segmentation of brain MR images through a hidden Markov random field model and the expectation-*

maximization algorithm. IEEE Transactions on Medical Imaging, vol. 20, pages 45–57, 2001.

Caractérisation de la relation structure-fonction dans le cerveau humain à partir de données d'IRM fonctionnelle et de diffusion : méthodes et applications cognitive et clinique

Résumé : La compréhension des mécanismes cognitifs est un défi que les prouesses technologiques en imagerie par résonance magnétique fonctionnelle et de diffusion permettent de relever. Les réseaux neuronaux, ensembles de régions interconnectées anatomiquement et fonctionnellement, sont à l'origine des processus cognitifs. Nous nous sommes intéressés à la relation entre la structure anatomique et la fonction de ces réseaux, au travers des deux principes fondamentaux du fonctionnement cérébral que sont la *ségrégation* et l'*intégration*, ainsi que *via* la notion d'*intégrité*. En premier lieu, nous nous sommes penchés sur la ségrégation anatomique des noyaux gris centraux et son interprétation fonctionnelle. Puis, nous avons abordé le principe d'intégration, d'un point de vue descriptif par le biais de la théorie des graphes, puis explicatif par l'utilisation du modèle spatial autorégressif. Enfin, nous avons étudié l'intégrité structurelle du cerveau en présence de déficits neurocomportementaux suite à un traumatisme crânien léger. Nous avons ainsi mis en évidence l'existence d'un substrat anatomique sous-jacent aux réseaux fonctionnels. Nos résultats suggèrent que la structure anatomique des réseaux cérébraux est un substrat complexe optimisant les processus fonctionnels. De plus, une perte d'intégrité de ce substrat anatomique lors d'un traumatisme crânien léger se répercute sur le comportement et les performances cognitives. Ceci démontre que le fonctionnement cérébral, traduit par les réseaux neuronaux, est intimement lié à la structure anatomique de ces réseaux.

Mots clés : IRM, structure, fonction, ségrégation, intégration, intégrité, réseau, connectivité, théorie des graphes, modèle génératif, traumatisme crânien léger.

Characterization of the structure-function relationship in the human brain using functional and diffusion MRI : cognitive and clinical methods and applications

Abstract : Recent advances in Magnetic Resonance Imaging are allowing neuroscientists to gain critical insights into the neural networks mediating a variety of cognitive processes. Neural networks are sets of anatomically and functionally interconnected regions and are the origin of cognitive processes. In this work, we studied the relationship between structure and function in these networks, through the two fundamental principles of brain function, namely *segregation* and *integration*, and the concept of *integrity*. First, we focused on the anatomical segregation of basal ganglia and its functional interpretation. Then we examined the principle of integration, from a descriptive way to an explanatory approach, by using the spatial autoregressive model. Finally, we studied the structural integrity of the brain in the presence of mild traumatic brain injury associated neurobehavioral deficits. We demonstrated the existence of an anatomical substrate underlying the functional networks. Our results suggest that the anatomical structure of brain networks is a complex substrate optimizing cognitive processes. Moreover, loss of structural integrity in mild traumatic brain injury affects behavior and cognitive performances. This demonstrates that brain function, mediated by neural networks, is intimately related to their anatomical structure.

Keywords : MRI, structure, function, segregation, integration, integrity, network, connectivity, graph theory, generative model, mild traumatic brain injury.

