



HAL
open science

Connectivité fonctionnelle des réseaux neuronaux intégratifs du système limbique étudiée en IRM fonctionnelle d'activation par stimuli olfactifs

Hanadi Skeif

► **To cite this version:**

Hanadi Skeif. Connectivité fonctionnelle des réseaux neuronaux intégratifs du système limbique étudiée en IRM fonctionnelle d'activation par stimuli olfactifs. Physique Médicale [physics.med-ph]. Université Paris Saclay (COMUE), 2017. Français. NNT : 2017SACLS537 . tel-01823926

HAL Id: tel-01823926

<https://theses.hal.science/tel-01823926>

Submitted on 26 Jun 2018

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.

Connectivité fonctionnelle des réseaux neuronaux intégratifs du système limbique étudiée en IRM fonctionnelle d'activation par stimuli olfactifs

Thèse de doctorat de l'Université Paris-Saclay
préparée à l'Université Paris-Sud

École doctorale n°575
Electrical, Optical, Bio-physics and Engineering (EOBE)
Spécialité de doctorat : Imagerie et Physique Médicale

Thèse présentée et soutenue à Kremlin-Bicêtre, le 14 décembre 2017, par

Hanadi SKEIF

Composition du Jury :

M. Jean-Marc CONSTAN Professeur Praticien Hospitalier, CHU Amiens	Président et Rapporteur
M. Guillaume SALIOU Professeur Praticien Hospitalier, CHUV Lausanne	Rapporteur
M. Jean François PAPON Professeur Praticien Hospitalier, CHU Bicêtre	Examineur
M. Denis DUCREUX Professeur Praticien Hospitalier, CHU Bicêtre, CNRS UMR 8081	Directeur de thèse

Résumé

Connectivité fonctionnelle des réseaux neuronaux intégratifs du système limbique étudiée en IRM fonctionnelle d'activation par stimuli olfactifs.

Les mécanismes précis à l'origine de la dépression ne sont pas encore élucidés. L'avènement des techniques de neuro-imagerie fonctionnelle telle que l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (fMRI) fournit un outil puissant permettant non seulement de définir les circuits neurobiologiques perturbés dans la dépression, mais aussi de mieux comprendre la contribution de chaque région.

Les objectifs de ce travail ont consisté à mettre en évidence : (i) les clusters neuronaux impliqués dans l'évaluation hédonique d'un odorat, (ii) les anomalies cérébrales fonctionnelles sous-tendant les déficits olfactifs dans l'épisode de dépression caractérisée (EDC) et (iii) les modulations de ces anomalies suite à un traitement d'antidépresseur.

Trente-huit patients dépressifs et trente sujets sains ont été sélectionnés pour réaliser un examen de fMRI comprenant trois tâches olfactives, les trois odeurs sont la menthe crépue (odeur agréable), bois de santal (odeur neutre) et le lie de vin (odeur désagréable).

D'après notre étude nous avons conclu que les patients déprimés présentent des anomalies de fonctionnement dans le thalamus qui peut être un marqueur efficace pour le pronostic de la dépression. De plus, la fMRI constitue un bon outil pour juger de l'efficacité du traitement antidépresseur.

Summary

Functional connectivity of the integrative neural networks of the limbic system studied in functional MRI of activation by olfactory stimuli.

The precise mechanisms at the origin of the depression are not yet elucidated. The advent of functional neuroimaging techniques such as functional magnetic resonance imaging (fMRI) has provided a powerful tool not only for defining the neurobiological circuits disturbed in depression, but also for better understanding the contribution of each region.

The objectives of this work were to highlight : (i) the clusters involved in the hedonic evaluation of the smell (ii) the functional brain abnormalities underlying the olfactory deficits in the major depressive episode (MDE) and (iii) the modulations of these abnormalities following antidepressant treatment.

Thirty-eight depressive patients and thirty healthy subjects were selected to perform a fMRI examination with three tasks : recognizing three smells which are the spearmint (pleasant odor), sandalwood (neutral odor) and wine lees (unpleasant odor).

Based on our study, we can conclude that depressed patients have functional abnormalities in the thalamus, this region may be considered as a good marker for the prognosis of depression. In addition, fMRI could be a good tool to evaluate the treatment performance of antidepressant treatment.

Remerciements

Il me sera très difficile de remercier tout le monde car c'est grâce à l'aide de nombreuses personnes que j'ai pu mener cette thèse à son terme.

Tout d'abord, je tiens à remercier messieurs Jean-Marc Constans et Guillaume Saliou d'avoir accepté de rapporter cette thèse. Je remercie chaleureusement monsieur Jean-François Papon d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse.

Je voudrais remercier grandement monsieur Denis Ducreux pour avoir accepté d'encadrer cette thèse, pour toute son aide ainsi que pour la richesse de ses connaissances. Qu'il trouve ici l'expression de ma sincère gratitude et de mon profond respect.

Ce travail de thèse s'est déroulé dans le service de Neuroradiologie de l'Hôpital Bicêtre en collaboration avec le laboratoire d'Imagerie par Résonance Magnétique Médicale et Multi-Modalités (IR4M, UMR8081) de l'Université Paris-Saclay. Mes remerciements vont à tous ses membres, doctorants, permanents et personnels administratifs. J'adresse un énorme merci à l'ancienne thésarde Khaoula pour sa gentillesse, son enthousiasme et sa bonne humeur. Je remercie aussi vivement Jean-Baptiste pour son aide à la fin de ce travail, pour l'analyse des données et ses encouragements.

J'exprime mes sentiments amicaux à l'ensemble des membres du service de Neuroradiologie (médecins, manips-radio, secrétaires) pour leur chaleureux accueil et leur sympathie. Un grand merci aussi à tous les patients et participants qui ont bien voulu accepter de participer à ce long protocole de recherche.

Plus personnellement, j'exprime toute ma reconnaissance à Simone Dartiguenave et Yves Bourgeon pour le temps qu'ils ont consacré à m'épauler.

Je ne pourrai jamais assez remercier Mr Duval et ses amis de Bretteville/Odon : Anne, Béatrice, Brigitte, Chantal, Dominica, Dominique, Françoise, Patrick. Un immense remerciement à vous pour votre gentillesse.

Un merci particulier à Smaher, Evelyne et Marwan pour leur soutien qui m'a permis de surmonter bien des difficultés. Un merci également à Abir et Iyas pour leurs conseils et les bons moments partagés.

Merci à Marie-Claude pour sa gentillesse et son aide précieuse en me présentant François Bihan.

Toute ma reconnaissance va à François Bihan pour le temps consacré à la correction de cette thèse, ses conseils, son partage des savoirs, sa disponibilité sans faille.

Mes remerciements les plus sincères vont aussi à Maximilien et Boris pour les corrections apportées à ces pages.

Un grand merci à Françoise Bourgeon qui m'a soutenue et fait comprendre que la vie n'est pas faite que de problèmes qu'on pourrait résoudre par des formules mathématiques. Très humblement, je voudrais te dire merci pour ton soutien pendant mes périodes de doutes.

Enfin, les mots les plus simples étant les plus forts, j'adresse toute mon affection à ma famille, et en particulier à ma mère, la source bienfaitrice de ma vie. Un remerciement spécial pour mon père sans qui je n'aurai jamais eu l'opportunité de continuer mes études. Cet homme qui était toujours à mes côtés même de loin et qui m'a appris à avancer dans la vie « Merci ZAHY ».

Merci à mes frères, Firas, Kaussi et Mahran, toujours soucieux des nouvelles de leur sœur. Une pensée particulière va à Yara ma belle-sœur et Céline le rayon du soleil qui égaye la famille. Malgré mon éloignement depuis de nombreuses années, leur tendresse, leur confiance, leur amour me portent et me guident tous les jours.

à mes parents,

à tous ceux que je ne nomme pas, mais qui se reconnaîtront

Table des matières

1	Les mécanismes olfactifs dans la dépression	0
1.1	Dépression	1
1.2	Hypothèses de la dépression	3
1.2.1	L'hypothèse monoaminergique	3
1.2.2	La neurogenèse	5
1.2.3	Les anomalies cérébrales	6
1.3	Le système olfactif	7
1.3.1	Niveau périphérique	7
1.3.2	Niveau Central	8
1.4	Les mécanismes olfactifs dans la dépression	11
1.4.1	Investigation au niveau périphérique	11
1.4.2	Investigation au niveau central	12
1.4.2.1	Amygdale	14
1.4.2.2	Cortex cingulaire antérieur	15
1.4.2.3	Cortex préfrontal	15
1.4.2.4	Hippocampe	16
1.4.2.5	Thalamus	17
1.4.2.6	Hypothalamus	17
1.4.2.7	Habenula	17
1.5	Conclusion partielle	18
2	Imagerie par résonance magnétique	21
2.1	Imagerie par résonance magnétique	22
2.1.1	Principe physique de la résonance magnétique nucléaire	22

2.2	Imagerie par résonance magnétique fonctionnelle	27
2.2.1	Principe biophysique de la fMRI	27
2.2.2	Fonction de réponse hémodynamique	29
2.2.3	Paradigme expérimental	31
2.2.4	L'acquisition des images fonctionnelles	33
2.3	Connectivité cérébrale	34
2.3.1	Connectivité structurelle	36
2.3.2	Connectivité fonctionnelle	36
2.3.3	Connectivité effective	40
2.4	Analyse des images en fMRI	40
2.4.1	Correction du décalage temporel - Slice Timing	40
2.4.2	Correction du mouvement - Recalage	42
2.4.3	Recalage anatomo-fonctionnel - Coregistration	43
2.4.4	Normalisation spatiale - Normalize	43
2.4.5	Lissage spatiale - Smoothing	44
2.4.6	Filtrage temporel	44
2.5	Conclusion partielle	46
3	Analyse statistique en fMRI	47
3.1	Modèle Linéaire Général	48
3.2	Cadre statistique	52
3.2.1	Test d'hypothèse	52
3.2.2	Tests statistiques	53
3.2.3	Test de Student	53
3.2.4	Règle de décision	55
3.3	Analyse multivariée classique	56
3.3.1	Analyse en composantes principales	57
3.3.2	Analyse en composantes indépendantes	57
3.4	Les méthodes d'analyse de groupe	58
3.4.1	Analyse par effets fixes	59
3.4.2	Analyse par effets aléatoires	60
3.4.3	Analyse par l'effet mixte	61

TABLE DES MATIÈRES

3.4.4	Analyse par permutation	63
3.5	Conclusion partielle	64
4	Expériences et Résultats	65
4.1	Présentation générale de l'étude	66
4.1.1	Evaluation des populations étudiées	66
4.1.1.1	Patients	66
4.1.1.2	Sujets sains	67
4.1.2	Evaluation clinique	67
4.1.3	Evaluation olfactive	67
4.2	Protocole d'acquisition	68
4.2.1	Evaluation en fMRI	68
4.2.2	Analyse des données	70
4.3	Resultats	72
4.3.1	Caractéristiques des participants	72
4.3.2	fMRI en tâche olfactive	72
4.3.2.1	Caractérisation des régions cérébrales impliquées dans l'évolution hédonique d'un odorat	73
4.3.2.2	Caractérisation des déficits olfactifs chez les patients dépressifs	78
4.3.2.3	Evaluation des différences neurofonctionnelles entre HC et EDC	80
4.4	Conclusion	84
	Bibliographie	87
A	Imagerie par résonance magnétique	I
A.1	La qualité des images en MRI	I
A.1.1	Rapport signal sur bruit	I
A.1.2	Rapport contraste sur bruit	I
A.2	MRI de diffusion	II
B	DEP-ARREST CLIN	IX

B.1 Les populations étudiées IX

Liste des figures

1.1	Principales voies dopaminergiques et leurs circuits de régulation. . .	4
1.2	Schéma de la neurogenèse adulte dans l'hippocampe.	5
1.3	Représentation schématique des différentes couches du bulbe olfactif. . .	9
1.4	Schéma des voies principales participant au traitement des informations olfactives.	10
1.5	Les structures impliquées dans la dépression.	13
2.1	Illustration de l'effet d'un champ magnétique externe sur l'orientation des spins des protons.	23
2.2	Illustration de la précession du spin en présence d'un champ magnétique \vec{B}_0	24
2.3	Basculement de l'aimantation après l'application d'une impulsion radiofréquence B_1 dans le plan transverse au champ \vec{B}_0	25
2.4	Retour vers l'équilibre thermique de l'aimantation après l'interruption de l'impulsion RF.	26
2.5	Principe physiologique de la fMRI.	29
2.6	Réponse de la fMRI fonctionnelle à l'activité neuronale.	30
2.7	Représentation théorique de la réponse hémodynamique en réponse à un stimulus bref.	31
2.8	Paradigme en block.	32
2.9	Illustration les deux principes fondamentaux gouverne l'organisation du cerveau humain : la ségrégation anatomo-fonctionnelle et l'intégration fonctionnelle.	35
2.10	Illustration des mesures de connectivité cérébrale.	35

2.11	Illustration de huit réseaux cérébraux les plus communément identifiés au repos.	38
2.12	Illustration du décalage temporel inter-coupe durant l'acquisition entrelacée d'un volume cérébral en fMRI.	41
2.13	Paramètres de mouvements estimés par un recalage rigide.	42
3.1	Exemple de modélisation d'un décours temporel par un modèle linéaire général GLM à trois régresseurs.	49
3.2	Construction d'un régresseur par convolution du signal de stimulation avec la fonction de réponse hémodynamique canonique HRF.	50
3.3	Représentation schématique du lien entre la valeur de T caclulée et T_{obs} observée.	54
3.4	Comparaison entre l'analyse à effets fixes FFX et l'analyse à effets aléatoires RFX.	61
3.5	Modèle hiérarchique à deux niveaux pour l'analyse de groupe.	62
3.6	Modèle hiérarchique à deux niveaux pour l'analyse de groupe.	63
4.1	Le nombre de scan et le cours de temps de la tâche olfactive.	69
4.2	Commissure antérieur AC sur un sujet.	71
4.3	Activation par les trois tâches olfactives OP, ON, et OU respectivement.	74
4.4	L'activation cérébrale impliquées dans la fonction olfactive en particulier chez un groupe de sujet sain.	77
4.5	L'activation dans cortex préfrontal PC gauche par le contraste $OP > OU$ chez un groupe d'EDC.	79
4.6	Le nombre de voxels activés par les différents contrats d'intérêt entre les deux groupes, HC et EDC.	80
4.7	Activation cérébrale induite par le contraste $OP > OU$ chez les deux groupes HC et EDC, $P_{val} < 0.05$	82
4.8	Les régions cérébrales mise en évidence par le contraste $ON > OU$ chez les deux groupes HC et EDC, $P_{val} < 0.05$	82
4.9	Le nombre de voxels activés par les différents contrats d'intérêt entre les deux groupes EDC avant et après traitemen.	83
A.1	La diffusion des molécules d'eau permet d'obtenir localement des informations caractérisant les tissus environnants.	III

LISTE DES FIGURES

A.2 Principe de la séquence de dMRI.	IV
A.3 Représentation de l'ellipse, 3 « vecteurs propres » « associés à ces 3 « valeurs propres ».	VI

Chapitre 1

Les mécanismes olfactifs dans la dépression

1.1 Dépression

Parmi toutes les souffrances psychiques, la souffrance dépressive semble la plus connue et paradoxalement la plus mystérieuse ; bien que de nombreux aspects, génétiques, épigénétiques, neurologiques ou neurochimiques puissent être reliés à un épisode dépressif caractérisé, l'étiologie de la dépression reste encore en partie obscure.

Selon les dernières estimations de l'organisation mondiale de la santé ([World Health Organization \(WHO\)](#)), plus de 300 millions de personnes dans le monde vivent désormais avec cette maladie, soit une augmentation de plus de 18% de 2005 à 2015. La dépression est considérée comme le « mal du siècle ».

La [WHO](#) estime que la dépression toucherait déjà 6% de la population occidentale et serait la deuxième affection la plus fréquente au monde et pourrait même, en 2030, devenir sa priorité : « La dépression est l'une des dix causes principales en nombre d'années de vie corrigées du facteur invalidité ([Disability-adjusted life years \(DALYs\)](#)), et devrait être une des trois premières d'ici 2030 ».

La définition de la dépression a fait et fait encore actuellement débat. Depuis 1970, toutes les formes de dépression sont considérées comme des troubles de l'humeur. Cette pathologie se caractérise par une triade des symptômes : un trouble d'humeur, un ralentissement psychomoteur et des signes somatiques associés.

À l'heure actuelle, deux classifications des troubles mentaux sont connues et utilisées par les experts internationaux : Le manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux ([Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders \(DMS-V\)](#)) et le chapitre F consacré aux troubles mentaux et aux troubles comportementaux de la [Classification Internationale des Maladies, 10ème révision \(CIM-10\)](#), développé par la [WHO](#) [[American Psychiatric Association 2013](#); [De la Santé 1994](#); [Pull 2014](#)].

L'équivalent de l'épisode dépressif de la [CIM-10](#) est l'épisode dépressif majeur ([Major Depressive Disorder \(MDD\)](#)) ou ([Episode dépressif caractérisé \(EDC\)](#)) dans le [DMS-V](#). Le terme « majeur » est souvent utilisé à la place de « caractérisé », mais il est plus ambigu. En effet, le terme « majeur » introduit une ambivalence avec « sévère ». Or un épisode dépressif caractérisé peut être plus ou moins sévère. Par ailleurs, le terme « caractérisé » signifie que les symptômes sont assez prononcés et assez durables pour que l'état de la personne soit considéré comme pathologique. Nous utiliserons dans cette thèse le terme « [EDC](#) ».

La caractéristique essentielle de l'EDC est une humeur dépressive (ou tristesse) qui se traduit par une perte d'intérêt pour l'environnement ainsi qu'une perte de plaisir pour des activités qui étaient auparavant vécues comme agréables par le patient. Ce symptôme est également appelé l'anhédonie.

Le sujet doit de surcroît présenter d'autres symptômes supplémentaires parmi les suivants : changement de l'appétit ou du poids ; troubles du sommeil ; agitation ou ralentissement psychomoteur ; état de grande fatigue et de perte d'énergie (asthénie) ; sentiment de culpabilité ou de dévalorisation ; difficultés à penser, à se concentrer ou à prendre des décisions ; idées de mort récurrentes, idées suicidaires, plans ou tentatives de suicide.

Le nombre des symptômes total requis pour le diagnostic de l'épisode dépressif est plus sélectif pour le DMS-V où il faut en avoir au moins cinq dans une liste de neuf symptômes, contre quatre dans une liste de dix pour la CIM-10. Dans les deux classifications (DMS-V et CIM-10), ces symptômes doivent persister au moins deux semaines, être présents quasiment tous les jours et durer presque toute la journée.

La dépression est une maladie curable. En effet, plusieurs traitements psychologiques et pharmacologiques ont prouvé leur efficacité. Cependant, le diagnostic et le traitement de la dépression sont loin d'être évidents. Pour autant, sous antidépresseurs conventionnels, plus de 30 à 45% des patients déprimés ne répondent pas au traitement ou ne présentent qu'une réponse partielle au traitement initial.

L'expression « rémission complète » n'est utilisée que lorsque le patient ne présente plus de symptômes depuis au moins deux mois. La « guérison » correspond à la rémission complète pendant une période de plus de 6 mois sans rechute. La « rechute », quant à elle, correspond à la réapparition de symptômes dépressifs au cours de la période de rémission et avant le délai nécessaire pour parler d'une guérison. L'utilisation du terme « rechute » implique que les symptômes ne soient pas associés à un nouvel épisode alors que la « récurrence » ou « récurrence » correspond à l'apparition d'un nouvel épisode chez un patient guéri de l'épisode précédent. On ne parle donc de récurrence qu'après une guérison.

Les mécanismes précis à l'origine de la dépression ne sont pas encore élucidés [Kern et al. 2012]. Plusieurs hypothèses concernant la physiopathologie de la dépression ont été proposées. Parallèlement à l'hypothèse classique, impliquant les monoamines, est né, au cours de ces dernières années, le concept de plasticité

neuronale appliqué à la dépression [Maletic et al. 2007]. En effet, plus récemment, des données nouvelles issues de la neuro-imagerie basées sur l'imagerie médicale ont permis d'associer la dépression à différents phénomènes neurobiologiques notamment un dysfonctionnement de la neuro-plasticité.

La plasticité cérébrale fait référence à la capacité du système nerveux à changer sa structure et son fonctionnement au cours de sa vie en réaction à la diversité de son environnement. Cette neuroplasticité cérébrale semble particulièrement développée et jouerait un rôle physiologique important au niveau des régions impliquées dans les régulations des émotions comme le complexe amygdalo-hippocampique, mais aussi dans le bulbe olfactif ([Olfactory Bulb \(OB\)](#)), des régions impliquées dans les régulations des émotions.

Par la suite, nous allons expliquer l'enjeu de trois hypothèses majeures dans un épisode dépressif, qui ne sont pas exclusives.

1.2 Hypothèses de la dépression

1.2.1 L'hypothèse monoaminergique

Jusqu'à présent, l'hypothèse monoaminergique est prédominante pour expliquer la dépression. Elle propose qu'il existe des déficiences de la neurotransmission assurée par les monoamines au niveau du cerveau des patients atteints de cette maladie [Willner et al. 2013]. Ces déficits concernent la sérotonine ([Serotonin or 5-hydroxytryptamine \(5-HT\)](#)), la noradrénaline ([Noradrenaline \(NA\)](#)) ou encore la dopamine ([Dopamine \(DA\)](#)), qui sont largement impliquées dans la régulation de fonctions cérébrales. Les traitements antidépresseurs actuels sont toujours développés dans l'optique d'augmenter ces monoamines.

Au sein du système nerveux central ([Central Nervous System \(CNS\)](#)), le plus grand nombre de neurones dopaminergiques est localisé dans le mésencéphale. On distingue les trois principales voies ascendantes de transmission dopaminergique issues de ces régions mésencéphaliques [Dichter et al. 2012] [Figure 1.1] :

- ❑ La voie nigrostriée est composée de projections neuronales allant de la substance noire (tronc cérébral) vers le striatum. Elle est impliquée dans la planification et le contrôle du mouvement.
- ❑ La voie méso-limbique, projection neuronale de l'aire tegmentale ventrale

vers le noyau accumbens, l'amygdale ([Amygdala \(AMYG\)](#)) et l'hippocampe ([Hippocampus \(HIP\)](#)). Elle participe aux circuits de la récompense et de la motivation.

- La voie méso-corticale, dont les neurones, plus médians que les précédents, ont des projections de l'aire tegmentale ventrale vers les cortex, cortex cingulaire antérieur ([Anterior Cingulate Cortex \(ACC\)](#)), entorhinal et préfrontal. Elle est impliquée dans la concentration et les fonctions exécutives, en particulier la mémoire du travail (un modèle du fonctionnement de la mémoire à court terme).

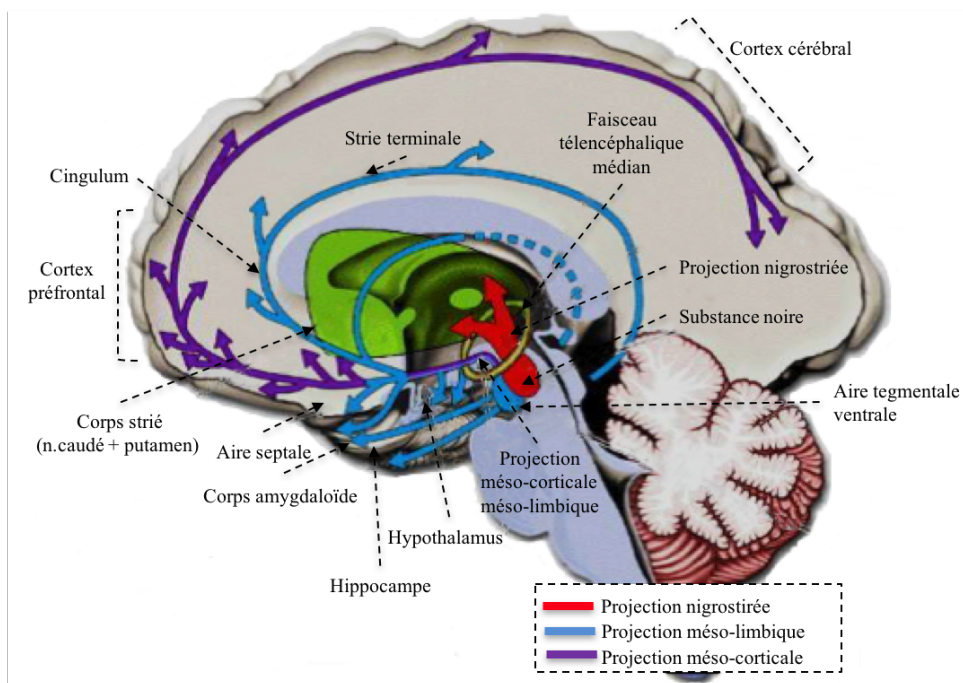


Fig. 1.1 Principales voies dopaminergiques et leurs circuits de régulation.

Les projections dopaminergiques, qui se font presque exclusivement vers le système limbique, sont impliquées dans l'olfaction, la mémoire, et les émotions.

Toutefois, même si un nombre non négligeable de patients répondent aux traitements antidépresseurs favorisant la neurotransmission monoaminergique, certains sont résistants aux traitements antidépresseurs. Il semble donc nécessaire de chercher d'autres processus neurobiologiques intervenant dans cette maladie.

1.2.2 La neurogenèse

La découverte de la neurogenèse date des années 1960 chez l'animal. Elle a été confirmée chez l'homme dans les années 1990 [Curtis et al. 2011]. Des milliers de nouveaux neurones sont produits quotidiennement dans le cerveau adulte, notamment dans le gyrus dentelé de l'HIP et l'OB [Lledo et al. 2006]. Chez l'animal, la neurogenèse olfactive adulte est impliquée dans la fonction olfactive, particulièrement dans les perceptions et la mémoire des odeurs [Altman 1969; Gheusi and Lledo 2007; Lazarini and Lledo 2011].

Une hypothèse propose un lien entre la dépression et la neurogenèse hippocampique. En effet des études ont montré qu'une déplétion en sérotonine inhibe la neurogenèse hippocampique chez le rat [Brezun and Daszuta 1999]. Toutefois, des études post-mortem chez l'homme n'ont pas montré de diminution de la neurogenèse hippocampique chez les patients dépressifs [Reif et al. 2006]. Cependant, il est connu depuis plusieurs années que les antidépresseurs augmentent la neurogenèse hippocampique [Duman et al. 2000; Warner-Schmidt and Duman 2006].

Le phénomène de neurogenèse est un processus à long terme qui comprend plusieurs étapes [Figure 1.2] : la prolifération cellulaire, la migration dans la couche granulaire, la différenciation des neurones et la survie des neurones et leur maturation [Duman 2004]. L'ensemble de ce processus a besoin de quatre semaines, ce qui pourrait être corrélé au temps d'action des antidépresseurs.

Le processus de neurogenèse est fortement régulé par divers paramètres physiologiques comme l'âge, le stress, etc. Cela pourrait expliquer aussi la baisse d'efficacité des antidépresseurs chez les personnes âgées puisque le vieillissement abolirait les effets antidépresseurs sur la neurogenèse [Couillard-Despres et al. 2009].

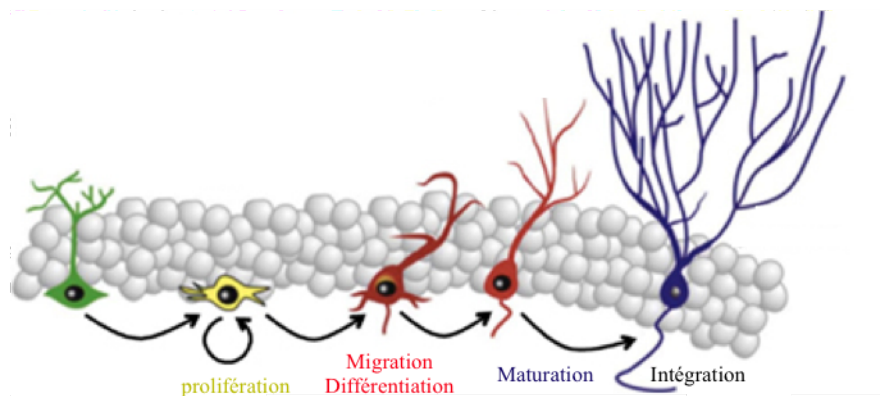


Fig. 1.2 Schéma de la neurogenèse adulte dans l'hippocampe d'après [Duman 2004]

1.2.3 Les anomalies cérébrales

Ainsi donc, la neurogenèse engendre des modifications morphologiques et structurales de certaines régions cérébrales. L'hippocampe est le parfait exemple permettant de s'interroger sur la dynamique de modification de la structure cérébrale dans la dépression.

Une diminution du volume de l'hippocampe a été montrée dans la dépression [Campbell et al. 2004; Kempton et al. 2011]. L'HIP tend à se restaurer sous l'effet des antidépresseurs [Malykhin et al. 2010]. Par ailleurs, il existe des défauts d'attention et de mémoire rétrograde et une diminution du volume de l'HIP, corrélée à la durée de la maladie ou de nombre d'épisodes dépressifs antérieurs [Arnone et al. 2013; Gorwood et al. 2008; MacQueen et al. 2003]. Actuellement, on ne sait pas si cette réduction est une cause ou une conséquence de la dépression.

Des altérations ont également été montrées au niveau du cortex orbitofrontal (**Orbitofrontal Cortex (OFC)**) des patients atteints de dépression et au niveau d'ACC [Van Tol et al. 2010].

Même si d'autres études ont rapporté des altérations de volume d'autres régions cérébrales comme pour l'AMYG, des résultats contradictoires ne permettent actuellement pas de conclure. En effet, certains auteurs ont montré une diminution du volume de cette structure [Kronenberg et al. 2009] alors que d'autres auteurs ont au contraire rapporté une augmentation de son volume, qui serait également corrélée à la sévérité de la dépression [Van Eijndhoven et al. 2009].

De nombreuses études ont mis en évidence une réciprocité dans la relation entre l'olfaction et la dépression [Atanasova et al. 2010; Canbeyli 2010; Naudin and Atanasova 2014]. Toutefois, la littérature reste peu fournie à ce sujet et encore trop peu d'études ont été réalisées à ce jour.

L'olfaction constitue une voie de recherche particulièrement intéressante à trois niveaux :

- ❑ En premier lieu, l'étude des troubles olfactifs associés à la dépression peut aider au diagnostic et surtout à la compréhension des mécanismes sous-jacents aux troubles thymiques.
- ❑ En second lieu, il a été montré que des déficits de perception des odeurs pouvaient être à l'origine de symptômes dépressifs. Dans ce contexte, des travaux chez l'animal ont mis en évidence qu'une lobectomie olfactive bilatérale

chez les rongeurs induit des changements comportementaux et au niveau des systèmes neurochimiques et neuroendocrinologiques, similaires à ceux observés chez des patients présentant une dépression caractérisée [Song and Leonard 2005].

- En troisième lieu, plusieurs travaux tendent à prouver que les odeurs peuvent potentiellement avoir un impact sur l'amélioration des états dépressifs.

Afin de mieux comprendre les liens neuro-anatomiques qui existent entre l'olfaction et la dépression, revenons plus en détail sur le système olfactif.

1.3 Le système olfactif

L'olfaction, ou odorat, est le sens qui permet la perception des molécules odorantes volatiles. Ces molécules sont des composés chimiques, d'origine naturelle ou non, qui ont la faculté d'atteindre puis d'activer les récepteurs chimiosensoriels situés dans la sphère oropharyngée. Le système olfactif chez l'humain se caractérise par sa remarquable capacité à détecter et à discriminer des milliers de substances chimiques à des concentrations très faibles [Walker et al. 2003].

On distingue deux niveaux d'organisation dans le fonctionnement du système olfactif. Le premier se situe à la périphérie du système olfactif. Le second niveau implique l'OB et les centres supérieurs qui participent au traitement du signal conduisant à la perception et à la reconnaissance des odeurs [Buck and Axel 1991; Shepherd et al. 2007].

1.3.1 Niveau périphérique

La perception olfactive naît lorsque les molécules odorantes pénètrent dans l'épithélium olfactif (*Olfactory Epithelium (OE)*), situé sur la partie supérieure des fosses nasales. Chez l'homme, l'OE occupe une très petite surface d'environ 2.5 cm^2 au sommet de la cavité nasale mais contient près de 50 millions de neurones récepteurs. Les molécules odorantes atteignent cette muqueuse en empruntant deux voies [Frasnelli et al. 2013] :

- Orthonasale : à chaque inspiration, le nez aspire des molécules odorantes diffusées dans l'air, ces dernières parviennent directement dans les cavités nasales.

- ❑ Rétronasale : une voie indirecte où les molécules accèdent aux récepteurs olfactifs par le rhinopharynx. Cette voie est essentielle pour la perception des saveurs pendant la mastication et lors de l'expiration qui suit la déglutition.

L'organe olfactif comporte trois types de cellules : les neurones olfactifs primaire, les cellules de soutiens et les cellules basales.

Les neurones olfactifs primaires ont une architecture bipolaire avec un pôle apical et un pôle basal. Ils constituent les principales cellules de l'OE. La dendrite naît du pôle apical et termine par un renflement qui porte de nombreux cils, baignant dans la couche inférieure du mucus et portant les récepteurs moléculaires. Lorsque les molécules odorantes se fixent sur les neurorécepteurs, une cascade d'événements se produit dans le neurone olfactif primaire, conduisant à la transformation de l'information chimique en message électrique transmis par l'axone vers l'OB. Les axones issus du pôle basal du neurone olfactif primaire se rassemblent en faisceaux constituant le nerf olfactif qui traverse la lame criblée de l'os ethmoïde (une partie perforée de la boîte crânienne).

Les terminaisons axonales font alors synapse avec les principaux neurones d'OB, les cellules mitrales. Au sein d'OB, les connexions synaptiques sont regroupées en unités anatomo-fonctionnelles dénommées glomérules. Il existe environ 2000 glomérules par bulbe. L'image périphérique d'une odeur est formée dans l'OB par l'ensemble unique des glomérules qui correspondent aux récepteurs de cette odeur. Cette organisation spatiale si particulière permet la transformation de la détection des odeurs en une véritable « carte d'activation » neuronale, dite carte « odotopique » [Figure 1.3].

1.3.2 Niveau Central

Le bulbe olfactif est la première région du système nerveux central à traiter l'information olfactive. Les axones des cellules mitrales se projettent directement dans le cortex olfactif primaire en passant par le tractus olfactif latéral. Cette projection est majoritairement ipsilatérale.

Le cortex olfactif primaire est principalement situé dans le lobe temporal et comprend plusieurs régions qui reçoivent une entrée directe d'OB [Price 1990]. Ces régions comprennent le noyau olfactif antérieur, la ténia tecta, le tubercule olfactif (Olfactory Tubercle (OT)), le cortex piriforme (Piriform Cortex (PC)), le noyau

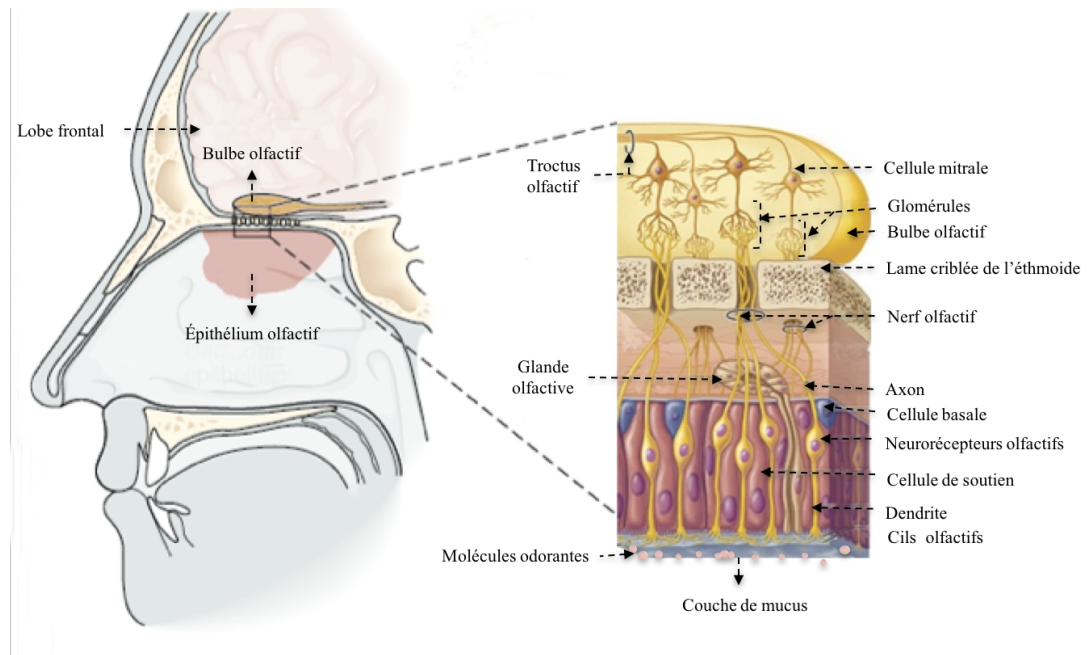


Fig. 1.3 Représentation schématique des différentes couches du bulbe olfactif.

cortical antérieur de l'amygdale, le cortex périamygdalien et le cortex entorhinal ([Entorhinal Cortex \(EC\)](#)) [[Wilson et al. 2015](#)].

Les aires de projections du cortex olfactif primaire constituent ce qu'on appelle le cortex olfactif secondaire. Il est composé de deux structures néocorticales, l'OFC et le cortex insulaire ([Insular Cortex \(IC\)](#)), et de structures sous-corticales ([HIP](#), le thalamus ([Thalamus \(THA\)](#)), l'hypothalamus ([Hypothalamus \(HTHA\)](#)), et le striatum ventral ([Ventral Striatum \(VS\)](#))).

Chacune de ces sous-régions corticales envoie de l'information à différentes aires du cerveau [[Haberly 2001](#)] :

- ⇒ le noyau olfactif antérieur ([Anterior Olfactory Nucleus \(AON\)](#)) au cortex piriforme [PC](#) ipsilatéral et controlatéral ;
- ⇒ le tubercule olfactif [OT](#) au noyau dorsomédian du thalamus ([Dorsomedial Nucleus Thalamic \(MDNT\)](#)) ;
- ⇒ le cortex piriforme [PC](#), le plus grand réceptacle d'entrées bulbaires, se projette également dans le noyau [MDNT](#). Il a aussi des connexions directes avec une partie d'OFC et des connexions en retour avec l'OB ;
- ⇒ le cortex entorhinal [EC](#) se projette principalement dans l'[HIP](#) et aussi, en retour, vers l'OB.

Parmi toutes ces sous-régions, seul l'OT n'adresse pas de projection en retour sur l'OB.

L'OFC reçoit donc des projections du cortex primaire par deux voies : une voie directe et une voie indirecte passant par le MDNT. Ce cortex n'est pas une structure homogène et n'est pas exclusivement olfactif.

Les informations olfactives atteignent le cortex olfactif primaire sans relais thalamique, contrairement à toutes les autres modalités sensorielles [Figure 1.4].

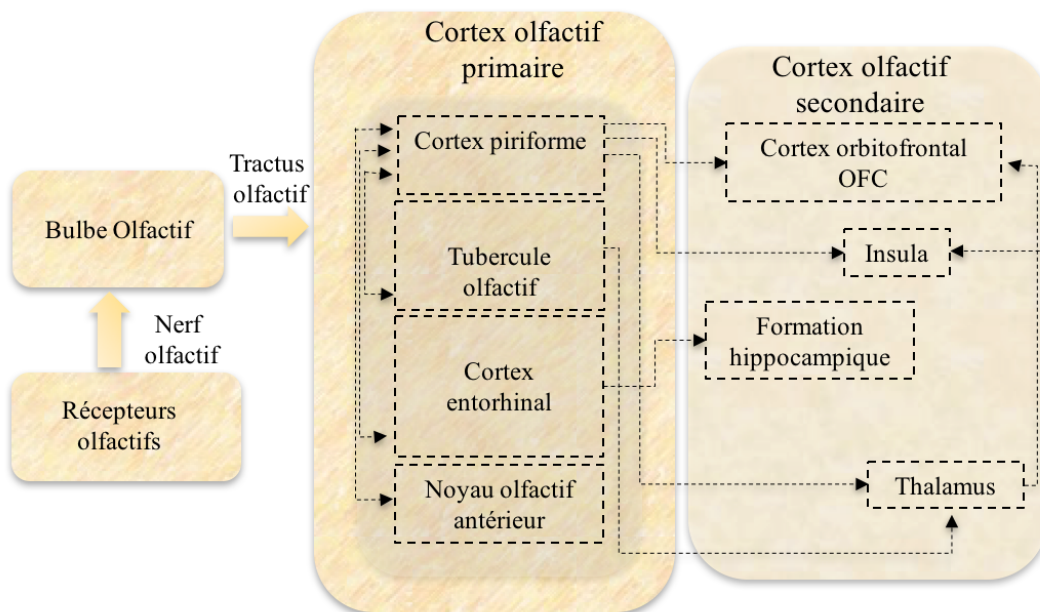


Fig. 1.4 Schéma des voies principales participant au traitement des informations olfactives.

La fonction olfactive a été divisée en deux processus distincts et indépendants :

- Au niveau périphérique correspond l'évaluation de la capacité olfactive. Cette capacité est mesurée par les seuils de détection ou la sensibilité aux odeurs. Ce processus témoigne du fonctionnement de l'épithélium nasal ou des récepteurs olfactifs.
- Au niveau central correspond l'étude des tâches cognitives comme l'identification des odeurs, la discrimination, la mémorisation, la dénomination, le jugement de l'aspect hédonique, et de l'intensité de l'odeur [Kermen et al. 2013; Martzke et al. 1997]. Il témoigne de processus corticaux et limbiques.

1.4 Les mécanismes olfactifs dans la dépression

L'organisation corticale des centres olfactifs décrite dans la partie précédente diffère de celle des autres systèmes sensoriels par des aspects majeurs.

Tout d'abord, le système olfactif se projette sur des aires du paléocortex et du néocortex. Ces structures appartiennent au système limbique, impliqué dans l'analyse des émotions, et au système olfactif. De plus, le système olfactif est le seul système sensoriel où l'information atteint directement l'AMYG sans transiter par le THA, ce qui lui confère une capacité particulière à interférer avec les émotions.

En outre, l'utilisation des techniques d'imagerie cérébrale a permis de démontrer que les structures cérébrales impliquées dans la perception des émotions sont intimement liées aux structures olfactives [Zald and Pardo 2000].

Par ailleurs, de nombreuses études publiées dans ces dernières années ont mis en évidence une réciprocité dans la relation entre l'olfaction et la dépression. D'une part, une étude a montré que 60% des patients présentant des troubles olfactifs montrent des symptômes dépressifs dans les mois suivants le début de ce type de troubles sensoriels [Faulcon et al. 1999]. D'autre part, de nombreux troubles olfactifs ont été observés chez les patients dépressifs. De plus, le fonctionnement de certaines aires cérébrales impliquées dans les processus olfactifs a également été décrit comme étant altéré dans la dépression.

Voyons maintenant l'ensemble de ces troubles olfactifs et les anomalies structurales et fonctionnelles des régions cérébrales impliquées dans la dépression.

1.4.1 Investigation au niveau périphérique

Les études sur la sensibilité olfactive dans la dépression fournissent des résultats controversés. Certaines études n'ont pas montré une altération de ce paramètre dans la dépression [Swiecicki et al. 2009], la plupart ont signalé une augmentation du seuil de détection chez les patients dépressifs, ce qui signifie que leurs performances sont moins bonnes par rapport aux sujets témoins [Lombion-Pouthier et al. 2006; Negoias et al. 2010; Pause et al. 2001]. Il semblerait que cette diminution soit fortement corrélée avec le score de dépression pendant la phase aiguë de la maladie et lorsque les patients sont sous traitement antidépresseur. En outre, une diminution du volume d'OB a été négativement et significativement corrélée avec le score de dépression [Negoias et al. 2010].

L'ensemble de ces résultats suggère la présence d'un dysfonctionnement dans le cortex olfactif primaire et dans le bulbe olfactif chez les patients dépressifs qui pourrait être dû à la réduction de la neurogenèse dans cette structure. À ce jour, cette hypothèse n'a pas été vérifiée.

Des études ont même montré une amélioration significative de la sensibilité olfactive chez les dépressifs en rémission pour l'odeur d'acétate d'isoamyle [Gross-Isseroff et al. 1994].

Les différences observées pourraient sans doute être attribuées aux différences méthodologiques entre études, en fonction de type de test utilisés, des odeurs sélectionnées, du moment ou de la durée d'exposition à l'odeur et évidemment des caractéristiques des sujets dépressifs testés eux-mêmes, en termes d'âge, de genre et de durée de la prise en charge.

1.4.2 Investigation au niveau central

Afin d'étudier la fonction olfactive au niveau central, le test d'identification (capacité à nommer les odeurs) est principalement utilisé. La majorité des chercheurs trouve une capacité d'identification intacte chez les sujets dépressifs [Lombion-Pouthier et al. 2006; Pentzek et al. 2007; Swiecicki et al. 2009]. Toutefois, certaines études notent qu'une diminution des performances d'identification peut être élevée au cours d'un épisode dépressif par rapport à des sujets témoins [Clepce et al. 2010].

Les capacités de discrimination (capacité à distinguer une odeur d'une autre) et les capacités d'évaluation de l'intensité des odeurs ne varient pas entre les sujets témoins et patients en dépression majeure [Clepce et al. 2010; Lombion-Pouthier et al. 2006; Pause et al. 2001].

Du point de vue hédonique, dont la dimension est du type : odeur agréable (Odor Pleasant (OP)), odeur neutre (Odor Neutral (ON)) et odeur désagréable (Odor Unpleasant (OU)).

Les résultats obtenus sont contradictoires. Ainsi, certains auteurs n'ont pas trouvé de différence concernant l'évaluation de ce paramètre en comparant les patients dépressifs et des participants sains [Swiecicki et al. 2009; Thomas et al. 2002], d'autres montrent que les patients surévaluent les odeurs [Lombion-Pouthier et al.

2006]. Cependant, ce dernier résultat est le reflet d'une moyenne des réponses pour l'ensemble des odeurs étudiées.

Enfin, dans une étude récente il a été rapporté que les patients atteints d'une dépression perçoivent les odeurs désagréables comme significativement plus désagréables, phénomène nommé « alliesthésie olfactive négative », et les odeurs agréables comme moins agréables, phénomène appelé « anhédonie olfactive » [Atanasova et al. 2010]. Ces observations suggèrent que l'anhédonie clinique, qui est l'un des symptômes principaux de la dépression, pourrait affecter également la fonction olfactive. Cette constatation est en accord avec d'autres études démontrant une corrélation négative significative entre l'anhédonie évaluée à l'aide de questionnaires et l'évaluation hédonique des stimulus sensoriels chez les sujets dépressifs [Clepce et al. 2010].

Comme explication de ce biais olfactif au niveau central, les chercheurs suggèrent un dysfonctionnement de certaines régions du cortex préfrontal, des structures sous-corticales du système de récompense et du système limbique observé dans la dépression.

Ne sont détaillées, dans la section suivante, que les aires cérébrales impliquées dans les processus olfactifs et dans la dépression, ces structures forment un vaste réseau largement interconnecté [Figure 1.5].

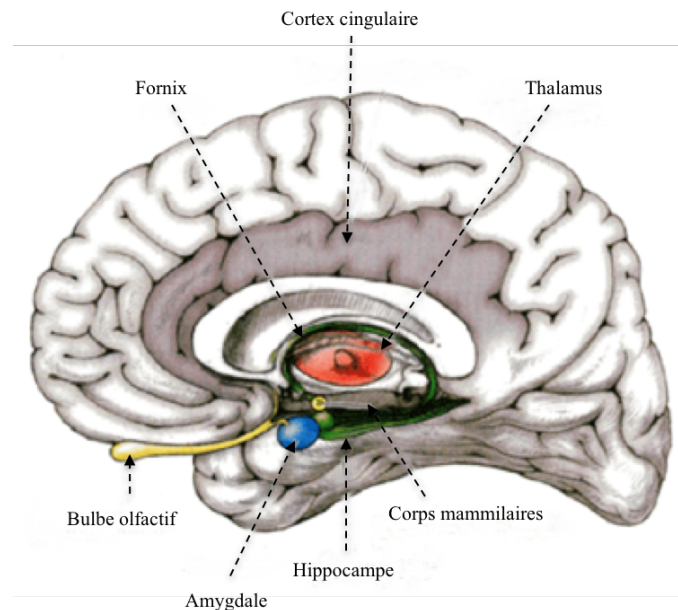


Fig. 1.5 Les structures impliquées dans la dépression.

1.4.2.1 Amygdale

Il s'agit d'une petite structure en forme d'amande située dans la partie antéro-interne du lobe temporal, considérée comme un cortex olfactif primaire. L'AMYG n'est pas une région unique et homogène mais plutôt un ensemble de noyaux richement interconnectés, hétérogènes sur le plan structurel et fonctionnel. Physiologiquement, il existe une asymétrie droite-gauche.

L'AMYG entretient une vaste connectivité avec les autres aires cérébrales. Elle reçoit des afférences des bulbes olfactifs, du PC, de l'HTHA, du THA, du tronc cérébral, de l'HIP ainsi que du cortex cérébral. Ses projections efférentes sont vers le THA, l'HTHA, le striatum, le tronc cérébral, ainsi que le cortex cérébral [Di Marino et al. 2016; McDonald 1998].

Cette structure est principalement impliquée dans les processus d'identification et d'évaluation de la signification émotionnelle des stimuli et des expériences émotionnelles [Adolphs et al. 2005].

Lors d'une stimulation odorante, en (Positron Emission Tomography (PET)) et en (Functional Magnetic Resonance Imaging (fMRI)), l'activation de l'amygdale a été observée. Par contre, les odeurs désagréables semblent l'activer davantage [Zald and Pardo 2000]. Cependant, des travaux décrivent l'AMYG comme réagissant uniquement à l'intensité de l'odeur, et non à sa valence [Anderson et al. 2003]. Une autre étude montre que plus l'intensité perçue est forte, plus l'AMYG s'active pour une odeur OP ou OU, mais pas pour une odeur ON [Winston et al. 2005].

Il semble donc plus judicieux de raisonner en terme d'interaction entre la valence et l'intensité en ce qui concerne l'activation de l'AMYG lors d'une stimulation olfactive.

Dans la dépression, les données de l'imagerie structurale concernant les amygdales sont contradictoires par rapport à celles des sujets de référence. Comme cela a été précédemment décrit, certaines études retrouvent une diminution du volume de ces structures par rapport aux références alors que d'autres auteurs ne mettent pas en évidence de différence entre les deux groupes. Par ailleurs, il a été montré que cette divergence serait liée à l'effet des traitements médicamenteux [Hamilton et al. 2008]. Plus précisément, les autres montrent que le volume de l'AMYG serait diminué chez les patients sans traitement antidépresseur, à l'inverse les patients traités auraient une AMYG comparable à celui des sujets contrôles.

Les données sur le métabolisme de l'AMYG convergent par ailleurs vers un

hypermétabolisme de cette aire dans la dépression caractérisée en condition de repos [Anand et al. 2005], et pendant des tâches impliquant la perception de stimuli émotionnels [Peluso et al. 2009; Sheline et al. 2001].

1.4.2.2 Cortex cingulaire antérieur

Le cortex cingulaire antérieur ACC est la partie frontale du cortex cingulaire. L'ACC est une structure de liaison entre le système limbique et les régions préfrontales. Cette région reçoit des afférences provenant du tronc cérébral, du THA en ipsilatéral, de l'HTHA, de l'HIP et de structures limbiques telles que l'AMYG et le striatum ventral.

L'ACC jouerait le rôle d'interface entre des processus attentionnels et des processus émotionnels [Davis 1997].

Les études mettent en évidence une diminution du volume de l'ACC chez les patients présentant une dépression [Phillips et al. 2003; Van Tol et al. 2010] qui contribuerait à l'augmentation de la récurrence des épisodes dépressifs [Bhagwagar et al. 2008]. Cette réduction volumétrique serait présente de façon bilatérale, mais prédominerait néanmoins dans l'hémisphère gauche [Hajek et al. 2008].

Les études en fMRI ont mis en évidence une hyperactivité de l'ACC dans la phase dépressive par rapport à la phase de rémission clinique [Drevets et al. 2002, 2008; Fox et al. 2012].

Par ailleurs, cette structure semble également intervenir dans les processus olfactifs. Toutefois, des résultats contradictoires sont énoncés dans la littérature. Pour certains auteurs, l'activation ne différerait pas en fonction de la valence positive ou négative de l'odeur [Bonfils et al. 1999]. Pour d'autres, l'ACC était stimulé uniquement lorsque l'odeur était agréable [Fulbright et al. 1998].

1.4.2.3 Cortex préfrontal

Le cortex préfrontal (Prefrontal Cortex (PFC)) correspond à la partie la plus antérieure du lobe frontal, qui est la partie la plus volumineuse du cortex chez l'homme. Ce cortex reçoit des afférences des cortex associatifs, du THA, de l'AMYG, et envoie des efférences vers les aires motrices et sensorielles associatives, le THA, et le système limbique. Le PFC comporte globalement trois parties ayant chacune des fonctions distinctes : cortex préfrontal dorso-latérale (Dorsolateral Prefrontal

Cortex (dlPFC)), orbitofrontal (OFC) et préfrontal ventro-médian (Medial prefrontal Cortex (mPFC)).

Différentes études suggèrent que le PFC gauche traiterait les informations positives alors que le PFC droit traiterait les informations négatives. En effet, les lésions du PFC gauche serait associées à une probabilité plus importante de symptomatologie dépressive que les lésions du PFC droit [Mineka et al. 1998].

L'OFC est une région clé dans le traitement de l'information olfactive, puisque largement connectée avec les aires du réseau neuronal olfactif. Comme nous avons montré précédemment, le cortex piriforme PC envoie des projections à l'OFC de manière directe ou indirecte par l'intermédiaire de l' AMYG, [Figure 1.4]. L'OFC serait activée suite à une tâche de mémorisation mais également dans l'évaluation de l'aspect hédonique des odeurs [Zald et al. 2002]. Toutefois, les données de la littérature sont aussi contradictoires. Pour certains auteurs, les stimuli aversifs seraient associées à une activation de l'OFC gauche, tandis que la partie droite serait liée à des stimuli plus agréables [Zald and Pardo 1997]. Pour d'autres auteurs, une stimulation olfactive entraînerait une activation au niveau de l'OFC, mais cette activation ne différerait pas en fonction de la valence positive ou négative de l'odeur [Grabenhorst et al. 2007].

Dans la dépression, des études par imagerie ont montré une réduction du volume dans le PFC [Coffey et al. 1993] et dans l'OFC [Bremner et al. 2002]. Par ailleurs, la partie dorsale impliquée dans le ralentissement psychomoteur, l'attention et la mémoire du travail serait hypoactivée chez ces patients [Rogers et al. 2004].

1.4.2.4 Hippocampe

L'hippocampe HIP, aussi appelé formation hippocampique, est une structure bilatérale. Cette structure est repliée sur elle-même, enfouie au sein du lobe temporal, ventralement à l'AMYG et au EC, considérée comme un cortex olfactif secondaire. Les connexions entre l'HIP et le néocortex sont toutes plus ou moins réciproques. La majorité de ses afférences hippocampiques proviennent de l'EC [Amaral and Lavenex 2007].

Cette structure joue un rôle essentiel dans la mémorisation, la régulation émotionnelle et la réponse au stress [Scoville and Milner 1957].

Comme il était précédemment décrit, la majeure partie des études s'accorde à

trouver une diminution du volume de l'hippocampe lors d'un épisode dépressif. Des études ont rapporté que cette réduction du volume de l'hippocampe serait associée à la sévérité de la dépression, à l'âge de début des troubles, au nombre d'épisodes, à la résistance au traitement, et surtout à la durée de la dépression non traitée [McKinnon et al. 2009]. Cependant, des travaux ont mis en évidence que la prise chronique d'antidépresseurs corrigerait les altérations dans cette région [Malberg et al. 2000]. Au niveau olfactif, cette structure serait activée lorsque des tâches de mémorisation des odeurs [Kesner et al. 2002].

1.4.2.5 Thalamus

Le thalamus **THA** est une grosse structure diencephalique de substance grise (**Grey Matter (GM)**) et constitué de multiple noyaux gris.

Contrairement aux autres sens, l'olfaction ne dispose pas de relais dans le **THA** avant le cortex primaire, mais reçoit au contraire des afférences du **PC**, du cortex préamygdalien, de l'**EC** et de l'**OT** [Price 1990].

Sa partie **MDNT** serait connectée au **OFC**, ce qui constituerait la voie indirecte entre le cortex **PC** et **OFC**. Cette voie transthalamique serait mise en jeu lorsque le sujet est attentif aux odeurs, et permettrait une analyse plus fine (mais aussi plus lente) de l'odeur, comparé la voie directe [Plailly et al. 2008].

1.4.2.6 Hypothalamus

L'hypothalamus **HTHA** est une petite structure sous-corticale située sous le **THA**. L'**HTHA** connecté au cortex olfactif primaire par le **PC** et l'**AMYG** [Price 1990].

Cette région semble impliquée dans des traitements olfactifs affectifs qui requièrent des informations sur l'état interne du sujet.

L'**HTHA** est activé lors d'un jugement d'hédonicité d'une odeur, mais également lors d'un comparatif d'intensité d'un même odorant [Zatorre et al. 1992].

1.4.2.7 Habenula

L'habenula, un noyau épithalamique, est située au centre de la voie dorsale diencephalique. Cette structure coordonne la neurotransmission monoaminergique et reçoit des afférences de structures corticales et sous-corticales. Elle se subdivise en deux noyaux distincts, l'habenula médiane (**Medial Habenula (MHb)**) et l'habenula

latérale ([Lateral Habenula \(LHb\)](#)).

La partie [LHb](#) est connue pour réguler les comportements complexes tels que l'attention, le traitement de la douleur, et la réponse au stress [[Lecourtier and Kelly 2007](#)]. Mais plus important encore, elle joue aussi un rôle dans les pathologies liées à l'aversion et la récompense comme les troubles de l'humeur et la toxicomanie [[Hikosaka 2010](#)].

Dans la dépression, le volume de l'habenula est réduit chez certains patients déprimés [[Ranft et al. 2010](#)]. Des études ont rapporté un hypermétabolisme au niveau de la [LHb](#) chez les patients atteints de dépression [[Morris et al. 1999](#)] et dans certains modèles animaux de la dépression [[Li et al. 2011](#); [Shumake et al. 2003](#)]. Par ailleurs, une publication récente suggère que cette région du cerveau jouerait un rôle crucial dans les liens entre les troubles olfactifs et la dépression [[Oral et al. 2013](#)]. Cette structure aurait également une fonction importante dans le transfert de l'information olfactive vers d'autres aires cérébrales et serait activée en réponse à des stimuli émotionnels négatifs [[Hikosaka et al. 2008](#)].

En outre, le rôle de la [LHb](#) dans la dépression est actuellement au centre des recherches sur les mécanismes en jeu dans la dépression [[Proulx et al. 2014](#); [Zhao et al. 2015](#)]. Une récente étude montre que la partie [LHb](#) sera perturbée chez les patients dépressifs, mais de façon exactement contraire [[Lawson et al. 2017](#)].

1.5 Conclusion partielle

L'olfaction est un sens longtemps laissé de côté. Pourtant, les études suggèrent son intérêt comme marqueur de certaines pathologies psychiatriques et notamment de la dépression. La dépression et l'olfaction sont liées tant d'un point de vue neuro-anatomique que par les connexions étroites qu'elles entretiennent avec les émotions et la mémoire.

La divergence des résultats obtenus et le faible nombre d'études réalisées à ce jour ne permettent pas de conclure si certains troubles olfactifs observés dans cette pathologie affective pourraient être considérés comme un marqueur d'état dépressif et/ou comme un marqueur de traitement de la maladie.

L'avènement des techniques de neuro-imagerie fonctionnelle telle que l'ima-

gerie par résonance magnétique fonctionnelle **fMRI** a fourni un outil puissant permettant non seulement de définir les circuits neurobiologiques perturbés dans la dépression, mais aussi de mieux comprendre la contribution de chaque région. Plus précisément, cette technique permettrait de repérer des modifications structurales et fonctionnelles *in vivo* qui différencient les patients dépressifs des sujets sains.

Par la suite, nous détaillerons l'origine des données issues de la **fMRI** auxquelles nous nous intéressons ainsi à leur mode d'acquisition. Nous expliquerons comment est effectuée l'acquisition et les pré-traitements nécessaires à la correction de certains artefacts qui précèdent le traitement statistique de ces données.

Chapitre 2

Imagerie par résonance magnétique

2.1 Imagerie par résonance magnétique

L'imagerie par résonance magnétique [Magnetic Resonance Imaging \(MRI\)](#), dont les principes ont été posés, simultanément et indépendamment, par Paul Lauterbur et Peter Mansfield [[Lauterbur 1973](#); [Mansfield and Grannell 1973](#)] a connu un essor considérable en clinique comme en recherche grâce à ses nombreux domaines d'application. Cette modalité d'imagerie non-invasive permet de visualiser, entre autres, aussi bien les tissus mous du corps humain avec une haute résolution spatiale et un grand contraste tissulaire (imagerie morphologie [MRI](#)), que l'activité et la connectivité cérébrale (imagerie fonctionnelle [fMRI](#)), les flux (angiographie par résonance magnétique), les faisceaux de fibres cérébrales (imagerie du tenseur de diffusion ([Diffusion MRI \(dMRI\)](#))) ou encore le débit sanguin cérébral (imagerie de perfusion).

Cette technique d'imagerie repose sur le principe de résonance magnétique nucléaire ([Nuclear Magnetic Resonance \(NMR\)](#)). La complexité des phénomènes physiques et mécaniques impliqués rend difficile une synthèse exhaustive, il sera donc simplement détaillé ci-dessous, les fondements de cette technique permettant la création d'une image.

2.1.1 Principe physique de la résonance magnétique nucléaire

La [NMR](#) s'applique aux noyaux des atomes ayant un nombre de spins non nul. Les principaux éléments concernés sont l'hydrogène 1H , le fluor ^{19}F , le phosphore ^{31}P , et le sodium ^{23}Na . En pratique clinique, c'est le proton, noyau de l'atome d'hydrogène, qui va être privilégié en raison de sa forte présence dans le corps humain (dans les molécules d'eau principalement). Ces noyaux possèdent un moment magnétique intrinsèque de spin qui peut être représenté schématiquement par un vecteur en rotation sur lui-même.

Dans le cas général (pas de champ magnétique externe), les spins des protons d'hydrogène sont orientés aléatoirement et leurs moments magnétiques se compensent ($\vec{M}_0 = 0$) [Figure 2.1(a)]. Trois étapes principales permettent l'émission du signal nécessaire pour former l'image : la polarisation, l'excitation et la relaxation [[Décorps 2012](#); [Kastler 2011](#)].

En plaçant les protons dans un champ magnétique intense, appelé B_0 , les spins s'orientent dans une direction parallèle ou antiparallèle suivant l'axe du champ \vec{B}_0 :

c'est la polarisation. La résultante magnétique \vec{M}_0 n'est plus nulle et la proportion de spins alignés selon \vec{B}_0 est plus grande que celle des spins antiparallèles, comme le montre la Figure 2.1(b).

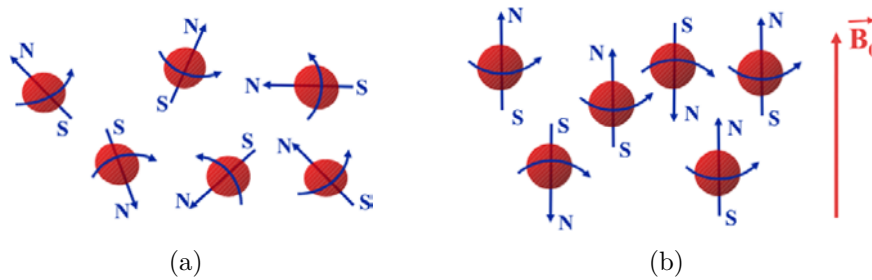


Fig. 2.1 Illustration de l'effet d'un champ magnétique externe sur l'orientation des spins des protons . (a) Orientation aléatoire sans présence de champ externe \vec{B}_0 . (b) Orientation parallèle et antiparallèle au champ \vec{B}_0 avec plus de spins en parallèle.

À ce moment magnétique, va se superposer un moment cinétique qui permet aux spins d'effectuer un mouvement de précession angulaire autour de l'axe de \vec{B}_0 [Figure 2.2(a)]. Cette rotation est caractérisée par sa fréquence f_0 , la fréquence de Larmor, à laquelle le spin du noyau résonne, ce qui est à la base des mesures de NMR. Elle est dépendante de l'intensité du champ magnétique B_0 selon la relation $f_0 = \frac{\gamma B_0}{2\pi}$ où $\gamma = \frac{qg}{2m}$ représente le rapport gyromagnétique dépendant de la charge du proton q , sa masse m et le facteur de Landé g reliant le spin au moment magnétique. Dans le cas du proton d'hydrogène $\gamma = 42.5 \text{ MHz/T}$ ce qui donne une fréquence de rotation de 63.75 MHz pour un champ magnétique externe de 1.5 T.

Les deux alignements possibles des spins correspondent à une quantification en deux états d'énergie : les moments magnétiques nucléaires dans un état de basse énergie $E_{\uparrow} = -\frac{\gamma \hbar B_0}{2}$ (appelé spin up), tandis que ceux dont l'état est de haute énergie $E_{\downarrow} = +\frac{\gamma \hbar B_0}{2}$ (appelé spin down).

La différence d'énergie entre les deux niveaux E_{\uparrow} et E_{\downarrow} est directement proportionnelle à l'intensité du champ magnétique B_0 . À l'équilibre thermique, la répartition des spins sur les deux niveaux d'énergie est donnée par la statistique de Boltzmann : $\frac{n_{\downarrow}}{n_{\uparrow}} = e^{-\frac{\Delta E}{kT}}$, où n_{\uparrow} est le nombre de noyaux dans un état de basse énergie et n_{\downarrow} le nombre de noyaux dans un état de haute énergie, T est la température absolue et K la constante de Boltzmann.

Cette légère différence fait apparaître une aimantation macroscopique, orientée

dans la direction du champ B_0 . Notons que les spins ne précessionnent pas en phase autour de l'axe de \vec{B}_0 , ce qui traduit à l'équilibre par une décomposition de l'aimantation macroscopique en une composante transversale $\vec{M}_T = 0$ et une composante longitudinale $\vec{M}_L = \vec{M}_0$ [Figure 2.2(b)]. La valeur de ce moment magnétique peut être vue comme la quantité maximale de signal disponible en MRI et en NMR en général.

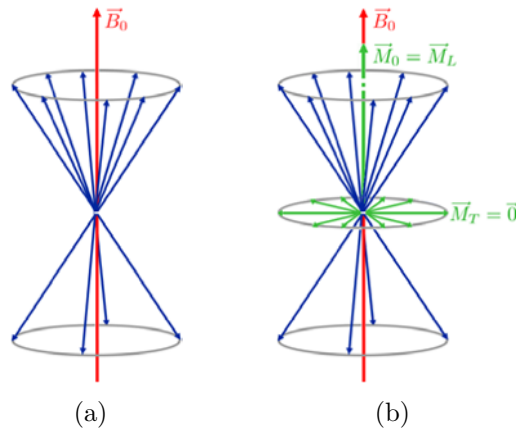


Fig. 2.2 Illustration de la précession du spin en présence d'un champ magnétique \vec{B}_0 . (a) Mouvement de précession de plusieurs spins orientés parallèlement ou antiparallèlement à \vec{B}_0 . (b) Illustration des composantes longitudinale \vec{M}_L et transversale \vec{M}_T du moment magnétique induit par la différence entre le nombre de spins d'orientation parallèle et antiparallèle.

En NMR, il est d'usage d'utiliser un repère cartésien, le champ B_0 étant orienté suivant l'axe z et le plan xy étant le plan transverse au champ B_0 .

La deuxième étape du processus de NMR est l'excitation. Elle repose sur l'induction magnétique radiofréquence (Radio Frequency (RF)), notée par la suite B_1 , au lieu de l'onde électromagnétique. Si l'induction B_1 oscille à la fréquence de résonance f_0 du proton dans le plan transverse au champ B_0 , l'aimantation magnétique de spins va basculer. Ce basculement provient de deux phénomènes séparés et indépendants agissant respectivement sur l'aimantation longitudinale \vec{M}_L et transverse \vec{M}_T . Tout d'abord, l'énergie apportée par le champ B_1 engendre le passage d'un certain nombre de spins d'orientation parallèle à une orientation antiparallèle, ce qui a pour conséquence de réduire, voire d'inverser la composante longitudinale \vec{M}_L de l'aimantation [Figure 2.3(a)].

Parallèlement, l'impulsion radiofréquence (RF) va créer une cohérence de phase entre les spins nucléaires, la résultante des composantes transverses fait alors apparaître

une aimantation macroscopique dans le plan transverse \vec{M}_T [Figure 2.3(b)], \vec{M}_0 devient perpendiculaire à \vec{B}_0 ($\vec{M}_T = \vec{M}_0$).

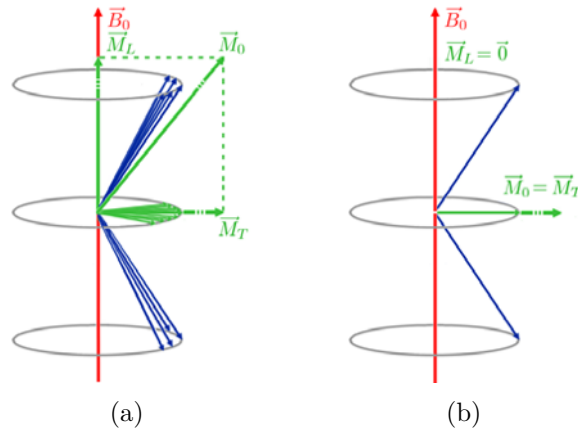


Fig. 2.3 Basculement de l’aimantation après l’application d’une impulsion radiofréquence B_1 dans le plan transverse au champ \vec{B}_0 . (a) Basculement de l’aimantation macroscopique longitudinale \vec{M}_L . (b) Création d’une cohérence de phase des spins sous l’effet de B_1 : apparition d’une aimantation macroscopique transverse \vec{M}_T .

Enfin, lorsque l’impulsion RF est interrompue, on observe un retour à l’équilibre des composantes longitudinale et transverse. La composante longitudinale \vec{M}_L augmente afin de retrouver l’état d’équilibre thermique [Figure 2.4(a)].

Le retour à l’équilibre s’effectue par échange d’énergie entre le système de spins et son environnement (relaxation spin-réseau) selon la loi exponentielle avec la constante de temps T_1 :

$$M_L = M_0[1 - e^{-\frac{t}{T_1}}] \quad (2.1)$$

Pour $t = T_1$ on a $M_L = 0.63M_0$. T_1 correspond donc au temps nécessaire pour que la composante longitudinale de \vec{M}_0 récupère 63% de sa valeur initiale.

La composante transversale M_T quant à elle, disparaît. Cette perte progressive de cohérence de phase se produit par les interactions entre spins situés sur les différentes molécules (relaxation spin-spin). L’amplitude de la composante transverse de l’aimantation décroît de manière exponentielle avec la constante de temps T_2 [Figure 2.4(b)] :

$$M_T = M_0[1 - e^{-\frac{t}{T_2}}] \quad (2.2)$$

Pour $t = T_2$ on a $M_T = 0.37M_0$, ceci signifie qu’après un temps de relaxation T_2 , la

composante transversale du champ \vec{M}_0 n'a gardé que 37% de son énergie.

En présence d'inhomogénéités du champ principal \vec{B}_0 , le déphasage des protons est encore accru par rapport au cas où seules des inhomogénéités de champ d'origine moléculaire sont présentes. Le signal mesuré est alors plus faible et le phénomène de relaxation plus rapide que la relaxation transversale T_2 , la constante de temps correspondante est notée T_2^* [Figure 2.4(b)] :

$$\frac{1}{T_2^*} = \frac{1}{T_2} + \gamma \Delta B_0 \quad (2.3)$$

Contrairement à la décroissance due à la relaxation spin-spin, la décroissance à l'aimantation associée à la présence des inhomogénéités de champ n'est pas un phénomène irréversible puisqu'elle peut être annulée en utilisant des impulsions de refocalisation de 180° .

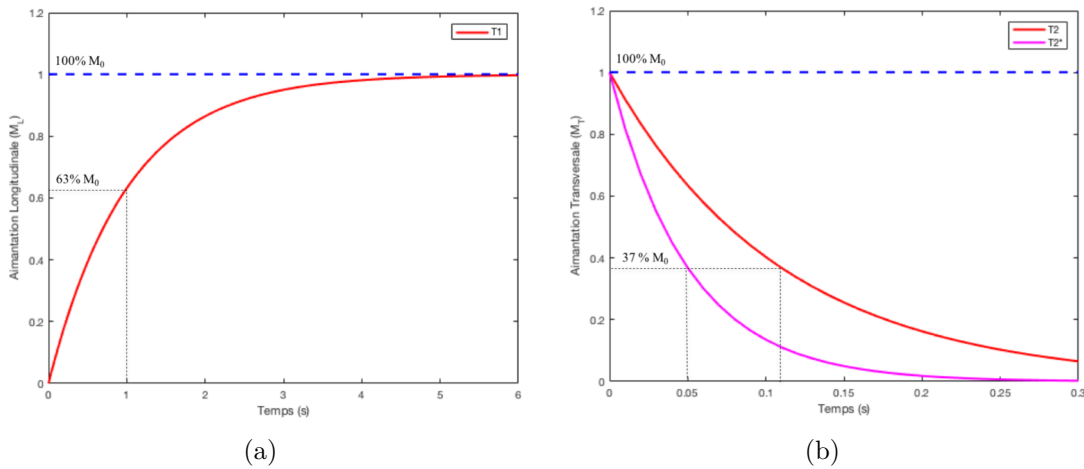


Fig. 2.4 Retour vers l'équilibre thermique de l'aimantation après l'interruption de l'impulsion RF. (a) Relaxation longitudinale permettant à la composante \vec{M}_L de revenir à son état initial. (b) Décroissance de l'aimantation transversale \vec{M}_T sous l'effet de la relaxation spin-spin. En présence de l'inhomogénéité du champ magnétique externe ΔB_0 , la décroissance de l'aimantation transversale est plus rapide.

Les temps de relaxation sont différents pour chaque tissu et le contraste des images obtenues par MRI dépendra entre autres de ces temps de relaxation et des méthodes d'acquisition des images (durée de l'impulsion radiofréquence, temps entre les impulsions, gradients, etc.).

2.2 Imagerie par résonance magnétique fonctionnelle

Développée au début des années 1990, l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle **fMRI** représente une technologie complémentaire à la **MRI** précédemment abordée. La **fMRI** est une technique non-invasive et non-irradiante, et permet d'étudier des activités fonctionnelles du cerveau telles que la fonction visuelle, motrice, langagière ou la cognition.

Cette technique présente l'avantage de l'obtention d'images fonctionnelles et anatomiques lors d'une même étude, une haute résolution spatiale (1 – 4 mm) ainsi qu'une résolution temporelle élevée (1 – 3s) [Delmaire et al. 2007; Detre and Floyd 2001]. Pour toutes ces raisons, la **fMRI** est rapidement devenue la modalité d'imagerie fonctionnelle cérébrale la plus fréquemment utilisée et grâce à la **fMRI**, de nombreux progrès dans le domaine clinique et de la recherche en neurosciences ont été faits depuis 25 ans.

2.2.1 Principe biophysique de la fMRI

La **fMRI** repose sur l'étude des variations locales du signal dues aux changements du taux d'oxygénation du sang qui reflètent de façon indirecte l'activité neuronale (**Blood Oxygen Level Dependent (BOLD)**) [Ogawa and Lee 1990; Ogawa et al. 1990]. En effet, la **fMRI** en contraste **BOLD** est basée sur un principe biophysique associant :

- ❑ Un principe physique basé sur le caractère paramagnétique de la déoxyhémoglobine (**Deoxyhemoglobin (dHb)**).
- ❑ Un principe physiologique basé sur la relation dynamique entre le métabolisme cérébral, le flux sanguin cérébral (**Cerebral Blood Flow (CBF)**), le volume sanguin cérébral (**Cerebral Blood Volume (CBV)**) et l'activité neuronale.

[

Physique de la fMRI]Physique de la **fMRI** : Le signal **BOLD** mesure les inhomogénéités du champ magnétique dues aux changements d'oxygénation sanguins. En effet, l'oxyhémoglobine (**Oxyhemoglobin (HbO₂)**) chargée en oxygène est diamagnétique, et ne modifie pas le signal **MRI**. En revanche, la déoxyhémoglobine

dHb présente des propriétés paramagnétiques perturbant localement le champ magnétique initial. Elle est responsable d'un effet de susceptibilité magnétique qui raccourcit la relaxation transversale de l'aimantation (baisse du signal T_2^* et T_2) [Thulborn et al. 1982].

Physiologie de la fMRI :

L'hypothèse initiale est basée sur la théorie du couplage neuro-vasculaire ([Neurovascular Coupling \(NVC\)](#)) qui regroupe l'ensemble des mécanismes métaboliques de l'activité neuronale et les modifications hémodynamiques locales.

Lors d'une stimulation, une tâche ou une activité cognitive, l'activité neuronale entraîne des activités synaptiques et électriques locales qui augmentent les besoins tissulaires en énergie. Une réponse métabolique précoce s'accompagne d'une hausse de la consommation de glucose ([Cerebral Metabolic Rate of Glucose \(CMRglu\)](#)) et d'oxygène ([Cerebral Metabolic Rate of Oxygen \(CMRO2\)](#)), principales sources d'énergie du cerveau.

Ensuite, une réponse hémodynamique apparaît afin de rétablir la disponibilité de glucose et d'oxygène. Cette réponse est responsable d'une vasodilatation sur les artérioles, capillaire et veineuse. Il en résulte une augmentation du [CBF](#) (+20 à 70%) et du [CBV](#) (+5 à 30%), un supplément d'oxygène et de glucose est alors apporté à la région activée.

Cette augmentation du [CBF](#) étant plus importante que la consommation en oxygène, on observe une diminution de la fraction d'extraction d'oxygène ([Oxygen Extraction Fraction \(OEF\)](#)). Cela se traduit par une variation de taux d'oxygénation du sang veineux, c'est-à-dire la proportion d'oxyhémoglobine [HbO2](#) et de désoxyhémoglobine [dHb](#) [Figure 2.5].

Cette modification de la balance hémoglobinique va être responsable d'une homogénéisation du champ magnétique initial se traduisant par une légère augmentation du signal [BOLD](#) [Figure 2.6] [Buxton 2010; Delmaire et al. 2007; Krainik 2011; Pike 2012; Rossini et al. 2003; Uludag et al. 2015].

L'effet [BOLD](#) est dépendant du champ magnétique statique B_0 . Ainsi pour un champ de 1.5 T, les variations de signal observées sont de 1 à 5% alors que pour un champ de 4 T elles sont de l'ordre de 20% [Turner et al. 1993].

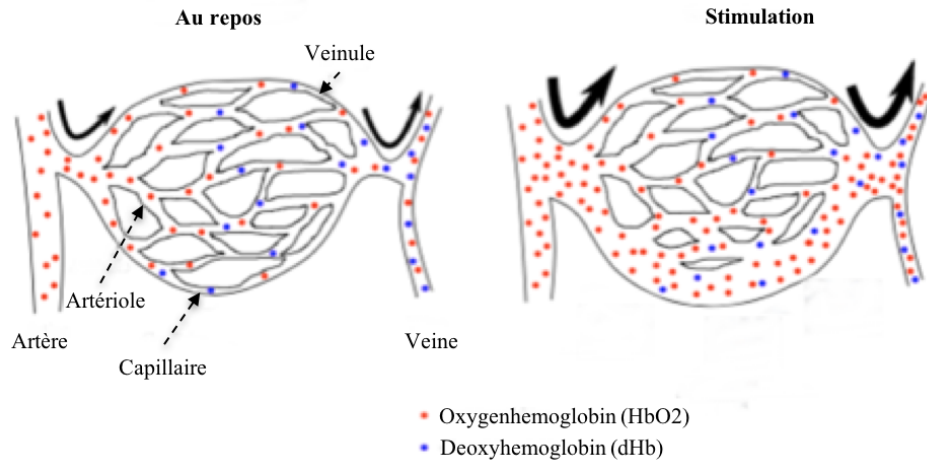


Fig. 2.5 Principe physiologique de la **fMRI**. Les flèches noires symbolisent le sens de circulation du sang dans les vaisseaux. (a) En condition basale (avant stimulation), les artères sont saturées en oxygène à 100%, contre une saturation de l'ordre de 60% dans les veines. (b) L'activation cérébrale entraîne, localement une augmentation de la consommation d'oxygène et une augmentation du flux sanguin cérébral **CBF**, un excès de **HbO2** dans les capillaires veineux et, par conséquent, une diminution relative de la concentration en **dHb** d'après [Kim and Fukuda 2008; Kim and Ogawa 2012].

Cette technique présente néanmoins quelques limites. On peut citer entre autres la distance qui sépare les neurones activés et la variation vasculaire pouvant entraîner une erreur d'identification de la zone fonctionnelle activée. En outre, les mouvements physiques (tête, œil, etc.), physiologiques (respiration, battements cardiaques, etc.), des repliements ou encore des différences de susceptibilités magnétiques (distorsion, interface tissu/os ou tissu/air) engendrent généralement des pertes de signal et de validation des régions d'activation observées.

2.2.2 Fonction de réponse hémodynamique

Le couplage neuro-vasculaire **NVC** regroupe l'ensemble de ces mécanismes précédemment décrits reliant l'activité neuronale à la réponse hémodynamique. On représente souvent le **NVC** par un modèle linéaire, c'est-à-dire qu'on considère que la variation de taux d'oxygénation peut être prédite par convolution de l'activité

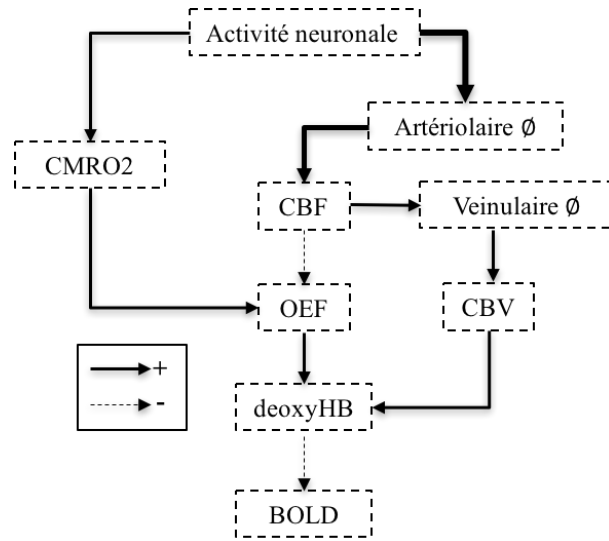


Fig. 2.6 Réponse de la fMRI fonctionnelle à l'activité neuronale. CBF : Flux sanguin cérébral; CMRO2 : La consommation cérébrale d'oxygène; CBV : Volume sanguin cérébral; OEF : Fraction d'extraction d'oxygène d'après [Krainik 2011].

neuronale avec la réponse hémodynamique du système, appelée fonction de réponse hémodynamique (*Hemodynamic Response Function (HRF)*).

Pour décrire plus précisément la variation du rapport HbO_2/dHb au cours de temps, il faut noter que durant la première phase d'une activation cérébrale, il y a initialement un excès relatif de dHb appelé « initial dip » qui précède l'augmentation du débit sanguin [Hu and Yacoub 2012]. Ainsi, après deux secondes, le taux de HbO_2 continue de croître pour atteindre un pic évasé après, 5 – 6 secondes du début de la tâche. On observe ensuite un creux de moindre amplitude sous le niveau de base entre 10 – 15 secondes avant de retourner à l'équilibre après 15 – 20 secondes, appelé « undershoot » [Figure 3.2].

L'amplitude maximale de la réponse hémodynamique sera maintenue en fonction de la durée d'activation. Ainsi, l'évolution temporelle de la corrélation entre activité neuronale et changements hémodynamiques et métaboliques n'est toutefois pas encore complètement comprise [Hillman 2014].

La *HRF* est généralement fixée à une forme canonique constante à travers le cerveau entier et obtenue comme la soustraction de deux fonctions Gamma [Friston

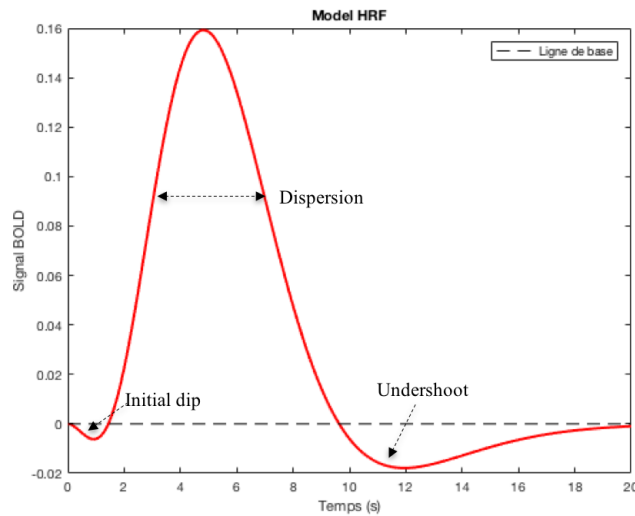


Fig. 2.7 Représentation théorique de la réponse hémodynamique en réponse à un stimulus bref.

et al. 1998].

2.2.3 Paradigme expérimental

La **fMRI** ne permet pas de quantifier de façon absolue le niveau d'activité cérébrale, mais elle met en évidence des différences d'activité cérébrale lors de l'exécution d'une tâche cognitive spécifique. Pour cela, un paradigme expérimental est utilisé durant l'expérience en **fMRI**. Il permet de contraster un état d'activation à un état de référence selon le principe de la « soustraction cognitive ».

Du point de vue du timing des tâches, il existe deux classes de paradigmes :

- ❑ Les paradigmes dit « en bloc », qui présentent des simulations de longues durée (de l'ordre de 15 à 30 secondes pour chaque bloc),
- ❑ Les paradigmes événementiels dont la durée des stimulations est courte, ces derniers ne sont pas traités dans ce présent travail.

Le principe de paradigme en bloc est d'alterner plusieurs conditions, réalisées pendant quelques dizaines de secondes, et lors desquelles des stimuli sont présentés de manière répétitive à intervalles réguliers [Amaro and Barker 2006; Bandettini et al. 1992].

Cette approche alterne généralement entre des conditions d'« Activation » ou de « Repos » (cette dernière étant appelée aussi condition de contrôle). Au sein d'un même bloc, les réponses hémodynamiques vont alors se chevaucher et s'accumuler

avant de former un plateau. La comparaison des signaux d'activité cérébrale obtenus dans les conditions d'activation et de contrôle permet d'isoler les régions cérébrales spécifiquement associées à la tâche et qui sont le siège d'une augmentation (ou diminution) d'activité [Figure 2.8].

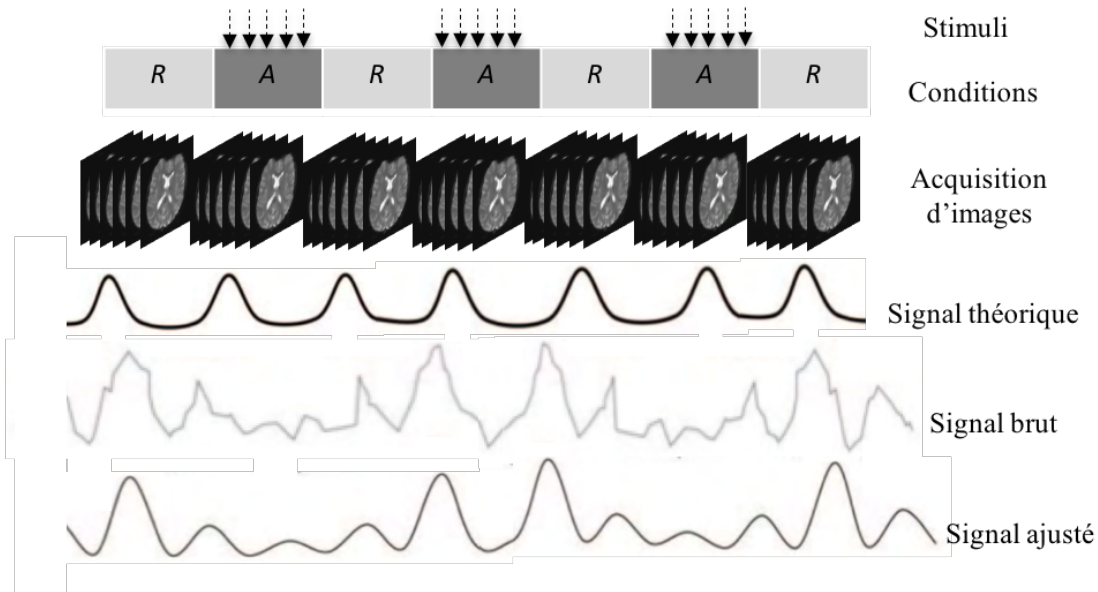


Fig. 2.8 Paradigme en bloc. Alternance d'une condition d'activation « A » et d'une condition de contrôle « R », comportant chacune la répétition de stimuli. La réponse hémodynamique est échantillonnée entièrement après chaque stimulus.

Quel que soit le type de paradigme mis en place, le décalage dans le temps entre l'activation neuronale et la réponse hémodynamique mesurée est pris en compte. Les courbes théoriques de la réponse hémodynamique peuvent être établies puis modélisées pour permettre des analyses statistiques afin d'identifier les pixels¹, dont la variation de signal est liée à celle du paradigme.

Ces types de paradigmes en bloc permettent d'optimiser le rapport signal sur bruit (**Signal to Noise Ratio (SNR)**) et donc d'avoir un meilleur pouvoir de détection que les paradigmes à stimulations plus courtes. Le **SNR** est largement utilisé pour mesurer la stabilité du signal **fMRI** [Parrish et al. 2000] (voir A.1.1).

En contrepartie, il n'est pas possible d'acquérir d'information sur la chronométrie des activations cérébrales puisque l'on obtient la moyenne de l'activité cérébrale au cours d'un bloc qui comprend plusieurs événements sommés. De plus, il est impossible de discriminer certains effets cognitifs importants dus à la répétition de

1. Pixel : le plus petit élément d'une image.

la tâche (i.e., l'anticipation, l'attention, etc.).

Une autre approche consiste à réaliser une **fMRI** sans tâche cognitive appelé **fMRI** de repos (**Resting-State fMRI** (**rs-fMRI**)). La **rs-fMRI** permet d'observer l'activité cérébrale intrinsèque. En effet, il a été démontré que des variations du signal **MRI** peuvent être mesurées au cours du temps en l'absence de tâche spécifique. Ces variations sont causées par des fluctuations spontanées de l'activité neuronale (fluctuations basse-fréquence du signal **BOLD**). Il s'agit de fluctuations très lentes ($< 0.1Hz$) [[Deco et al. 2011](#); [Raichle 2015](#)].

De manière générale, la **fMRI** de tâche vise à obtenir des cartes d'activité cérébrales, alors que la **fMRI** au repos sert plutôt à étudier la connectivité fonctionnelle (**Functional Connectivity** (**FC**)).

2.2.4 L'acquisition des images fonctionnelles

En **fMRI**, il est nécessaire de mettre en place des séquences ultra rapides permettant de détecter les fluctuations régionales d'oxygénation sanguine au cours de la réalisation d'une tâche cognitive. La technique la plus couramment utilisée est l'imagerie en écho-planar (**Echo-Planar Imaging** (**EPI**)) qui possède une résolution temporelle élevée, ce qui permet d'acquérir un volume d'images couvrant le cerveau entier toutes les 2 à 3 secondes [[Cohen and Schmitt 2012](#)].

L'acquisition **fMRI** nécessite d'acquérir, pour chaque voxel², plusieurs mesures répétées dans le temps. En effet, l'objectif est d'étudier le cerveau en fonctionnement et non pas simplement sa structure : les différents échantillons temporels acquis permettent d'étudier la dynamique de fonctionnement. On parle ainsi de « séries temporelles » pour désigner les signaux de **fMRI**.

Un volume en 3D ne s'acquerrait pas en une seule fois mais *via* l'acquisition successive des coupes qui le composent. Ces coupes sont acquises soit successivement les unes après les autres, en commençant par le haut ou le bas de la tête (mode séquentiel), soit de manière entrelacée, les coupes de numéro pair (coupes n 2, 4, 6,...) étant acquises en premier, avant l'enregistrement des coupes de numéro impair (coupes n 1, 3, 5, ...) en un temps donné, le temps de répétitions (**Repetition**

2. Voxel : pixel en 3D.

Time (TR)). Cela implique des décalages temporels qui devront être pris en compte pour la suite des prétraitements.

2.3 Connectivité cérébrale

Du fait que le cerveau humain contient approximativement 8.3×10^9 neurones et 6.7×10^{13} connexions, il forme ainsi un réseau dense de connectivité [Murre and Sturdy 1995]. La longueur de toutes les connexions dans un seul cerveau humain est estimée entre 100 000 km et 10 000 000 km [Murre and Sturdy 1995].

Malgré cette connectivité massive, les réseaux corticaux sont extrêmement éparés, avec un facteur de connectivité (nombre de connexions présentes par rapport à toutes les connexions possibles) aux alentours de 10^{-9} .

Le cerveau humain est organisé sur le plan anatomique et fonctionnel en réseaux complexes qui permettent la ségrégation et l'intégration de l'information. Ces deux principes fondamentaux gouvernent l'organisation du cerveau humain : la ségrégation anatomo-fonctionnelle et l'intégration fonctionnelle [Knösche and Tittgemeyer 2011; Tononi et al. 1994; Varela et al. 2001].

La ségrégation anatomo-fonctionnelle signifie que les différentes fonctions sont localisées dans des aires cérébrales distinctes. On suppose qu'une aire cérébrale réalise un traitement homogène de l'information en fonction de ses entrées et de ses sorties. Le fondement de ce principe vient du fait que des colonnes neuronales proches sont très connectées entre elles et tendent donc à avoir des fonctions voisines. Une illustration célèbre de cette notion est l'homonculus de Penfield [Penfield and Rasmussen 1950][Figure 2.9(a)]. Il s'agit de la représentation des aires motrices et sensitives mettant en évidence la localisation corticale des aires associées à chaque partie du corps humain.

L'intégration fonctionnelle, quant à elle, fait référence au fait que l'exécution d'une tâche cognitive repose sur l'interaction et l'échange d'information entre différentes régions cérébrales [Figure 2.9(b)].

Le traitement d'un seul stimulus fait contribuer des milliards de connexions entre des cellules nerveuses hautement spécialisées, la ségrégation et l'intégration étant complémentaires pour définir le fonctionnement cérébral.

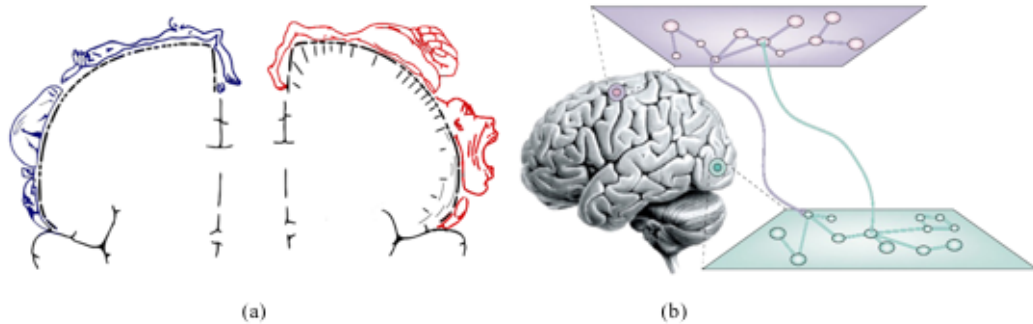


Fig. 2.9 (a) Homonculus de Penfield, sensitif en bleu et moteur en rouge. (b) Illustration des interactions locales ou à longue distance présentée par [Varela et al. 2001]. Il met en évidence le fait que chaque aire corticale est liée à une interaction locale et qu'elles interagissent entre elles pour former un réseau.

L'interaction entre les aires cérébrales permet l'étude du cerveau en tant que réseau justifiant l'émergence de la notion de connectivité. Dans ce cadre, la connectivité cérébrale peut être analysée sous trois angles : la connectivité structurelle (Structural Connectivity (SC)), la connectivité fonctionnelle (FC) et la connectivité effective (Effective Connectivity (EC)) [Figure 2.10].

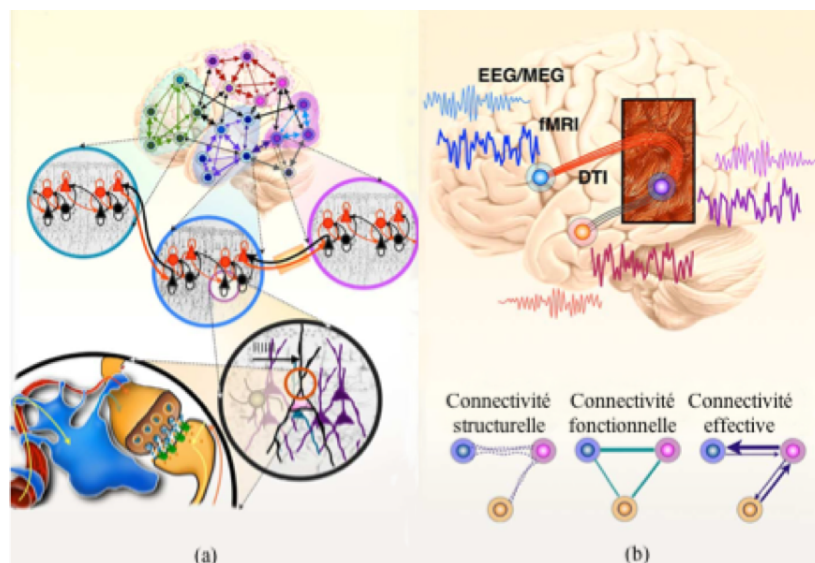


Fig. 2.10 (a) L'organisation hiérarchique des réseaux cérébraux. (b) Les trois types de la connectivité : structurelle, fonctionnelle et effective. Figure adaptée de [Park and Friston 2013].

2.3.1 Connectivité structurelle

La connectivité structurelle, ou anatomique, fait référence à l'ensemble des connexions physiques reliant les groupes neuronaux *via* les faisceaux de fibres qui constituent la matière blanche ([White Matter \(WM\)](#)). Ces liens anatomiques peuvent être mis en évidence par la [MRI](#) de diffusion [dMRI](#) [[Basser and Pierpaoli 1996](#); [Basser et al. 1994](#); [Jones 2008](#)]. À ce jour la [dMRI](#) est le seul moyen d'accéder aux fibres de la [WM](#) *in vivo* de manière non-invasive (voir [A.2](#)).

L'une des applications de [dMRI](#) est la tractographie. La tractographie utilise l'information donnée par les modèles locaux de diffusion au niveau des voxels pour inférer la connectivité anatomique. Autrement dit, on suppose que les directions principales du propagateur de diffusion moyenne dans chaque voxel correspondent aux orientations des faisceaux de fibres. Par conséquent la tractographie cherche à trouver, à travers les données de diffusion, les chemins le long desquels la propagation due au phénomène de diffusion des molécules d'eau est la plus importante [[Johansen-Berg and Behrens 2013](#)][[Figure 2.10\(a\)](#)].

L'étude de cette [SC](#) a donné naissance à nouveau terme : le mot « connectome », qui est défini comme un plan complet des connexions neuronales dans un cerveau [[Hagmann 2005](#); [Sporns et al. 2005](#)]. La connectomique a été définie comme la science qui s'intéresse à l'assemblage et l'analyse des données de [SC](#) et de [FC](#) [[Behrens and Sporns 2012](#)].

2.3.2 Connectivité fonctionnelle

Alors que la [SC](#) correspond simplement à l'ensemble des connexions physiques liant des populations neuronales, la connectivité fonctionnelle se traduit fondamentalement par un concept statistique. Elle correspond à la corrélation temporelle entre des événements neurophysiologiques distants sur le plan spatial [[Friston 1994](#)].

De telles corrélations temporelles sont considérées comme le résultat d'interactions neuronales à distance au sein d'un réseau à travers des connexions anatomiques. Contrairement à la [SC](#), la [FC](#) dépend fortement du temps mais présente l'avantage de ne faire référence à aucune forme de directivité ou de modèle structurel sous-jacent [[Marrelec et al. 2008](#)].

De la même manière, la [FC](#) entre deux aires cérébrales n'implique pas l'existence

d'une connexion anatomique directe entre deux aires, puisque la corrélation de l'activité neuronale de ces aires peut être le résultat d'une médiation par une troisième aire (ou une série d'autres aires) [Horwitz et al. 2005; Koch et al. 2002].

La connectivité fonctionnelle peut être étudiée selon différents types de modalité électrophysiologique (Electroencephalography (EEG), et MagnetoElectroEncephhalography (MEG)), radioisotopique (PET) et par fMRI. Nous nous concentrons ici sur la modalité de fMRI (voir 2.2).

En fMRI, l'étude de la connectivité fonctionnelle s'effectue soit lors de paradigme de stimulation, soit au repos rs-fMRI.

La connectivité fonctionnelle lors de tâches cognitives et émotionnelles a été utilisée chez les sujets sains afin d'identifier les réseaux cérébraux impliqués dans différents processus cognitifs. Par exemple, une FC négative entre l'amygdale et les régions préfrontales a été mise en évidence chez les sujets sains en réponse à des stimuli émotionnels [Hariri et al. 2000].

La FC au repos repose sur la mise en évidence de corrélations temporelles fortes entre les fluctuations au repos du signal BOLD dans différentes régions [Biswal et al. 1995]. Les fluctuations spontanées du signal BOLD en rs-fMRI correspondent donc à une activité physiologique cérébrale intrinsèque, stable et à haute cohérence fonctionnelle et anatomique [Damoiseaux and Greicius 2009].

Ces fluctuations définissent des réseaux spécifiques au repos appelés (Resting State Network (RSN)) [Beckmann et al. 2005; Fox et al. 2005; Greicius et al. 2003]. Ces réseaux présentent des étroits liens avec les processus cérébraux actifs moteurs et cognitifs [Laird et al. 2011; Smith et al. 2009].

Il a été montré que les RSN impliqués dans les mêmes processus cérébraux présentent un profil de fluctuation BOLD intercorrélé. Au contraire les réseaux sous-tendant des fonctions cérébrales opposés sont corrélé de façon négative [Fox et al. 2005]. De plus, il a été mis en évidence l'existence d'une grande similitude avec les réseaux fonctionnels obtenus lors de l'exécutions de tâches [De Luca et al. 2005].

Les RSN ont été largement étudiée chez les sujets sains et ont permis d'identifier les principaux réseaux cérébraux impliqués dans la cognition humaine [Cole et al. 2010; Damoiseaux et al. 2006; De Luca et al. 2006; Fox and Raichle 2007] [Figure 2.11] :

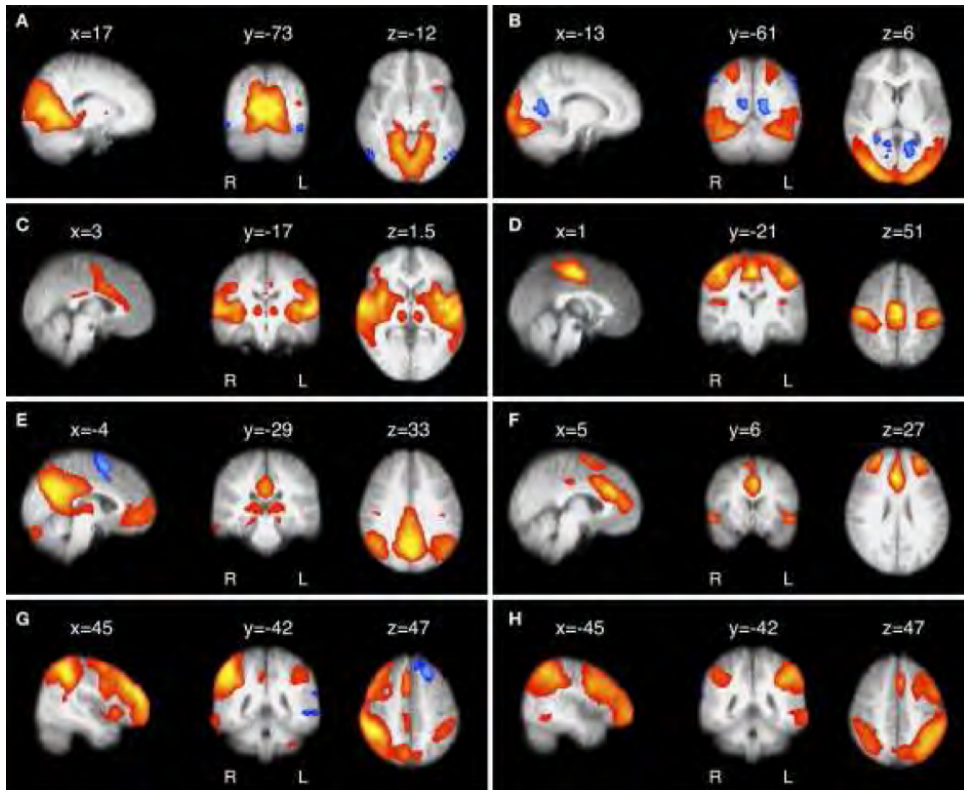


Fig. 2.11 Illustration de huit réseaux cérébraux les plus communément identifiés au repos. Extrait de [Cole et al. 2010].

- ⇒ Réseau visuel primaire (A) ;
- ⇒ Réseau visuel extra-strié (B) ;
- ⇒ Réseaux auditifs et sensoriels associatifs (C) ;
- ⇒ Réseau sensori-moteur (D) ;
- ⇒ Réseau du mode par défaut (**Default Mode Network (DMN)**) (E). Il se désactive lors de la réalisation d'une tâche cognitive et ré-émerge à son arrêt [Greicius et al. 2004]. Il est composé de plusieurs régions clés telles que le cortex cingulaire postérieur (**Posterior Cingulate Cortex (PCC)**), le précunues, le cortex préfrontal médian (**mPFC**), le lobule pariétal inférieur (**Inferior Parietal Lobule (IPL)**) et le cortex temporal latérale (**Lateral Temporel Cortex (LTC)**). Le rôle exact du **DMN** demeure très incertain, mais les structures qui le composent sont impliquées dans de multiples fonctions cognitives [Raichle and Snyder 2007; Raichle et al. 2001].

- ⇒ Un réseau impliqué dans les tâches exécutives et le traitement de l'information (F) ;
- ⇒ Deux réseaux fronto-pariétaux, latéralisés à droite et à gauche, spatialement similaires au réseau de l'attention (dorsal bilatéral) et impliqués dans la mémoire de travail et les processus attentionnels [Beckmann et al. 2005] (G, H).

En raison de l'absence de réalisation de tâche cognitive, sa simplicité rend l'étude de ces réseaux en condition de repos aujourd'hui de plus en plus utilisée en recherche clinique [Fox and Greicius 2010; Fox et al. 2005].

Afin d'extraire ces réseaux, différentes méthodes sont disponibles, leur utilisation dépend du type d'étude réalisée (groupe ou sujet unique ; repos ou activation). Les plus courantes sont :

- ❑ le modèle linéaire ([General Linear Model \(GLM\)](#)) quand on souhaite étudier l'activation que l'on a modélisée ;
- ❑ la connectivité par seed-based où l'on étudie la connectivité d'une région « graine » avec le reste du cerveau ;
- ❑ les analyses en composantes principales ([Principal Component Analysis \(PCA\)](#)) et l'analyse en composante indépendantes ([Independent Component Analysis \(ICA\)](#)). Ces analyses décomposent les ensembles de voxels plus ou moins corrélés entre eux en composantes linéairement décorréliées [voir A.2].
- ❑ les analyses multi-variées de patterns multi-voxels ([Multi-Variate Pattern analysis \(MVPA\)](#)³). Cette méthode considère le profil d'activation d'une aire à travers tous ses voxels plutôt que la réponse globale et moyenne de cette carte [Haxby et al. 2001].

Le [MVPA](#) étant l'analyse choisie pour les études de cette thèse, elle sera détaillée dans le chapitre suivant.

3. Aussi appelées Analyse de Motif MultiVoxel mais le terme « multivarié » est plus général que « multi-voxel » qui ne se réfère qu'aux méthodes d'imagerie. Elles sont également appelées [fMRI de Motif d'Information \(Pattern information fMRI \(pi-fMRI\)\)](#) par [Formisano and Kriegeskorte 2012].

2.3.3 Connectivité effective

La connectivité effective **EC** est une notion plus précise de l'interaction entre aires cérébrales. Elle est définie comme l'influence qu'un système neuronal exerce sur un autre, directement ou indirectement [Friston 1994]. Au delà de la simple corrélation d'activité fonctionnelle entre des régions cérébrales, elle permet donc de tester le sens de circulation de l'information et de déterminer la hiérarchie d'influence et de dépendance pour des aires cérébrales connectées.

Conceptuellement, l'**EC** peut être dérivée directement de la **FC** en y adjoignant un modèle qui spécifie le lien causal entre les différentes populations neuronales [Guye et al. 2010; Horwitz 2003]. Les principales techniques permettant cette analyse sont la modélisation en équations structurelles (**Structural Equation Modeling (SEM)**) [McIntosh and Gonzalez-Lima 1994] et les modèles causaux dynamiques (**Dynamic Causal Modeling (DCM)**) [Friston et al. 2003].

2.4 Analyse des images en fMRI

Avant de procéder à toute analyse, il est nécessaire d'appliquer certains prétraitements aux images fonctionnelles. Ces prétraitements permettent de corriger certains artefacts présents dans les images de **fMRI** avant leur analyse statistique [Poldrack et al. 2011; Stroman 2016].

Le prétraitement s'effectue grâce à une série d'opérations regroupées dans des logiciels spécifiques comme par exemple **Statistical Parametric Mapping (SPM)**⁴ (Wellcome Institute, London, UK) ou **Functional MRI of the brain software Library (FSL)**⁵ (FMRIC, Oxford, UK).

Par la suite, nous présentons les différentes étapes de prétraitements appliqués à nos images fonctionnelles.

2.4.1 Correction du décalage temporel - Slice Timing

Les deux modes d'acquisition des images en **fMRI**, séquentiel et entrelacé, ne permettent pas d'acquérir toute les coupes d'un volume simultanément. Un volume

4. <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/spm12/>

5. <https://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/>

total est acquis suivant un TR s'étendant, en général, de quelques millisecondes à plusieurs secondes. Un décalage temporel entre les coupes est donc présent, et en fonction de la position de la coupe au sein du volume et du nombre des coupes. Par conséquent, ce problème peut provoquer un décalage entre la réponse hémodynamique mesurée entre les différentes coupes, compromettant la fiabilité des résultats statistiques au niveau de la détection des activations [Figure 2.12].

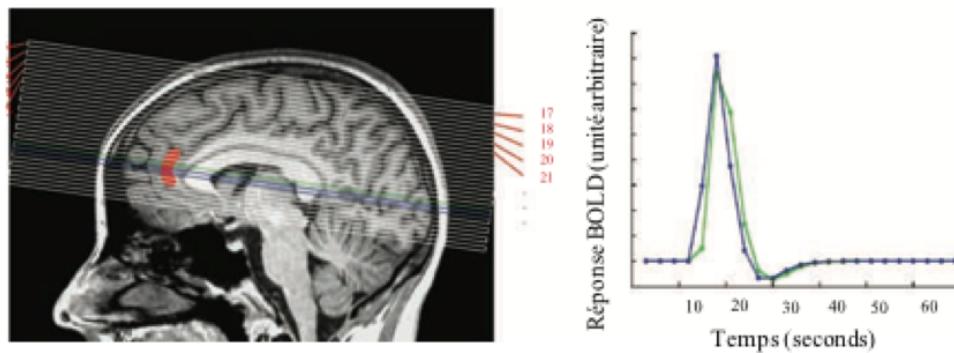


Fig. 2.12 Illustration du décalage temporel inter-coupe durant l'acquisition entrelacée d'un volume cérébral en *fMRI*. Un décalage entre la réponse hémodynamique mesurée entre deux coupes.

L'impact de ce décalage est d'autant plus important pour un TR long et des acquisitions non entrelacées.

Afin de pallier ce décalage temporel, une solution consiste en une interpolation temporelle, pour ramener toutes les coupes à un instant commun, qui est l'instant d'acquisition d'une des coupes du volume (coupe de référence).

La coupe de référence est, en général, la coupe centrale dans le volume afin de réduire l'interpolation à un $TR/2$. Par la suite, nous pourrions considérer que toutes les coupes d'un volume ont été comme acquises au même instant [Calhoun et al. 2000].

Un autre modèle de décalage temporel a été proposé pour éviter de modifier les données avant l'analyse statistique. Il s'agit d'inclure un régresseur dans le modèle linéaire *GLM* dont le principe s'appuie sur les dérivées temporelles de la *HRF* [Sladky et al. 2011]. Généralement, cette méthode est utilisée pour un TR long (supérieur à 2 secondes) afin d'éliminer toutes les composantes de la variance artéfactuelles.

2.4.2 Correction du mouvement - Recalage

Le mouvement du sujet durant l'expérience est l'un des artéfacts non négligeable et inévitable étant donné un temps d'acquisition de plusieurs minutes. Un recalage rigide permet la correction en partie des artéfacts de mouvement. Il consiste d'abord en une estimation des six paramètres de translation (« right », « forward », « up », en *mm*) et de rotation (« pitch », « roll », « yaw », en *radian*) des volumes acquis pour le sujet par rapport à un volume de référence, (généralement le premier volume) [Figure 2.13]. Ensuite, une interpolation par rapport à l'estimation permet de recalibrer les volumes sur le volume de référence.

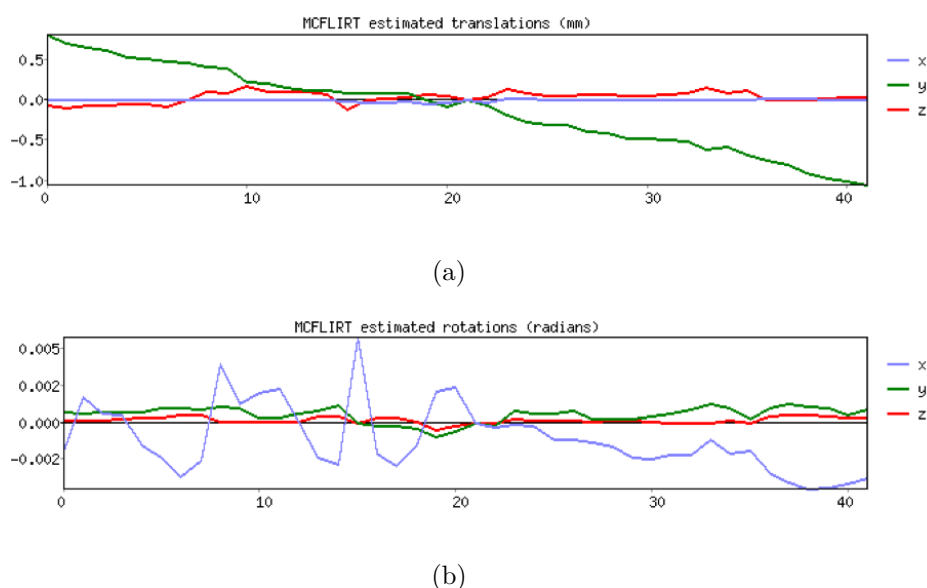


Fig. 2.13 Paramètres de mouvements estimés par un recalage rigide, ceci concernant la translation (a) et la rotation (b) de la tête d'un sujet durant l'acquisition [fMRI](#).

Enfin, notons qu'il existe une interdépendance entre les étapes de corrections de mouvement et de slice-timing et l'ordre dans lequel sont effectués ces deux prétraitements impacts la sensibilité des résultats.

Habituellement, le slice timing est appliqué avant la correction du mouvement lorsque les coupes sont acquises de manière entrelacée, de façon à ne pas ré-échantillonner des voxels d'une coupe vers une coupe adjacente acquise de façon éloignée dans le temps. À l'inverse, si l'acquisition a été réalisée en mode séquentiel, la correction du mouvement est appliquée en premier, de façon à ne pas interpoler temporellement des signaux provenant en réalité de régions éloignées du cerveau.

Pour cela, des travaux se sont intéressés au développement d'un recalage spatio-temporel effectuant conjointement les deux types de correction [Beckmann and Smith 2004].

2.4.3 Recalage anatomo-fonctionnel - Coregistration

En *fMRI*, cette étape est généralement réalisée pour aligner les images fonctionnelles entre elles sur l'image anatomique pour permettre de représenter les activations individuelles finales sur une images hautement résolue. On recale le plus souvent l'anatomie sur la moyenne des volumes fonctionnels lorsqu'on souhaite rester dans l'espace natif, sans perturber les données fonctionnelles.

Comme les modalités sont différentes la méthode de mesure de similarité utilisée se base généralement sur l'information mutuelle [Maes et al. 1997], étant donné que les images anatomiques et fonctionnelles sont souvent pondérées de façon différentes (pondération en T_1 pour l'anatomie et en T_2^* pour l'image fonctionnelle).

2.4.4 Normalisation spatiale - Normalize

Cette opération est cruciale pour l'analyse de groupe. En effet, deux sources de variabilité inter-individuelle sont à prendre en compte pour mener une étude de groupe : la variabilité anatomique (forme, taille du cerveau) et la variabilité fonctionnelle (localisation des régions activées lors de stimulation). La normalisation spatiale permet de placer toute les images dans un même espace de référence (référentiel ou template) dans le but de comparer les résultats de *fMRI* fonctionnelle obtenus pour différents sujets.

Plusieurs référentiels stéréotaxiques sont utilisés dans les études de neuro-imagerie : celui basé sur l'atlas de Talairach et Tournoux [Talairach and Tournoux 1988], et celui de l'Institut Neurologique de Montréal (Montreal Neurological Institute (MNI)), dont plusieurs versions ont été développées [Evans 1993; Mazziotta et al. 2001], et l'atlas Anatomical Automatic Labeling (AAL) [Tzourio-Mazoyer et al. 2002].

Ces deux premiers atlas diffèrent radicalement dans leur conception, le premier reposant sur l'étude post-mortem du cerveau d'un seul individu, le second étant construit par moyennage de *MRI* image pondérées en T_1 de dizaines de cerveaux (305 dans la première version [Evans 1993], puis 152 dans la version actuellement la plus utilisée).

Plusieurs types d'algorithmes peuvent être utilisés, tels que des algorithmes réalisant des transformations affines rigides [Friston et al. 1995] ou des approches non linéaires utilisant un champ de vecteurs représentant le champ de déformation d'énergie minimale à appliquer entre l'image de départ et le template [Ashburner et al. 1999].

Une fois la normalisation spatiale réalisée, les activations pourront être localisées dans l'espace commun et comparées entre différents sujets. On suppose alors qu'il existe une correspondance voxel à voxel chez tous les sujets, ce qui permet le calcul de statistique de groupe.

2.4.5 Lissage spatiale - Smoothing

Un problème inhérent à l'acquisition **fMRI** est que les voxels adjacents ne présentent pas de signaux indépendants les uns vis-à-vis des autres. De ce fait les signaux possèdent des corrélations spatiales dont il est difficile d'estimer. Afin d'imposer des caractéristiques de corrélation connues et maîtriser, les images fonctionnelles subissent un lissage spatial. Ce lissage consiste en convolution avec un filtre gaussien isotrope de largeur à mi-hauteur (**Full Width at Half Maximum (FWHM)**) généralement fixée à 2 ou 4 fois d'une taille des voxels. Il faut cependant adapter ce choix du noyau gaussien en fonction de l'étude menée [Friston et al. 2000].

Cette étape permet à la fois de minimiser les défauts résiduels de réalignement et de normalisation et d'augmenter le rapport signal sur bruit. En revanche la précision de la localisation des activations peut en être diminuée, notamment par extension.

Une étape de prétraitement supplémentaire, le filtrage, est nécessaire à l'étude de la **FC**.

2.4.6 Filtrage temporel

Les signaux **BOLD** au repos sont parasités par des signaux artéfactuels physiologiques à basse fréquence (mouvements respiratoires, pulsation cardiaques) [Biswal et al. 1995; De Luca et al. 2006; Lowe et al. 1998].

Il apparaît clairement que les fluctuations spontanées des aires cérébrales à l'état de repos présentent une corrélation dans la bande des basses fréquences [Damoiseaux et al. 2006; Fair et al. 2007; Fox et al. 2005; Mantini et al. 2007] [Tableau 2.1].

Références	Bande Passante
[Fair et al. 2007; Fox et al. 2005]	0.009 – 0.08 Hz
[Damoiseaux et al. 2006; Mantini et al. 2007]	0.01 – 0.1 Hz
[Beckmann et al. 2005]	0.002 – 0.01 Hz

Tab. 2.1 – Bandes fréquentielles utiles, observées dans la littérature du cerveau au repos (liste non exhaustive).

En effet, il a été montré que les fréquences situées au-dessus de 0.1 Hz ne contribuent pas aux spécificités de corrélation en signal **BOLD**. Cependant en raison de la basse résolution temporelle des acquisitions de **fMRI** (le **TR** est habituellement compris entre 2 à 3 secondes), des fluctuations physiologiques de haute fréquence peuvent se confondre avec les oscillations de basse fréquence du signal **BOLD** au repos.

Il s'agit donc de filtrer ce bruit sans pour autant enlever des fréquences porteuses d'information utile. Un filtrage temporel à 0.1 Hz des signaux temporels de tous les voxels permet d'enlever les composantes hautes fréquences des signaux qui ne sont pas utiles pour des mesures de connectivité.

Une fois ces prétraitements effectués, on obtient pour chaque voxel un signal temporel présentant des oscillations à des fréquences basses, typiquement 0.1 à 0.01 Hz (soit des périodes d'oscillation de 10 à 100 secondes).

Suite aux prétraitements, l'analyse des données de **fMRI** consiste en général en deux étapes principales : l'analyse des données au niveau du sujet « analyses de premier niveau », suivie d'une analyse dite « de second niveau », combinant les résultats d'analyse d'un groupe de sujets

2.5 Conclusion partielle

Dans ce chapitre, nous avons présenté les principes physiques d'acquisition des images en **fMRI** et expliqué l'origine du signal **BOLD**, telle qu'elle est comprise aujourd'hui. Par la suite, nous avons exposé les différentes mesures de la connectivité possible à travers de différentes modalités d'acquisitions de **MRI**. Nous avons également présenté les prétraitements appliqués aux données pour corriger des artefacts et/ou les rendre compatibles avec l'analyse statistique postérieure.

Chapitre 3

Analyse statistique en fMRI

La recherche des zones cérébrales activées en réponse à la présentation de stimuli donnés dans le paradigme expérimental revient à se poser la question suivante : peut-on identifier des voxels pour lesquels l'amplitude du niveau de la réponse **BOLD** change de manière significative, par rapport à une condition de contrôle ou à la ligne basale, lorsque le sujet est soumis à ces stimuli ? Et si oui, quels sont ces voxels ? Comment le signal **BOLD** est-il une mesure indirecte de l'activité neuronale ?

Afin de répondre à ces questions, une analyse statistique successive aux pré-traitements des données **fMRI** précédemment décrits est nécessaire pour évaluer la signification de ces changements correspondant aux différentes conditions (types de stimuli).

Plusieurs approches ont été proposées, parmi lesquelles le Modèle Linéaire Général **GLM**, qui est, de nos jours, le plus utilisé pour la détection de l'activité cérébrale en **fMRI**. Dans ce chapitre, nous présentons les approches fréquemment utilisées pour détecter les aires cérébrales activées en réponse à des stimulations.

3.1 Modèle Linéaire Général

Le **GLM** est un outil fondamental pour les analyses statistiques de données fonctionnelles. L'approche linéaire est apparue dans la littérature au travers de la méthode des cartes statistiques paramétriques [Boynton et al. 1996; Friston et al. 1994a,b; Goebel 2015]. Cette méthode est devenue une référence en analyse univariée de données fonctionnelles.

Elle consiste à modéliser les séries temporelles observées pour chaque voxel par une combinaison linéaire de fonctions explicatives, avec un terme d'erreur résiduelle.

Plus précisément, ce modèle est une régression linéaire multiple selon laquelle le signal **BOLD** $y_{j,t}$ est acquis au voxel j à l'instant t . Il est défini à travers trois types de signaux :

- le signal utile qu'on suppose être la somme des effets induits par les différentes conditions du paradigme expérimental M ;
- les dérives basses-fréquences dues aux phénomènes physiques (bruit thermique, etc.), physiologiques (repliement des fréquences respiratoires et cardiaques) et les effets induits par l'interaction entre les mouvements et le champ magnétique statique ;

- le bruit exprimant l'erreur de modélisation, que l'on suppose généralement gaussien et dépendant du voxel j .

$$y_{j,t} = X\beta_j + \epsilon_j = \sum_{r=1}^R x_t^r \beta_j^r + \epsilon_{j,t} \quad (3.1)$$

où $y_{j,t}$ est un vecteur de dimension N (le nombre de scan¹) représentant le signal **BOLD** prétraité au voxel j mesuré à l'instant t , avec $j = nTR, n \in \llbracket 1; N \rrbracket$.

Le signal utile, ainsi que les dérives basses-fréquences, sont représentés par $X\beta_j$, où X est une matrice de dimension $N \times R$ appelée la matrice de dessin, et β_j sont les coefficients de régression linéaire (vecteur de dimension R). Enfin ϵ_j représente l'erreur résiduelle [Figure 3.1].

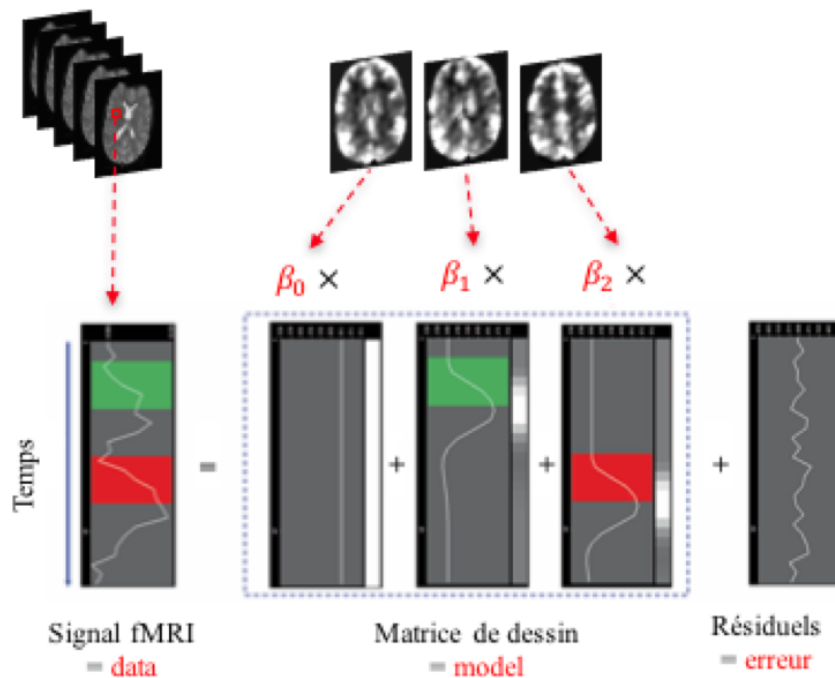


Fig. 3.1 Exemple de modélisation d'un décours temporel par un modèle linéaire général **GLM** à trois régresseurs.

La construction de la matrice de dessin X repose sur des hypothèses essentielles :

- linéarité de l'activation : lorsque la même stimulation est répétée plusieurs fois dans le temps, la réponse hémodynamique est la somme des réponses à chacune des stimulations.

1. Un scan est constitué de coupes, chacune divisée en voxel.

- ❑ invariance dans le temps : la relation d'entrée-sortie est indépendante du temps. Autrement-dit, un délai (ou retard) dans la stimulation entraîne le même retard dans la réponse.
- ❑ uniformité de la **HRF** entre les différentes zones cérébrales et les différents sujets.

Au sein de cette matrice X , les régresseurs les plus usités sont les suivants :

- ❑ les régresseurs stimulus-induits qui modélisent les composantes **BOLD** évoquées par un type de stimulation. Le nombre de ces régresseurs est égal au nombre de conditions M .
- ❑ les régresseurs de non intérêt supplémentaire ($R - M - 1$ régresseurs) représentant des composantes qui covarient avec le signal **BOLD**, et dont la prise en compte peut améliorer la modélisation, comme par exemple :
 - ➔ les régresseurs de mouvements, issus de la correction de mouvements qui permettent potentiellement de capturer des signaux corrélés aux mouvements n'ayant pas été correctement filtrés lors des prétraitements ;
 - ➔ les régresseurs dérives basses-fréquences qui modélisent les composantes de dérive du signal **BOLD** dues à l'aliasing des signaux cardiaques et respiratoires.

Chaque régresseur stimulus-induit $\{x^r\}_{r=1:M}$ représente la convolution de la **HRF** avec la réponse impulsionnelle du système [Figure 3.2].

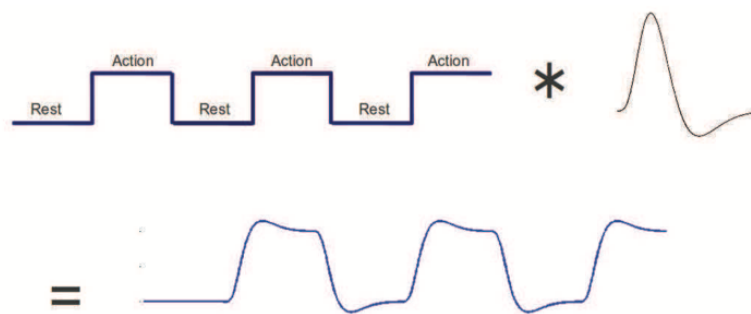


Fig. 3.2 Construction d'un régresseur par convolution du signal de stimulation avec la fonction de réponse hémodynamique canonique **HRF**.

Dans la formulation basique du modèle, les erreurs en un voxel donné j sont considérées comme indépendantes et identiquement distribuées suivant une loi gaussienne : $\epsilon_j N(0, \sigma_j^2 I_N)$, mais la variance de l'erreur varie spatialement.

Les différentes notations utilisées sont regroupées dans le tableau 3.1

	Notion	Définition
Variables	$y_{j,t}; t \in \llbracket 1; NTR \rrbracket$	Signal BOLD observé au voxel j à l'instant t
	$\beta_j = [\beta_j^2, \beta_j^2, \dots, \beta_j^R]$	Coefficient de régression du modèle
	$\epsilon_j = [\epsilon_{j,1}, \epsilon_{j,2}, \dots, \epsilon_{j,t}]$	Terme d'erreur résidus au voxel j
	$\sigma_j^2 \in R$	Variance du bruit au voxel j
Grandeurs et paramètres fixes	$m \in \llbracket 1; M \rrbracket$	Conditions expérimentales du paradigme
	N	Nombre de points temporels d'échantillonnage du signal BOLD
	R	Terme d'erreur résidus au voxel j
	$X = [X^1, X^2, \dots, X^R] \in R^{N \times R}$	Nombre de paramètres du modèle

Tab. 3.1 – Variables et paramètres utilisés dans la description du Glsglm, appliqués aux données de **fMRI**.

Estimation des paramètres du modèle

L'estimation des paramètres β_j se fait de manière classique par ajustement aux moindres carrés. Cela permet de minimiser l'erreur quadratique entre le signal $y_{j,t}$ mesuré à l'instant t et celui estimé $X\hat{\beta}_j$. L'estimation des paramètres β_j est donc réalisée indépendamment pour chaque voxel du cerveau (estimation massivement univariée). Soit $\hat{\beta}_j$ la valeur de β_j ajustée par la méthode des moindres carrés. L'expression de $\hat{\beta}_j$ s'écrit alors :

$$\hat{\beta}_j = (X^T X)^{-1} X^T y_j \quad (3.2)$$

L'estimateur par les moindres carrés ordinaires correspond au meilleur estimateur linéaire non biaisé, étant donné les trois hypothèses suivantes :

- les erreurs sont indépendantes et identiquement distribuées ;
- les régresseurs sont indépendants des erreurs, déterministes et connus ;
- aucun régresseur n'est une transformation linéaire des autres régresseurs.

L'estimation $\hat{\beta}_j$ du paramètre β_j suit donc une loi normale, centrée sur β_j et de matrice de covariance $\text{Var}[\hat{\beta}_j] = \sigma_j^2 (X^T X)^{-1} : \hat{\beta}_j N(\beta_j, \sigma_j^2 (X^T X)^{-1})$.

L'estimateur de la variance du bruit σ_j^2 au voxel j , est quant à elle estimée par :

$$\sigma_j^2 = \frac{(y_j - X\hat{\beta}_j)^T (y_j - X\hat{\beta}_j)}{N - R} \quad (3.3)$$

3.2 Cadre statistique

Le test statistique est la deuxième étape qui suit le **GLM**. Il permet de tester si les paramètres du modèle estimés sont statistiquement différents de zéro. Pour cela, un test d'hypothèse est défini, permettant de formuler une règle de décision pour statuer si la différence est significative ou si elle ne l'est pas [Huguier and Boëlle 2013].

3.2.1 Test d'hypothèse

Un test d'hypothèse est un test statistique qui permet d'associer une valeur à une prise de décision dans le but de quantifier la confiance en une hypothèse. Deux hypothèses peuvent être formulées dans un cadre statistique :

- l'hypothèse nulle H_0 exprime le plus souvent l'absence de différence entre deux éléments que l'on cherche à comparer. Les écarts observés sont uniquement dus au bruit.
- l'hypothèse de rejet H_1 qui représente l'hypothèse alternative à H_0 . Rejeter l'hypothèse nulle, c'est pouvoir conclure qu'il existe une différence significative entre les deux éléments.

Dans le cadre d'étude en **fMRI**, une fois les paramètres du modèle estimés, des tests statistiques permettent de comparer deux conditions (i.e., une tâche cognitive et l'état de repos) et déterminer les effets sur les voxels ayant été activés par rapport à d'autres. Nous pouvons par exemple vérifier si :

- ➔ La condition m entraîne une activité significative au voxel j , dans ce cas seul le paramètre β_j^m associé à cette condition m sera utilisé pour formuler H_0 , qui s'écrit :

$$H_0 : \beta_j^m = 0$$

Les voxels pour lesquels cette hypothèse nulle sera rejetée seront considérés comme « actifs » pour cette condition.

- ➔ Comparer l'activation induite par une condition m_1 à l'activation résultant d'une autre condition m_2 . Nous utilisons une combinaison linéaire des paramètres associés aux différentes conditions $\beta_j^{m_1}, \beta_j^{m_2}$: et l'hypothèse nulle s'écrit :

$$H_0 : \beta_j^{m_1} = \beta_j^{m_2} \quad (3.4)$$

Dans cette vérification, nous cherchons les voxels pour lesquels la condition induit une activation plus importante que la condition .

3.2.2 Tests statistiques

À la suite de l'estimation des coefficients de régression linéaire, il convient de choisir des tests statistiques en fonction de la nature et de la distribution des variables étudiées.

3.2.3 Test de Student

Ce test permet de tester si un contraste (i.e., une combinaison linéaire) des paramètres est significativement différent d'une valeur d , ceci à travers les deux hypothèses suivantes :

$$\begin{aligned} H_0 : c^T \beta_j &= d \\ H_0 : c^T \beta_j &\neq d \end{aligned} \tag{3.5}$$

où $c^T = [c_r; r = 1 : R]$ est un vecteur ligne déterminant les coefficients de la combinaison linéaire souhaitée avec $c_r \in \{-1, 0, 1\}$. Selon l'hypothèse nulle, le test Student est dit unilatéral ou bilatéral (voire 3.5).

Il est donc important de connaître la distribution de β_j . Comme nous avons présenté précédemment que l'estimateur de chaque paramètre β_j suit une loi normale, la combinaison linéaire de plusieurs paramètres $c^T \beta_j$ suit également une loi normale :

$$c^T \hat{\beta}_j \sim N(c^T \beta_j, c^T \sigma_j^2 (X^T X)^{-1} c)$$

Notons aussi que $\frac{(N-R)\sigma_j^2}{\sigma_j^2}$ s'exprime ainsi comme la somme des carrés de N variables aléatoires suivant une loi normale centrée réduite, d'où :

$$\frac{\hat{\sigma}_j^2}{c^T (N - R)}$$

(Loi du Khi-deux à $N - R$ degrés de liberté). En conséquence, nous pouvons utiliser le test statistique suivant qui suit la loi de Student à $N - R$ degrés de liberté :

$$T_j = \frac{c^T \hat{\beta}_j - c^T \beta_j}{\sqrt{c^T \hat{\sigma}_j^2 (X^T X)^{-1} c}} \tag{3.6}$$

Ce nombre de degrés de liberté permet de déterminer la forme de la fonction de densité de probabilité (**Probability Density Function (PDF)**) de Student.

Il est alors possible de déterminer la probabilité, sous l'hypothèse nulle, que la valeur

de la statistique T_j observée soit supérieure à un certain seuil T_α que l'on choisit. Ce seuil permet de contrôler le taux de faux positifs (False Positives (FP)), c'est-à-dire pour chaque voxel, la probabilité que le voxel soit considéré comme actif à la sortie du test, alors qu'il ne l'est pas en réalité. Cette probabilité est appelée P_{val} , et se calcule de la manière suivante :

$$P_{val} = P_{H_0}(T > T_{obs}) \quad (3.7)$$

En pratique, le seuil T_α est associé à un risque d'erreur de première espèce α (généralement 0.05). Il permet de contrôler le taux de FP. Il permet de contrôler le taux de α . On le définit de la manière suivante :

$$\alpha = P_{H_0}(T > T_\alpha) \quad (3.8)$$

Les voxels considérés comme actifs sont ceux dont la valeur de T est supérieure à T_α , ou, de manière équivalente, ceux dont la P_{val} est inférieure à α [Figure 3.3] [Poline et al. 2007].

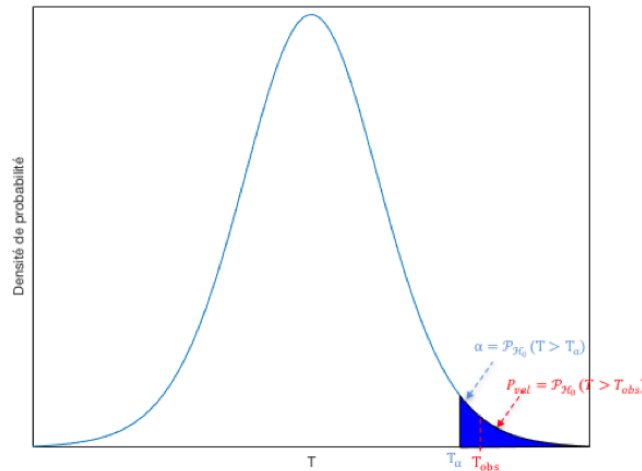


Fig. 3.3 Représentation schématique du lien entre la valeur de T calculée et T_{obs} observée à laquelle on associe une P_{val} . α représente l'erreur de première espèce qui définit la région de rejet (en bleu) de l'hypothèse nulle H_0 . Ici $T_{obs} > T_\alpha$ (de manière équivalente $P_{val} < \alpha$) l'hypothèse nulle est donc rejetée.

Cependant, le test de Student ne détermine que l'effet d'une seule combinaison linéaire. Pour tester l'influence des régresseurs associés aux dérivées et ainsi expliquer les variations du signal BOLD, on peut utiliser un test de Fisher (test-F). Ce test est utilisé lorsqu'on veut par exemple identifier les régions cérébrales « activées » par au moins l'une des conditions expérimentales, ou l'un des régresseurs définis. L'hypothèse

nulle correspondante est alors :

$$H_0 : \beta_j^{m_1} = \beta_j^{m_2} = \beta_j^{m=M} \quad (3.9)$$

Dans le cas où le paradigme comprend M conditions, avec un régresseur défini par condition.

3.2.4 Règle de décision

En pratique, au niveau du cerveau, plusieurs milliers de tests statistiques sont effectués simultanément et le problème des comparaisons multiples ([Multiple Comparisons Problem \(MCP\)](#)) apparaît alors. Ce problème induit par l'accumulation des risques d'erreur sur le cerveau entier vaut αJ , J désignant le nombre choisi de voxels du cerveau ($J \approx 10^4$).

Le risque d'erreur que nous sommes prêts à accepter devient le taux d'erreur lié à la famille ([Family Wise Error Rate \(FWER\)](#)). **FWER** est donc la probabilité que cette famille de valeurs (associés aux voxels) soit apparue par chance. Parmi ces voxels, il en est un certain nombre qui sont considérés comme « activés » à la suite du test statistique, alors qu'ils ne le sont pas en réalité **FP**. Inversement, des voxels considérés comme non activités alors qu'ils le sont en réalité sont des ([False Negatives \(FN\)](#)). Ce cas correspond à la probabilité β d'avoir un **FN**.

Suite à un test statistique, quatre cas de figure sont possibles et détaillés dans le [Tableau 3.3](#) :

		Vérité	
		H_0	H_1
Décision	Accepter H_0	$1 - \alpha$ (VN)	β (FN)
	Rejeter H_0	α (FP)	$1 - \beta$ (VP)

Tab. 3.3 – Les résultats possibles lors de la décision : probabilité d'accepter ou de rejeter l'hypothèse nulle H_0 exprimée par l'erreur de première espèce α et de deuxième espèce β . Les probabilités sont associées aux types de détections VN, VP, FP, FN correspondant respectivement aux taux de Vrais Négatifs, Vrais Positifs, Faux Positifs et Faux Négatifs.

Il existe différents types de corrections parmi lesquelles la correction de Bonferroni

qui permet de contrôler le **FWER**.

Dans cette approche le risque d'erreur est fixé à α/J en supposant l'indépendance à travers les voxels [Abdi 2007; Holmes 1994].

Or, l'application du lissage spatial lors des prétraitements impose une corrélation spatiale aux données. Le nombre effectif de tests indépendants est donc moindre que le nombre de voxels. Cette approche est très conservatrice, c'est-à-dire qu'elle ne permet de rejeter que très rarement l'hypothèse nulle.

Une solution est apportée par la théorie du champ de hasard (**Random Field Theory (RFT)**) [Worsley 1994; Worsley et al. 1992].

Cette théorie se fonde sur les cartes statistiques lissées qui peuvent être représentées par un champ aléatoire gaussien continu et stationnaire. La **RFT** utilise les résultats donnés par la caractéristique d'Euler (**Euler Characteristic (EC)**) pour une carte statistique lissée à laquelle on a appliqué un seuil.

Outre un lissage spatial important, un certain nombre de conditions doivent être remplies pour valider l'utilisation de la **RFT** [Nichols and Hayasaka 2003] : le **GLM** doit notamment être correctement spécifié, de manière à ce que les erreurs soient effectivement gaussiennes. De plus, la correction **RFT** doit s'effectuer pour des seuils statistiques T_α élevés, ce qui limite la puissance de la méthode.

D'autres méthodes de corrections pour les comparaisons multiples, telles que la correction par (**Fasle Discovery Rate (FDR)**). Cette méthode contrôle la proportion de **FP** parmi les voxels déclarés positifs (au lieu de l'erreur sur la famille et la probabilité d'avoir un **FP** dans tout le volume) [Nichols and Hayasaka 2003].

Des améliorations peuvent être apportées au **GLM**, en ajoutant généralement à la matrice de dessin X des régresseurs modélisant différents facteurs de perturbation du signal **BOLD**, notamment plusieurs facteurs physiologiques tels que la respiration, le rythme cardiaque ou encore les mouvements des yeux, qui induisent une dérive basse fréquence dans le signal mesuré [Monti 2011].

3.3 Analyse multivariée classique

Les analyses univariées ne tiennent compte ni de la nature multivariée du signal **BOLD**, ni du fait qu'une grande partie des données n'est pas utilisée. Les analyses emblématiques de cette mouvance sont les analyses en composantes principales **PCA** et les analyses en composantes indépendantes **ICA**.

L'idée générale de ces deux approches consiste à estimer un jeu de signaux dits sources,

ayant donné naissance à un ensemble de signaux mesurés. En effet on suppose que les observations que l'on a à traiter ne sont en fait que des superpositions de processus sous-jacents qui sont mélangés pour former les données observées.

3.3.1 Analyse en composantes principales

La méthode **PCA** est basée sur la décomposition en valeurs singulières (**Singular Value Decomposition (SVD)**), qui vise à créer un nouvel espace de données de dimension plus faible que celle du jeu de données originelles. Ces nouvelles données sont nommées « composantes principales ». Elles sont déterminées de manière à expliquer le maximum de la variance des données de départ.

Un centrage des données V est au préalable effectué de manière à ce que la somme de chaque colonne soit nulle. On a alors :

$$V = U\Sigma W^T \quad (3.10)$$

où V est une matrice de taille $M \times N$ qui représente les données **fMRI** (M correspond au nombre de voxels et N au nombre d'échantillons du signal **fMRI**), U et W sont des matrices orthonormales de taille $M \times M$ et $N \times N$ respectivement, et Σ est une matrice diagonale de même taille que V . Chaque vecteur colonne de V représente un parcours temporel ($V = [V_1, V_2, \dots, V_m]$) alors que chaque colonne de ($U = [U_1, U_2, \dots, U_n]$) représente une image. A chaque couple ou effet $\{U_i, V_i\}_{i \in \{(N, M)\}}$ est associée la valeur propre $\lambda_i = \Sigma(i, j)$ correspondant à la contribution de l'effet à la variance des données. Une fois les données réduites, ces dernières sont directement laissées à l'interprétation du spécialiste.

Chaque vecteur colonne de U représente une image qui peut être mise en rapport avec la **FC** [Friston et al. 1994b] lorsque les signaux de régions cérébrales distinctes se montrent corrélés dans le temps.

3.3.2 Analyse en composantes indépendantes

L'analyse en composantes indépendantes **ICA** tire son origine des méthodes dites de Séparation Aveugle de Sources (**Blind Source Separation (BSS)**) apparues en traitement du signal dans les années 80 [Comon 1994] et qui permet d'extraire, à partir d'un ensemble d'observations contenant un mélange de différents signaux, des sources reflétant des informations, i.e. sans connaissance sur le mélange ni sur les sources.

Au contraire de la **PCA**, pour laquelle les composantes sont orthogonales, l'**ICA**,

appliquée aux données **fMRI**, permet d'identifier des composantes indépendantes sans contraintes, en mettant l'accent sur l'aspect spatial ou temporel des données [Bordier et al. 2009; Calhoun et al. 2001; McKeown et al. 1997, 2003].

En pratique, l'ICA spatiale est préférée à l'ICA temporelle car le nombre de voxels d'un volume est beaucoup plus important que le nombre de volumes acquis dans le temps, rendant ainsi l'estimation de l'indépendance plus robuste.

L'application de l'ICA en **fMRI** se fait, en pratique, en considérant le mélange entre les sources comme linéaire. L'objectif est alors d'estimer K images indépendantes ou K sources $K < N$, chaque image **fMRI** pouvant alors être décrite comme une combinaison linéaire des K sources à laquelle se rajoute un terme d'erreur, tel que :

$$V^T = M.S + e \quad (3.11)$$

où M , S et e sont des matrices de taille $N \times K$, $K \times M$ et $N \times M$ respectivement. Il s'agit ici d'estimer la matrice de séparation des sources W telle que $W = M^{-1}$ en même temps que le nombre k de ces sources, tel que :

$$S = W(V^T - e) \quad (3.12)$$

Différents critères d'indépendance ont été testés et comparés pour l'estimation de la matrice S et W [Esposito et al. 2002]. Une fois la séparation réalisée entre les K différentes sources et le bruit, on dispose de K cartes de composantes. Chacune de ces cartes constituant la matrice S correspond schématiquement à un effet présent dans les données. Un effet peut être relié à une composante de bruit (mouvement, bruits physiologiques) ou à un réseau de connectivité fonctionnelle.

3.4 Les méthodes d'analyse de groupe

Jusqu'à présent, nous avons essentiellement présenté l'étape de production d'images de l'activité cérébrale d'un sujet au cours d'une stimulation donnée. Cette étape d'analyse statistique est dite d'analyse intra-sujet ou de 1^{er} niveau.

Cependant, en pratique, la question en neurosciences est posée au niveau d'une population. Ainsi, les études de neuroscience procèdent classiquement à des analyses dites de « 2nd niveau », réalisées sur l'ensemble des sujets. L'analyse de groupe permet de construire à partir des séries temporelles d'images **fMRI** acquises pour plusieurs sujets, une carte d'activation du groupe.

Nous avons évoqué au paragraphe 2.4.3 que les images des différents sujets étaient

prétraitées et normalisées vers un template, afin que les régions homologues se recouvrent d'un cerveau à un autre. Par la suite, différentes approches statistiques sont utilisées pour analyser ces données fonctionnelles normalisées au niveau d'un groupe de sujets.

3.4.1 Analyse par effets fixes

L'analyse de groupe par effets fixes (**Fixed Effects (FFX)**) consiste à traiter les données provenant de différents sujets comme une variable fixe.

Les séries temporelles sont concaténées les unes à la suite des autres sans prendre en compte la variance inter-sujet (σ_B^2), due aux différentes sources (i.e. variabilité morphologique, fonctionnelle, structurelle, etc.). Autrement dit, elle ne prend pas en compte la variance intra-sujet (σ_w^2) qui fait référence par exemple aux différences de tous ordres observables entre deux hémisphères d'un même sujet [Toga and Thompson 2003], à l'acquisition d'un volume à l'autre, à des motifs physiologiques et cognitifs, etc.

En concaténant les données provenant de sujets du groupe étudié, le **GLM** s'écrit de la manière suivante :

$$\begin{pmatrix} y_1 \\ y_2 \\ \vdots \\ y_n \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} X_1 & \cdots & 0 \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ 0 & \cdots & X_n \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \beta_1 \\ \beta_2 \\ \vdots \\ \beta_n \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} \epsilon_1 \\ \epsilon_2 \\ \vdots \\ \epsilon_n \end{pmatrix} \quad (3.13)$$

Avec ce modèle, les paramètres $\hat{\beta}_i$ estimés pour le sujet sont les mêmes que ceux de l'analyse intra-sujet introduit au paragraphe 3.1. Ce type d'analyse peut donc être considéré comme une extension de l'analyse intra-sujet à l'analyse de groupe, où la variance du bruit est considérée constante à travers les sujets.

En définissant un contraste englobant l'ensemble des sujets, nous pouvons tester s'il existe un effet de groupe apparaissant en réponse à une condition donnée. L'hypothèse nulle \mathcal{H}_0 se formule alors : « tous les sujets du groupe sont inactifs ».

En pratique, l'analyse renseigne sur les régions qui sont activées « en moyenne » dans le groupe de sujets et peut donner des résultats significatifs dans une région dès lors qu'un sujet présente des activations importantes de cette région, même si les autres sujets n'en présentent pas.

L'inconvénient majeur de cette approche est que les résultats de l'analyse statistique ne peuvent être généralisés à l'ensemble de la population.

3.4.2 Analyse par effets aléatoires

Au cours de l'analyse par (**Random Effects (RFX)**) les données du sujet sont considérées comme une variable aléatoire [Laird and Ware 1982]. Cette analyse est réalisée à partir des effets individuels estimés lors de l'analyse de premier niveau, et prend donc en compte la variabilité inter-sujet, (σ_B^2).

Les effets $\hat{\beta}_i$ estimés au premier niveau sont donc considérés comme étant les vrais effets au second niveau : $\hat{\beta}_i = \beta_i$. Le modèle s'écrit donc de la manière suivante :

$$\beta_i = V_i \beta_G + \eta_i \quad (3.14)$$

où β_i correspond à l'ensemble des paramètres associées au sujet i , V_i est une matrice de groupe composée de régresseurs constants égaux à 1 par sujet et η_i présente l'erreur pour le sujet.

Dans le logiciel **SPM**, la variabilité σ_w^2 intra-sujet est considérée très petite par rapport à la variabilité inter-individus σ_B^2 , ainsi, le paramètre d'effet estimé β_G correspond simplement à l'effet moyen sur la population [Figure 3.4].

En pratique, on cherche alors à tester l'hypothèse nulle suivante :

$$\mathcal{H}_l : \beta_G = 0$$

On effectue en général un test T ou F , comme au premier niveau, ce qui revient à supposer que les effets estimés $\hat{\beta}_i$ sont distribués identiquement et normalement au sein de la population d'intérêt.

Dans le cas d'un test T , la statistique de Student est calculée de la manière suivante, en chaque voxel j :

$$T_j = \frac{\sqrt{n(n-1)}\hat{\beta}_j}{\sqrt{\sum_{i=1}^n (\hat{\beta}_{j,i} - \hat{\beta}_j)^2}} \quad (3.15)$$

où $\hat{\beta}_j$ est la moyenne empirique de l'effet à travers les sujets :

$$\hat{\beta}_j = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \hat{\beta}_{j,i} \quad (3.16)$$

Cette statistique suit une distribution de Student à $n - 1$ degré de liberté.

On peut alors calculer une P_{val} associée, utilisée ensuite pour fixer le seuil de la carte statique et identifier les voxels considérés comme activés, de la même manière que lors de l'analyse intra-sujet.

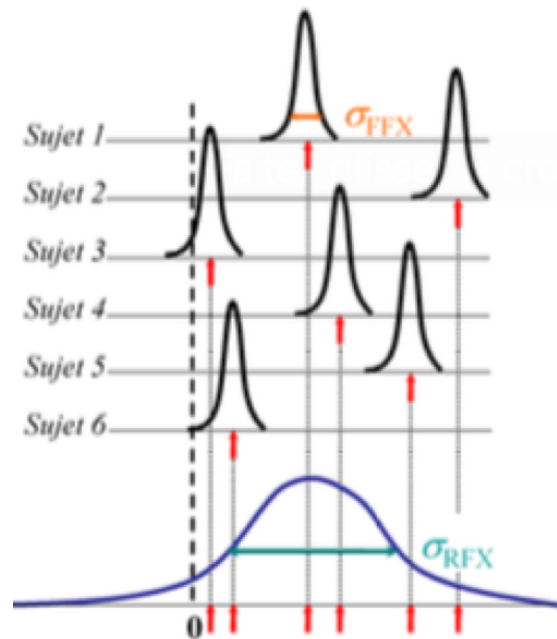


Fig. 3.4 Comparaison entre l'analyse à effets fixes **FFX** et l'analyse à effets aléatoires **RFX** : pour le modèle **FFX** la distribution de l'effet estimé de chaque sujet, mais pour le modèle **RFX** la distribution de l'effet moyen de la population. volume cérébral en **fMRI**. Un décalage existe entre la réponse hémodynamique mesurée entre deux coupes.

L'analyse **RFX** permet donc, en théorie, d'inférer des conclusions généralisables à l'ensemble de la population dont est extrait le groupe de sujets, au contraire des analyses à **FFX**. Autrement dit, elle renseigne sur les régions activées de la même manière chez tous les sujets.

L'inconvénient de l'analyse **RFX** est sa sensibilité moindre par rapport à l'analyse à **FFX**. En effet, le nombre de degré de liberté associée est très faible. C'est le prix à payer pour prendre en compte la variabilité inter-sujets qui est beaucoup plus grande que la variabilité intra-sujet [Pettersson et al. 1999].

3.4.3 Analyse par l'effet mixte

L'effet mixte (**Mixed Effects (MFX)**) est un modèle hiérarchique à deux niveaux permettant de prendre en compte à la fois la variance intra-sujet (σ_W^2) et la variance inter-sujet (σ_B^2), [Friston et al. 2002a; Mériaux 2007; Poldrack et al. 2011; Woolrich

et al. 2004]. Ce modèle à deux niveaux s'écrit de la manière suivante, en un voxel donné :

$$\begin{cases} y_i = X_i\beta_j + \epsilon_i \\ \beta_j = V_i\beta_G + \eta_i \end{cases} \quad (3.17)$$

Le premier niveau hiérarchique de l'équation (3.17) correspond au GLM intra-sujet appliqué au sujet i introduit au paragraphe 3.1, tandis que le second niveau modélise un effet au niveau de la population comme la somme pondérée des effets des différents sujets regroupés dans le vecteur β_G .

En effet l'analyse de second niveau ne se base sur aucune autre information que les paramètres estimés au premier niveau [Figure 3.5].

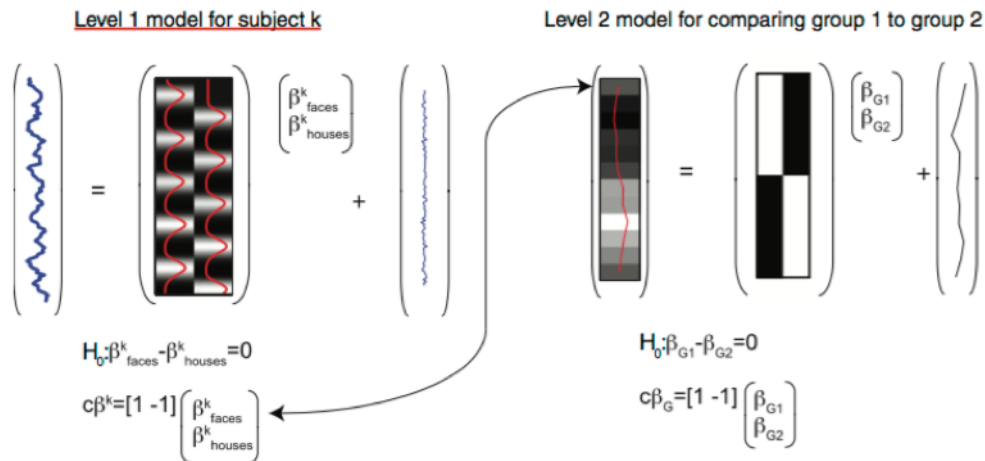


Fig. 3.5 Modèle hiérarchique à deux niveaux pour l'analyse de groupe [Pol-drack et al. 2011].

Le problème est d'estimer conjointement ces deux niveaux de hiérarchie. Des solutions approuvées ont été développées : estimation itérative alternée des deux niveaux hiérarchiques [Friston et al. 2002b], échantillonnage stochastique [Woolrich et al. 2004] ou par permutation [Thirion et al. 2007].

En revanche, si l'hypothèse gaussienne n'est pas réaliste au sein de la population, la distribution de Student normale ne demeure valide que dans la limite des grands échantillons (i.e., très grand nombre de sujets) et peut donc s'avérer inexacte dans le contrôle du taux de FP.

Le fait que la distribution d'échantillonnage puisse s'écarter de la normalité pose aussi une question de sensibilité puisque la statistique de Student peut s'avérer sous-optimale

dès lors que l'hypothèse de normalité n'est plus vérifiée.

Ce problème peut être contourné à l'aide de schémas de calibration non-paramétrique tels que celui fourni par les tests de permutations.

3.4.4 Analyse par permutation

Les tests de permutation sont des tests non-paramétriques ([Non-Parametric Combination \(NPC\)](#)) qui autorise une inférence exacte sous des hypothèses plus fiables, en l'occurrence la symétrie de la densité [PDF](#) autour de zéro.

Une permutation consiste à redistribuer aléatoirement aux individus les différentes valeurs de la variable d'intérêt [[Holmes 1994](#); [Mériaux 2007](#); [Nichols and Holmes 2002](#); [Winkler et al. 2014](#)]. On peut par exemple utiliser une permutation de signes des effets $\hat{\beta}_1, \hat{\beta}_2, \dots, \hat{\beta}_n$ estimés au niveau d'un groupe de sujets n comme l'illustre la Figure 3.6.

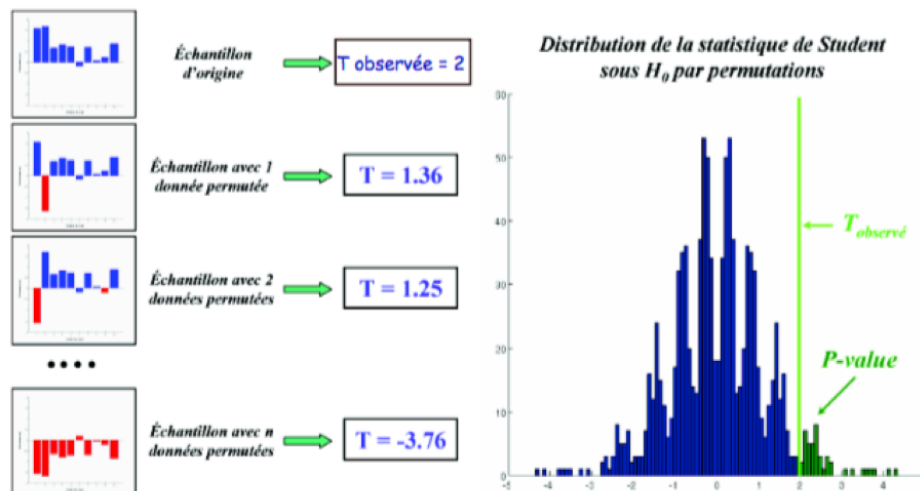


Fig. 3.6 Illustration d'une méthode de permutations pour estimer la distribution sous H_0 de la statistique de Student.

La méthode de permutation consiste à calculer les scores du test non paramétrique pour T permutations différentes. L'histogramme de tous les scores obtenus pour chaque permutation permet d'estimer la loi distribution sous H_0 .

À partir de cet histogramme, la P_{val} correspondante est calculée en positionnant la valeur de la statistique observée sur cet histogramme (première stratégie présentée dans le paragraphe 3.2.2).

La sensibilité de ce test est limitée par le nombre de permutations possibles. Pour avoir

une plus grande précision, il faut donc augmenter le nombre de permutations.

Un inconvénient majeur à cette méthode est le temps de calcul. En comparaison, un test paramétrique effectue une opération alors qu'un test non paramétrique effectue cette opération T fois. Dans cette thèse, nous avons effectué des tests non-paramétriques développés dans la toolbox ([Permutation Analysis of Linear Models \(PALM\)](#))² de FSL [[Winkler et al. 2014](#)].

3.5 Conclusion partielle

Dans ce chapitre nous avons montré les méthodes d'analyses les plus répandues en [fMRI](#) parmi lesquelles certaines s'intéressent à la détection des activités cérébrales induites par les différentes conditions (type de stimuli) présentes dans le paradigme expérimental. Nous avons également montré les différentes méthodes utilisées pour l'analyse de groupe.

2. <https://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/PALM>

Chapitre 4

Expériences et Résultats

4.1 Présentation générale de l'étude

Dans cette section, nous allons décrire le protocole général (i.e., population, déroulement de l'étude, évaluations cliniques et examens [MRI](#) et [fMRI](#)) suivi au cours de cette thèse.

4.1.1 Evaluation des populations étudiées

4.1.1.1 Patients

Au total, nous avons recruté 69 patients en dépression majeure, selon les critères du [DMS-V](#).

La sévérité des symptômes dépressifs a été évaluée grâce à une échelle de dépression de Hamilton ([Hamilton Depression Rating Scale \(HDRS-17\)](#)) [[Hamilton 1960](#)]. Les patients hospitalisés au service de Psychiatrie d'Adultes du CHU de Bicêtre ont été évalués avant l'introduction du traitement antidépresseur ([datation \(T0\)](#)), puis après trois mois de traitement antidépresseur ([datation \(T3\)](#)). Les évaluations psychiatriques et cliniques se sont déroulées au sein de ce service.

Les patients « [EDC](#) » n'étaient pas inclus s'ils présentaient une pathologie d'[Oto-Rhino-Laryngologie \(ORL\)](#); trouble de l'olfaction; ou encore s'ils souffraient d'une affection somatique susceptible d'affecter les capacités cognitives ou les structures cérébrales.

Chez le sujet sain, il est montré que la fonction olfactive peut être perturbée par l'inflammation et/ou l'obstruction des voies nasales (polype, sinusite, rhinite, etc.), laquelle empêche simplement les molécules odorantes d'atteindre la muqueuse olfactive. Il est ainsi montré le fumé du tabac entraîne une diminution des performances olfactives [[Frye et al. 1990](#)].

Un facteur à l'origine de la détérioration des fonctions olfactives chez le sujet sain est le vieillissement de l'individu. Le déclin des performances olfactives avec l'âge peut être non seulement associé à des altérations centrales, mais aussi à des processus dégénératifs de l'épithélium et de l'[OB](#) [[Kovács 2004](#); [Trojanowski et al. 1991](#); [Yousem et al. 1998](#)]. Il se traduit par une baisse des performances de détection et d'identification des odeurs [[Lehrner et al. 1999](#)]. Chez le sujet âgé, des modifications des patterns cérébraux d'activation sont observées [[Kareken et al. 2004](#); [Suzuki et al. 2001](#); [Yousem et al. 1998](#)]. Cela suggère que le vieillissement normal entraîne un fonctionnement perturbé des aires olfactives par rapport au sujet plus jeune. Ceci explique la limite d'âge de 65 ans qui a été fixée.

Les critères d'inclusion et d'exclusion sont présentés en détails dans l'annexe [B.1](#).

4.1.1.2 Sujets sains

Trente-huit volontaires sains appariées aux patients par l'âge, le sexe, le niveau d'éducation et la consommation de tabac ont été sélectionnés.

Les sujets sains (**Healthy Controls (HC)**) n'ont pas été sélectionnés dans l'étude s'ils présentaient un trouble psychiatrique sur l'axe *I* (actuel ou passé); des antécédents psychiatriques personnels; une contre-indication à la **MRI**; des antécédents de problèmes neurologiques ou médicaux pouvant affecter la cognition; un traitement actuel ou antérieur par antidépresseur; un traitement actuel par médicaments psychotropes susceptible de modifier l'activité cérébrale; ou encore un abus d'alcool ou de toxique (voir tableau **B.1**). Les **HC** sont recrutés par annonce publique, par le **Centre de Recherche Clinique (CRC)** du CHU de Bicêtre. Une indemnité de 100 *euros* leur sera versée à l'issue de l'étude.

4.1.2 Evaluation clinique

La caractérisation d'amélioration clinique observée après 3 mois de traitement antidépresseur a été déterminée à partir de l'échelle **HDRS-17**. Conformément à la littérature, un patient est jugé comme « répondeur » si le score obtenu à l'**HDRS-17** diminue d'au moins 50% sous traitement **T3**, et les taux de répondeurs attendus sont de 50% à **T3**. Lorsqu'aucune amélioration clinique n'est observée après ces 3 mois de traitement, le patient est jugé « non répondeur ».

4.1.3 Evaluation olfactive

Un test olfactif « Sniffin'Sticks » (Burghart, Wedel, Allemagne) a été effectué pour chaque participant à l'admission [**Hummel et al. 1997; Negoias et al. 2010**]. Ce test comporte 3 sous-tests : test de seuil de détection, de discrimination et d'identification d'odeurs. Ces tests sont habituellement constitués de 16 stylos odorant à différentes concentrations diluées en n-butanon 4% (taux de dilution 1 :2 dans l'eau distillée désionisée comme solvant).

La passation des tests est réalisée sous la responsabilité d'un médecin, dans une pièce calme et bien aérée afin d'éviter la présence d'odeurs rémanentes, et à distance de la consommation de tabac et de café (une heure minimum).

À chaque étape trois stylos d'une triplette, dont l'un contient du n-butanol à une certaine dilution tandis que les deux autres sont inodores, sont présentés à des intervalles de 30 secondes dans un ordre tiré au sort.

La première séquence correspond au test de détermination du seuil de détection

olfactif. Ce test est réalisé afin d'évaluer le seuil de perception des participants. Les triplets sont présentés à deux reprises successives au participant en concentration croissante afin de valider le seuil de perception des odeurs. Ce seuil est défini comme la moyenne des quatre derniers seuils détectés. Le résultat obtenu est compris entre zéro et 16. La valeur normale est > 6 pour l'homme, et > 6.5 pour la femme [Hummel et al. 2007].

La seconde séquence correspond au test de discrimination des odeurs. Lors de cette séquence, une consigne bien précise est donnée à chacun des participants, celle d'identifier le stylo qui se distingue des deux autres en termes d'odeur.

Pour finir, un test d'identification d'odeur est réalisé. Cette fois-ci, une procédure de choix forcé est utilisée entre quatre réponses, pour chacune des seize odeurs à partir d'une liste d'odeurs familières. Il faudra que le sujet sélectionne le terme décrivant le mieux l'odeur qui lui est proposée. L'intervalle entre chaque présentation est de 30 secondes. Selon le nombre de réponses correctes ou non, le résultat a une valeur qui varie entre zéro (aucune odeur reconnue) et 16 (toutes les odeurs ont été reconnues). La valeur ≥ 12 est considérée comme une identification correcte [Hummel et al. 2007].

4.2 Protocole d'acquisition

4.2.1 Evaluation en fMRI

Lors de l'évaluation en fMRI, différentes tâches (protocoles d'activation en fMRI) et acquisitions morphométriques (MRI anatomique haute résolution) ont été effectuées par l'ensemble des participants.

L'acquisition des images s'est fait au CHU de Bicêtre avec l'imageur (Philips Achieva 3 T), en utilisant deux antennes tête Head de 32 canaux et NV16. Les différentes acquisitions se sont déroulées dans l'ordre suivant :

Une fMRI :

La procédure d'acquisition a été faite en fonction des tâches olfactives. Les images fonctionnelles ont été réalisées grâce à des séquences EPI refocalisées en écho de gradient. Les paramètres d'acquisition ont été les suivants : matrice 128×28 pixels, champs de vue (Field Of View (FOV)) $256 \times 256 \times 28\text{mm}$, $TR/EchoTime(TE)$ 5 000 / 35 ms. 64 coupes axiales de 2 mm d'épaisseur seront acquises pour chaque TR, donnant une résolution spatiale de $2 \times 2 \times 2\text{mm}^3$ et 42 volumes en 4D pour chaque tâche olfactive.

Nous avons utilisé un paradigme expérimental de type « blocs » basé sur l’alternance régulière de périodes d’activation et de périodes de repos/contrôle (voir 2.2.3). L’ensemble du blocs activation/repos a été répété pendant 3.5 minutes [Figure 4.1].

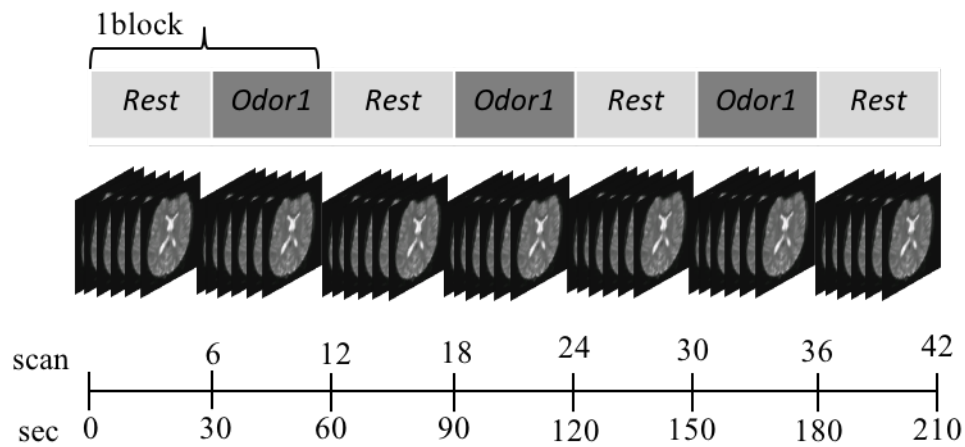


Fig. 4.1 Le nombre de scan et le cours de temps de la tâche olfactive.

La stimulation olfactive

Lors de l’évaluation en **fMRI**, les trois odeurs utilisées dans cette étude sont l’huile essentielle de menthe crépue (**Spearmint (M)**), de bois de santal (**Sandalwood (S)**) et de lie de vin blanche (**Wine (W)**), diluées à 20% dans l’alcool.

Ils possèdent, selon l’**Institut Supérieur International du Parfum et de la Cosmétique et de l’Aromatique (ISIPCA)** alimentaire des effets émotionnels différents :

- ❑ La menthe crépue : possède une odeur particulièrement agréable (**OP, ISIPCA**), qui rappelle notamment celle de certain chewing-gum à la chlorophylle. Elle est connue aussi par ses propriétés stimulantes et sa capacité d’améliorer l’état mental [Goel and Lao 2006].
- ❑ Le bois de santal : apporte une note d’exotisme, boisée, balsamique et douce (**ON, ISIPCA**). Elle est fréquemment utilisée comme base pour des produits tels l’encens, les parfums et les cosmétiques. Non seulement le bois de santal est bénéfique pour la clarté mentale, mais il contribue également à créer un sentiment de détente et de paix [Heuberger et al. 2006; Kyle 2006].
- ❑ Le lie de vin blanche : possède un caractère fruité ainsi que des facettes liquoreuses et butyriques (**OU, ISIPCA**)(CAS TSCA : 8016 – 21 – 5. INCI : Vitis vinifera oil) Les odeurs désagréables sont supposées avoir un impact négatif.

Trois flacons en verre brun de 60ml contenant l'odorant **OP**, l'odorant **ON** et l'odorant **OP** ont munis d'un bouchon permettant d'éviter la contamination, le séchage ou l'évaporation de l'odeur. Chaque stimulus était diffusé par une touche de parfumeur (mouillette) de papier.

Durant l'acquisition en **fMRI**, nous avons remué la mouillette imprégnée du produit devant le nez du sujet trois fois de 30 secondes, espacée d'un temps de repos de 30 secondes qui correspond à une respiration de l'air ambiant [Figure 4.1]. Au total, nous avons effectué trois acquisitions en **fMRI** pour les trois tâches respectivement **OP**, **ON** et **OU**.

Dans la mesure où la durée d'une séquence **BOLD** est de l'ordre de la minute, le stimulus odorant a été présenté de façon répétée pour assurer une intensité de signal suffisante. Après chaque séquence **BOLD**, il était demandé aux sujets s'ils ont perçu une odeur, et si, ou, si celle-ci était agréable, désagréable ou neutre.

Une **MRI** anatomique :

Une acquisition anatomique est réalisée en séquence pondérée $T1$ (superposable au volume cérébral d'acquisition en **fMRI**) et correspond à une **MRI** 3D de haute résolution spatiale ($1 \times 1 \times 1 \text{ mm}^3$ sur une matrice de 256×256) et 180 coupes de 1 mm sagittales.

4.2.2 Analyse des données

Les données de **fMRI** ont été prétraitées en utilisant le logiciel **FSL** (**FMRI Expert Analysis Tool** (**FEAT**)) version 5.0.9,¹.

Nous avons évoqué précédemment les différentes étapes de prétraitements appliqués aux données d'imagerie fonctionnelle et structurales (voir 2.4).

Le prétraitement de nos données fonctionnelles a d'abord consisté à réorienter les images fonctionnelles et anatomiques sur la commissure antérieure (**Anterior Commissure** (**AC**)). Il s'agit d'aligner les images sur une même origine afin d'améliorer les comparaisons de groupes. Pour cela, les images $T1$ de haute résolution sont utilisées afin de repérer au mieux les coordonnées de l'**AC**. des réorientations sur cette image puis sur les images **EPI** sont effectuées en rapportant les coordonnées [Figure 4.2].

Une extraction du tissu intracrânien d'image anatomique a été réalisée à l'aide de l'outil **Brain Extraction Tool** (**BET**) de **FSL** [Smith 2002].

1. <https://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/FEAT/>

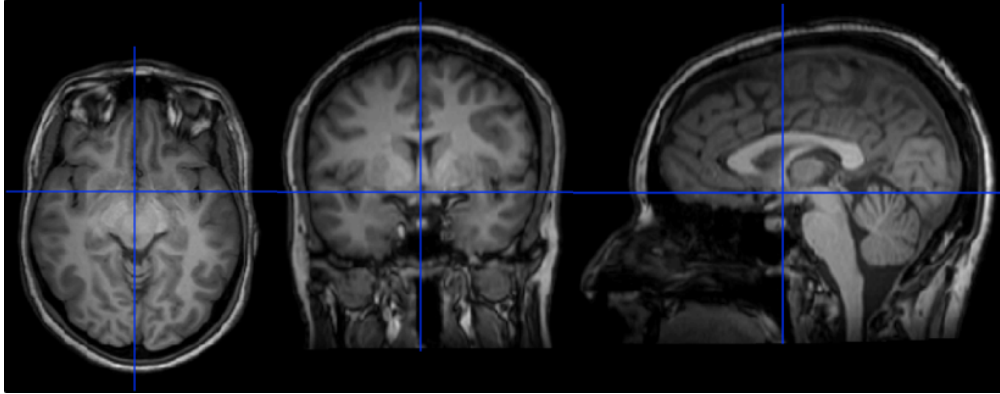


Fig. 4.2 Commissure antérieure AC sur un sujet. Coupes axiale, coronale et sagittale sont représentées de gauches à droite sur une image anatomique (T1).

Ensuite, les images fonctionnelles subissent une correction des mouvements (correction par rotation et translation) de la tête en utilisant [intra-modal motion correction tool \(MCFLIRT\)](#) [[Jenkinson et al. 2002](#)], des décalages temporels entre les coupes et puis un lissage gaussien spatial ($FWHM=8$). Une co-registation a également été réalisée pour aligner les images fonctionnelles par rapport aux images anatomiques.

Une dernière étape a consisté à effectuer une normalisation des images fonctionnelles et structurales afin de placer toutes les images dans un espace commun, l'espace [MNI](#).

Les prétraitements des données sont une phase critique du travail d'analyse des données de [fMRI](#). Si les images ne sont pas correctement prétraitées, le manque de sensibilité et de spécificité qui en résultent peut conduire à une analyse incorrecte des résultats [[Friston et al. 1994a](#); [Penny et al. 2011](#)].

Par conséquent, après l'étape de correction de mouvement, les images de [fMRI](#) ont été visualisées et les participants présentant de larges mouvements ont été retirés de l'étude. Il est important de souligner qu'actuellement il n'existe pas de méthode de prétraitement standard.

Suite à prétraitement, des analyses statistiques basées sur le modèle linéaire générale [GLM](#) (voir [3.1](#)) sont réalisées à l'aide [FFX](#). Chaque stimulation olfactive est modélisée comme un régresseur.

Nous avons défini 3 contrastes d'intérêt au niveau [fMRI](#) : contraste « [con_OP](#) », « [con_ON](#) » et « [con_OU](#) », afin d'observer les régions cérébrales impliquées dans les processus olfactifs. Ces trois contrastes ont été utilisés dans une analyse de 2^{ème} niveau.

4.3 Resultats

4.3.1 Caractéristiques des participants

Le tableau 4.1 décrit la population d'étude de notre échantillon de 38 EDC et 30 HC incluant les variables démographiques tels que le sexe, l'âge, la latéralité, le niveau d'éducation, etc.

Pour les deux populations, les participants n'ont pas été sélectionnés dans l'analyse de la tâche olfactive s'ils ne présentaient pas les critères d'inclusion. Ainsi, lors du prétraitement des données fonctionnelles, les participants présentant de larges mouvements de la tête ont été retirés de l'analyse (5 sujets déprimés).

Variables	EDC (n= 38)		HC (n=30)	
	Moyen	SD	Moyen	SD
Sexe, Femme, n (%)	68.42	-	70.00	-
Age à l'aquisition fMRI	34.90	12.99	35.67	12.79
Latéralité, n (%)				
Ambidextre	5.26	-	3.33	-
Droitier	89.47	-	90.00	-
Gaucher	5.26	-	6.67	-
Niveau d'éducation, n (%)				
Primaire	5.26	-	0.00	-
Scolaire	28.95	-	30.00	-
Supérieur	65.79	-	70.00	-
Tabagisme, n (%)				
Nombre de paquets par année	12.41	-	5.88	-
Café				
Nombre de verre par jour	2.88	-	1.67	-
Alcool				
Nombre de verre par semaine	7.50	-	2.25	-
HRDS-17 à l'admission	26.50	5.62	1.67	2.48

Tab. 4.1 – Caractéristiques cliniques et démographiques des patients dépressifs EDC et des sujets sains HC inclus dans l'analyse de la tâche olfactive.

4.3.2 fMRI en tâche olfactive

Afin d'étudier les régions cérébrales impliquées dans les processus olfactifs chez des patients déprimés, nous avons construit trois hypothèses qui sont les suivantes :

- ❑ Évaluer les modulations d'activité cérébrale en fonction de la valence hédonique d'un odorat chez un groupe de sujet sain **HC**.
- ❑ Mettre en évidence les anomalies cérébrales fonctionnelles sous-tendant les déficits olfactifs et émotionnels chez un groupe de patient **EDC**.
- ❑ Évaluer d'une part les différences neurofonctionnelles entre **HC** et patient **EDC** à **T0** et d'autre part les modifications neurofonctionnelles entre les patients répondeurs et non répondeurs à un traitement antidépresseurs.

4.3.2.1 Caractérisation des régions cérébrales impliquées dans l'évolution hédonique d'un odorat

Afin d'observer les activations cérébrales dues à une stimulation olfactive associée au jugement hédonique (**OP**, **ON** et **OU**), un premier test de Student en **FFX** est réalisé sur les 30 **HC** inclus pour comparer chaque condition de stimulation olfactive à la condition de repos.

Toutes les activations sont exprimées pour un $Z_{score} > 2.3$: il s'agit d'une valeur standard correspondant à une $P_{val} < 0.05$ [Worsley 2001]. Les résultats de nos études concernent seulement les substances grises **GM**.

Au cours de l'expérience une multitude de régions cérébrales sont activées et sans rapport avec la stimulation olfactive. Ici, nous ne nous intéressons qu'aux régions cérébrales impliquées dans le traitement de l'information olfactive et des régions relatives (voir 1.4). Les trois contrastes, *con_OP*, *con_ON* et *con_OU*, étaient aussi importants quel que soit la valence des odeurs agréable, neutre ou désagréable.

Le tableau 4.2 recense les activations bilatérales des structures limbiques, telles que l'**AMYG**, l'**HIP** et le **Parahippocampal (PHIP)**. Tous ces aires cérébrales sont impliquées dans le traitement d'informations olfactives [Li et al. 2010; Seubert et al. 2012; Zald and Pardo 1997].

Nous observons qu'une stimulation olfactive agréable ou désagréable entraîne une activation au niveau de l'**OFC** ce qui n'est pas le cas pour une stimulation neutre. Cela est en accord avec le fait que la tâche consciente de jugement hédonique positive ou négative activerait spécifiquement l'**OFC** [Grabenhorst et al. 2007].

Plus l'intensité d'odorat est forte plus l'**AMYG**, le **PHIP** et le **THA** ont révélés des activations importantes. L'**AMYG** est activée de façon automatique et contribue à donner au message olfactif une dimension émotionnelle, par ses afférences directes avec l'entrée olfactive. Par ailleurs, le **PHIP** est intervenu dans des processus de mémoire olfactive [Herz 2004; Royet et al. 2003].

Nous n'avons aucune région qui n'a présenté une diminution de l'activation [Figure 4.3].

Région Cérébrale	con_OP	con_ON	con_OU
Amygdala	119.96	41.84	104.35
Anterior Cingulate	500.39	416.49	460.07
Anterior Prefrontal	143.13	117.46	52.17
Dorsolateral Prefrontal Cortex	87.82	48.75	29.19
Hippocampus	10.46	9.98	28.46
Hypothalamus	8.22	6.14	8.03
Insula	244.03	121.68	64.21
Mammillary Body	5.23	4.22	5.11
Medial prefrontal Cortex	44.10	12.28	30.28
Orbitofrontal Cortex	10.09	0.00	2.55
Parahippocampal Gyrus	404.35	221.10	442.92
Posterior Cingulate	0.00	1.54	5.11
Thalamus	104.26	18.81	62.75
Uncus	129.68	117.08	103.62

Tab. 4.2 – Nombre de voxels activés dans les régions d'intérêts en fonction du type de stimuli OP, ON et OU chez les sujets sains.

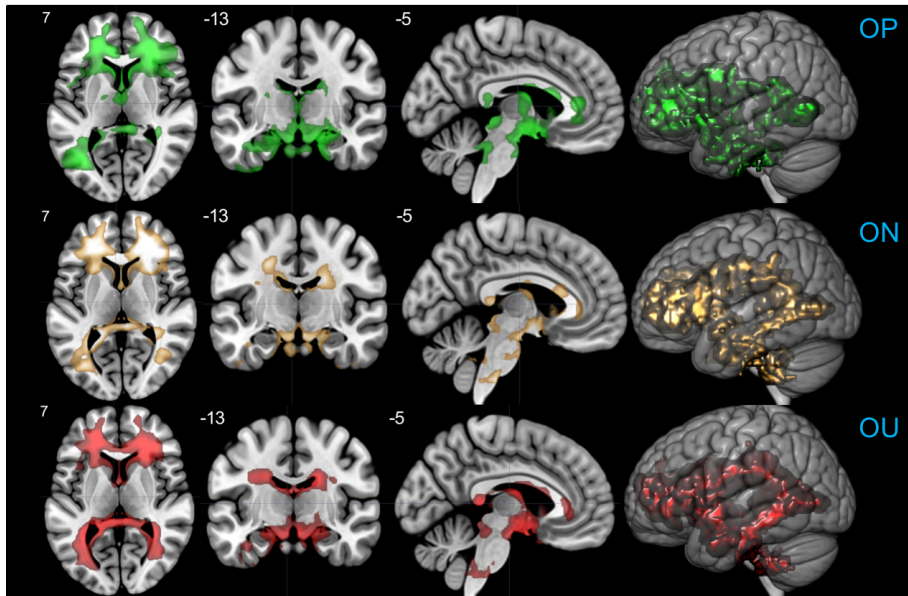


Fig. 4.3 Activation par les trois tâches olfactives OP, ON et OU respectivement. Le seuil statistique est de $P_{val} < 0.05$. Les zones activées sont représentées sur la surface d'un cerveau standard en 3D avec le logiciel MRICroGL et rapportées dans l'hémisphère gauche et droite.

Ce modèle permet de tester si un effet est significatif pour le groupe de sujets considéré, sans prendre en compte la variance intra-sujet σ_w^2 . Autrement dit, il ne prend en compte que la variabilité inter-sujet σ_B^2 . Cependant le résultat du test obtenu ne peut pas être généralisé à la population d'intérêt.

Par la suite, la variance intra-sujet σ_w^2 , qualifiée par une simple analyse de variance (ANalysis Of VAriance (ANOVA)) à mesures répétées avec les trois facteurs (OP, ON et OU), sous FSL-GLM², a été utilisée. Nous avons formulé six contrastes qui sont : OP>ON, OP>OU, ON>OU, OP<ON, OP<OU, ON<OU.

Trois contrastes seulement révèlent une différence significative entre les stimuli olfactifs : OP>OU, ON>OU et OP<OU. Le contraste (OP>OU) nous permet de mettre en évidence des régions cérébrales plus activées lors d'une stimulation agréable OP qu'une stimulation désagréable OU et similairement pour les autres contrastes.

Les régions qui ont été représentées sur le tableau 4.3 rapportent les structures cérébrales, la taille des clusters³, les Z_{score} et les coordonnées Talairach des régions dont l'activité neuronale est augmentée.

	Region	BA	Lat.	K	Z_score	Coordonnées Talairach		
						x	y	z
OP>OU								
	Superior Parietal Lobule	7	G	4947	4.04	-30	-52	66
	Inferior Parietal Lobule	40	G	1495	3.63	-66	-34	32
ON>OU								
	Superior Parietal Lobule		G	5179	3.95	-22	-54	68
	Posterior Lobe		D	1652	3.21	44	-66	-22
OP<ON								
	Parietal Lobe.Precuneus		D	2845	3.7	16	-60	68

Tab. 4.3 – Régions cérébrales, dont l'activité neuronale différente en fonction du contraste formulé chez un groupe de sujet sain HC. Les résultats ont été rapportées au moyen d'une ANOVA avec un seuil statistique $P_{val} < 0.05$. Abréviations : D. hémisphère droit, G. Hémisphère gauche, BA. Aires de Brodmann, Lat. Latéralisation et K taille de cluster en voxel.

Les activations dans le lobule pariétal inférieur IPL et supérieur (Superior Parietal Lobule (SPL)) sont observés par les deux contrastes OP>OU et ON>OU. Ces aires jouent un rôle important dans la régulation émotionnelle par réévaluation cognitive [Ochsner et al. 2012]. De plus, l'IPL semble également impliqué dans la mémoire de travail, lors de tâches verbales [Wager and Smith 2003], mais aussi lors de tâches olfactives.

2. <https://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/GLM>

3. Cluster : il s'agit de regroupements de voxels contigus.

Il est donc permis de penser que l'activation de cette zone n'est pas spécifique à une modalité sensorielle en particulier, et peut très bien être activée par une tâche olfactive.

En effet, l'étude de [Dade et al. 2001] montre effectivement que la partie inférieure du lobe pariétal IPL participe au maintien de l'information olfactive en mémoire. Il est ainsi permis de penser que les HC de notre étude ont potentiellement essayé de mémoriser la valence d'une odeur agréable et neutre plus qu'une odeur désagréable qui leur ont été présentées.

L'activation du lobe précuneus par le contraste OP>ON relève que les HC sont plus attentives à une odeur neutre qu'une odeur agréable. Le précuneus a été rapporté comme étant une région activée durant la récupération mnésique [Cabeza and St Jacques 2007]. Il est donc permis de conclure que les HC revigorent du souvenir afin de trouver l'odeur neutre qui n'était pas identifié par la plupart de nos participants.

Par la suite, nous avons identifié plusieurs régions cérébrales impliquées dans la fonction olfactive en particulier (voir le tableau 4.4).

	Region	BA	Lat.	Voxel	Coordonnées Talairach		
					x	y	z
OP>OU							
	Cingulate Gyrus	31	D	323	15	-42	46
ON>OU							
	Insula	13	D	212	45	-25	18
	Parahippocampal Gyrus	37	D	36	32	-47	-11

Tab. 4.4 – Régions cérébrales impliquées dans la fonction olfactive en particulier, dont l'activité neuronale diffère en fonction du contraste formulé chez un groupe de sujet sain. Les résultats ont été rapportés au moyen d'une ANOVA avec un seuil statistique $P_{val} < 0.05$. Abréviations : BA. Aires de Brodmann, Lat. Latéralisation, D. hémisphère droit.

L'activation cérébrale induite par une OP était dissimilaire à celle induite par une OU (contraste OP>OU). Il a révélé une activité plus importante dans le gyrus cingulaire (Cingulate Gyrus (CG)) droit. Cette région était stimulée uniquement lorsque l'odeur était agréable [Fulbright et al. 1998] ce qui est en accord avec notre résultat.

De plus l'activation de l'Insula (IN) et le PHIP par le contraste ON>OU est un résultat attendu puisque ces zones font partie du cortex olfactif secondaire. Le cortex insulaire IC est situé entre le cortex moteur et l'OFC. Sa partie antérieure (Anterior Insula (AI)) est directement connectée au PC et reçoit des informations du cortex olfactif

primaire via un relais thalamique [Price 1990].

L'IC est activé que ce soit sa partie antérieure AI ou postérieure (Posterior Insula (PI)) [Savic 2002; Zatorre et al. 1992]. L'IN est une région impliquée dans certains processus attentionnels et émotionnels [Eisenberger et al. 2003]. En revanche, elle traite préférentiellement les émotions aversives [Soudry et al. 2011]. Lors de stimulation olfactive, l'IN est activée quel que soit la valence hédonique, agréable, désagréable et neutre [Gottfried et al. 2002; Royet et al. 2003]. D'ailleurs, des activations bilatérales de cortex insulaire étaient observées pour des odeurs agréables, mais uniquement à droite pour des odeurs déplaisantes [Fulbright et al. 1998]. Le PHIP est une région impliquée dans la mémoire déclarative et l'émotion [Squire and Zola-Morgan 1991].

Nous observons que les HC de notre étude sont potentiellement plus attentifs à une odeur d'une valence agréable ou neutre qu'une odeur désagréable. Ce résultat permet de penser que les participants manipulent mentalement l'information olfactive neutre dans le but de le mémoriser. Bien entendu, cette hypothèse nécessite des études plus spécifiques pour être confirmée [Figure 4.4].

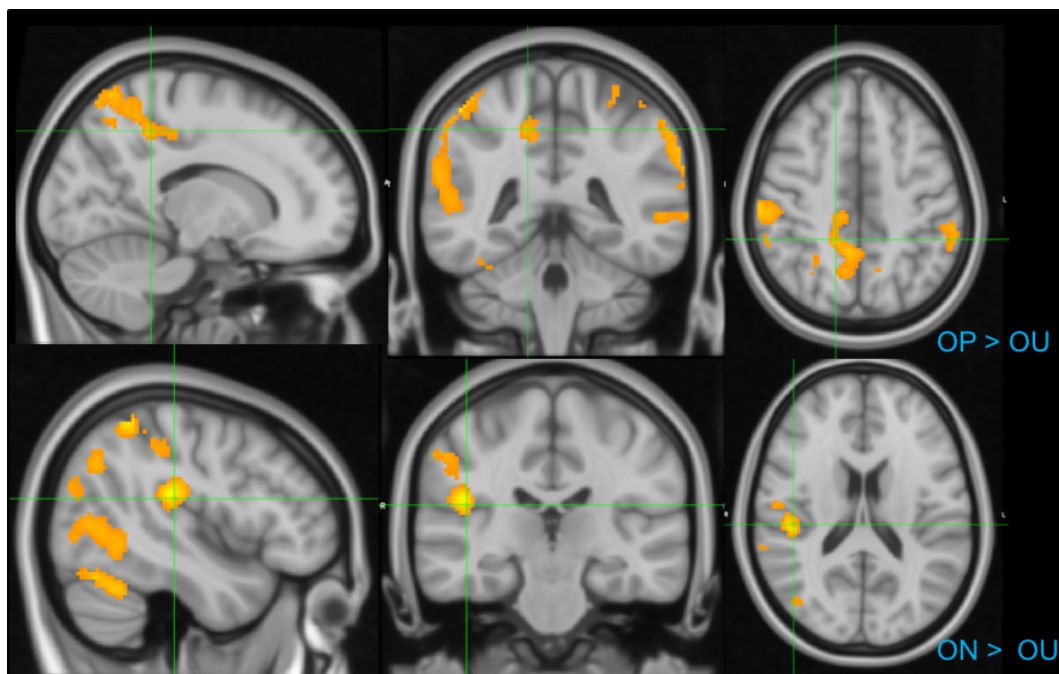


Fig. 4.4 L'activation dans le CG droite chez les HC par le contraste OP>OU ($x = 15, y = -42, z = 46$, coordonnées Talairach) et l'IN par le contraste ON>OU ($x = 45, y = -25, z = 18$, coordonnées Talairach).

4.3.2.2 Caractérisation des déficits olfactifs chez les patients dépressifs

Afin de répondre à notre deuxième hypothèse : il s'agit de mettre en évidence les anomalies cérébrales fonctionnelles sous-tendant les déficits olfactifs chez un groupe de patient dépressif **EDC**.

Nous avons effectué l'analyse par le test de Student sur les 38 **EDC** à **T0**. Le test relève d'activation dans les régions cérébrales impliquées dans le traitement d'informations olfactives, en particulier suite à une stimulation associée à une odeur agréable. Nos résultats ne révèlent aucune activation de l'**HIP** et le **PCC** quel que soit la valence hédonique de l'odeur (voir le tableau 4.5).

relève aucune anomalie fonctionnelle due à une stimulation olfactive associée au jugement hédonique d'une odeur (voir le tableau 4.5), sauf dans l'**HIP** et le **PCC**. L'**HIP** joue un rôle essentiel dans la mémorisation des odeurs [Kesner et al. 2002] et le **PCC** présente une interface entre les processus attentionnels et les processus émotionnels [Davis 1997].

height	Région Cérébrale	con_OP	con_ON	con_OU
	Amygdala	160.40	12.09	49.38
	Anterior Cingulate	553.96	836.19	848.24
	Anterior Prefrontal Cortex	333.98	408.02	333.99
	Dorsolateral Prefrontal Cortex	220.55	103.77	112.26
	Hippocampus	0.00	0.00	0.00
	Hypothalamus	6.87	7.05	6.52
	Insula	195.35	10.07	1.40
	Mammillary Body	5.16	0.00	1.86
	Medial prefrontal Cortex	107.70	35.26	14.91
	Orbitofrontal Cortex	32.08	44.33	25.15
	Parahippocampal Gyrus	380.38	74.55	136.02
	Posterior Cingulate	0.00	0.00	0.00
	Thalamus	36.66	4.03	4.66
	Uncus	164.99	161.19	93.16

Tab. 4.5 – Nombre de voxels activés dans les régions d'intérêts en fonction du type de stimuli **OP**, **ON** et **OU** chez un groupe de patients dépressifs avant l'introduction de traitement antidépresseur.

L'analyse de variance **ANOVA** donne deux contrastes significatifs $OP > OU$ et $ON > OU$ qui sont trouvés chez les sujets contrôles. Le tableau 4.6 représente les structures cérébrales activées chez des patients déprimés.

	Region	BA	Lat.	K	Z-value	Coordonnées Talairach		
						x	y	z
OP > OU	Frontal Lobe.Middle Frontal Gyrus	46	G	2163	4.01	-52	26	22
ON > OU	Frontal Lobe.Sub-Gyral		G	1813	3.9	-32	28	20

Tab. 4.6 – Régions cérébrales, dont l’activité neuronale augmente en fonction du type de stimuli olfactif. Les résultats ont été rapportés au moyen d’une ANOVA avec un seuil statistique $P_{val} < 0.05$. Abréviations : D. hémisphère droit, G. Hémisphère gauche, BA. Aires de Brodmann, Lat. Latéralisation et K taille de cluster en voxel.

Dans notre étude nous n’observons pas un anomalie neurofonctionnelle dans les régions des lobes frontaux (dlPFC, mPFC et OFC) gauches.

Le PFC est associé au jugement de la familiarité des odeurs [Plailly et al. 2005]. Il semble également que l’OFC gauche s’active davantage lors de stimulation olfactive à fortes valences hédoniques, qu’elles soient agréables ou désagréables [Zald and Pardo 2000], ce qui est cohérent avec nos résultats puisque la menthe utilisée dans notre étude a été jugée comme plaisante par les participants HC et EDC [Figure 4.5].

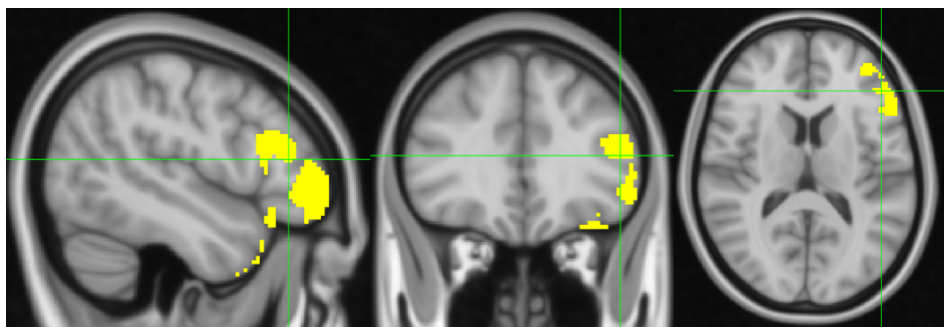


Fig. 4.5 L’activation dans cortex préfrontal PC gauche par le contraste $OP > OU$ chez un groupe d’EDC ($x = -52, y = 26, z = 22$, coordonnées Talairach).

Nous observons aussi qu’une odeur neutre ON met en évidence une activité plus importante au niveau d’ACC dans la phase dépressive. Cette région ne présente pas de différence en fonction de la valence d’odorat d’après [Bonfils et al. 1999].

4.3.2.3 Evaluation des différences neurofonctionnelles entre HC et EDC

Notre dernière hypothèse basée sur les activités cérébrales peut mieux discriminer entre les patients répondeurs et ceux non répondeurs à un traitement antidépresseur.

Notre étude porte sur deux groupes : un groupe de 30 patients répondeurs aux traitements contre 8 patients non-répondeurs aux traitements.

Un test paramétrique NPC a été réalisé par FSL-PALM, en utilisant 1000 permutations, avec correction de comparaison multiple FWER (voir 3.4.4).

Ce test nous permettra de combiner les données répétées sur nos sujets.

Etude 1 : HC Vs. Répondeurs EDC

Dans un premier temps, nous avons évalué la variance intra-groupe, où les trois odeurs sont en pool entre les deux groupes.

L'analyse révèle une différence significative entre les HC et les EDC répondeurs au traitement. Cette différence entre les deux groupes existe même après le traitement par l'antidépresseur [Figure 4.6].

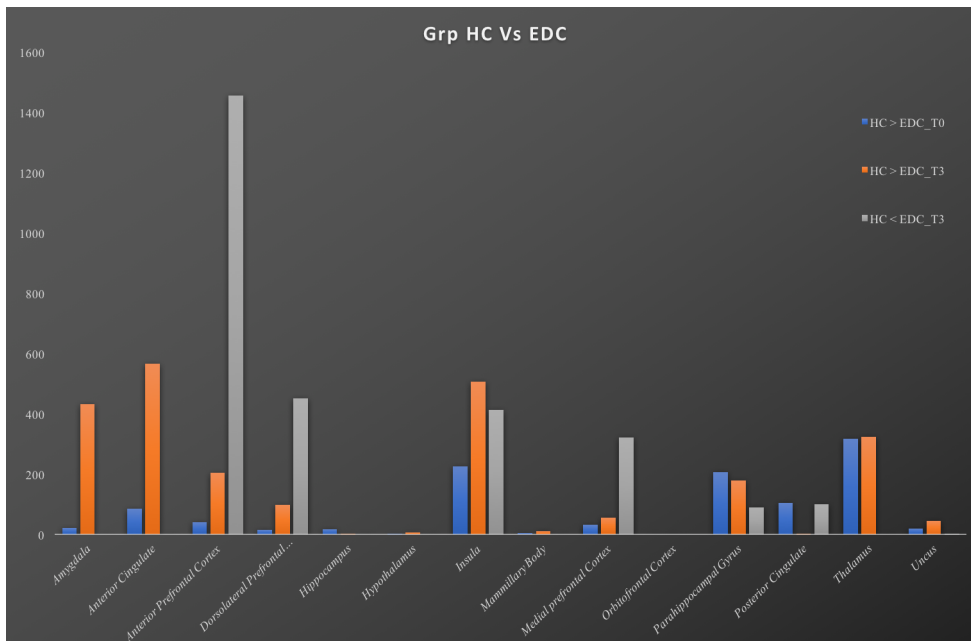


Fig. 4.6 Le nombre de voxels activés par les différents contrats d'intérêt entre les deux groupes, HC et EDC avant et sous 3 mois de traitement antidépresseur.

Nous observons que les patients dépressifs présentaient une amélioration d'activité

neuronale bilatérale dans les régions des lobes frontaux (dIPFC et MPFC) et unilatéral gauche dans les aires Anterior Prefrontal Cortex (APC) et OFC. De Plus, une activité bilatérale dans l'IN est observée après traitement. Cette région est impliquée dans la régulation des états émotionnels, la conscience de soi et de la prise de décision.

Ensuite, nous avons évalué les variances dues au type de tâche olfactive présentée au sujet lors de l'acquisition de fMRI. Nous avons formulé 24 contrastes qui testent l'effet de l'odeur dans un chaque groupe et leur effet entre les groupes.

Pas de différence significative entre les deux groupes. Un seul contraste a mis en évidence qu'une odeur OP active bilatéralement des régions cérébrales impliquées dans le traitement d'information affective plus qu'une odeur OU désagréable sur l'ensemble de la population (contraste $OP > OU$, Grp(HC)+Grp(EDC)) Tableau 4.7.

Région cérébrale	Nombre de voxel	
	G.	D.
Amygdala	0.00	9.77
Anterior Cingulate	79.71	46.11
Anterior Prefrontal Cortex	41.84	87.34
Dorsolateral Prefrontal Cortex	98.49	120.32
Hippocampus	0.00	0.00
Hypothalamus	0.00	0.00
Insula	100.01	60.01
Mammillary Body	0.00	0.00
Medial prefrontal Cortex	30.39	36.80
Orbitofrontal Cortex	0.61	6.41
Pocampal Gyrus	0.00	17.41
Posterior Cingulate	2.44	25.35
Thalamus	0.00	35.12
Uncus	0.31	0.15

Tab. 4.7 – Répartition de l'activation dans les deux hémisphères gauche (G) et (D) dans les régions d'intérêts par le contraste $OP > OU$ chez l'ensemble de deux groupes HC et EDC.

On note également l'absence d'activation dans les régions impliquées dans la mémorisation d'une odeur PHIP et le jugement d'hédonique HTHA. Nous expliquons cette hypoactivation par le fait que la menthe est une odeur familière et identifiée par les

participants au moments de l'examen de **fMRI** [Figure 4.7].

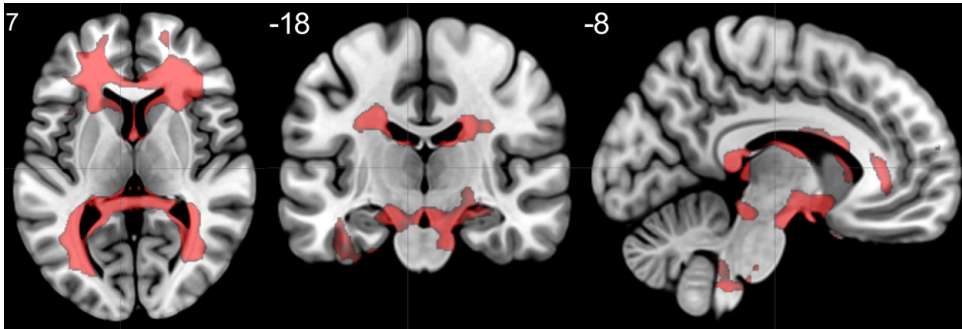


Fig. 4.7 Activation cérébrale induite par le contraste $OP > OU$ chez les deux groupes HC et EDC, $P_{val} < 0.05$.

Notre observons pendant l'étude qu'une odeur neutre **ON** active les régions préfrontales (**dIPFC**, **mPFC** e **OFCt** **OFC**) de manière plus importante qu'une odeur désagréable **OU** (contraste $ON > OU$, Grp1(HC)+Grp2(EDC)) [Figure 4.8].

Notre interprétation est que le santal est une odeur méconnue par nos participants, donc ils essaient d'identifier cette odeur.

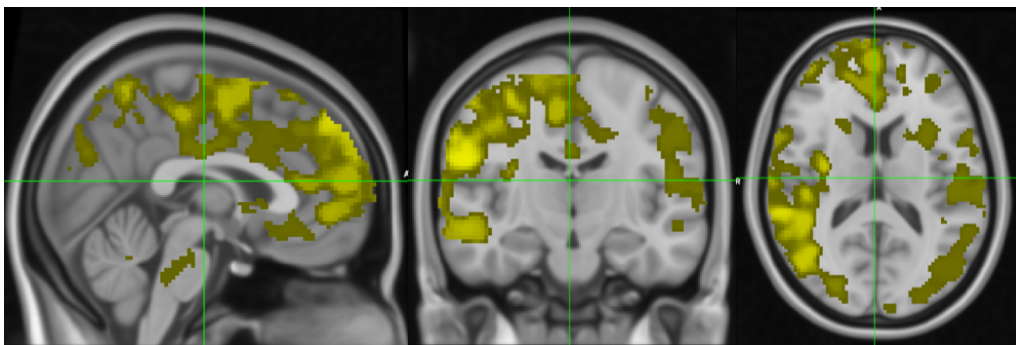


Fig. 4.8 Les régions cérébrales mise en évidence par le contraste $ON > OU$ chez les deux groupes, $P_{val} < 0.05$

Etude 2 : **EDC_T0** Vs. **EDC_T3**

La comparaison portée sur les patients avant et après traitement relève que le cortex **ACC** est hyperactivé dans la phase dépressive par rapport à la phase de rémission clinique [Drevets et al. 2002, 2008; Fox et al. 2012] et après traitement cette région est désactivée par la tâche olfactive [Figure 4.9].

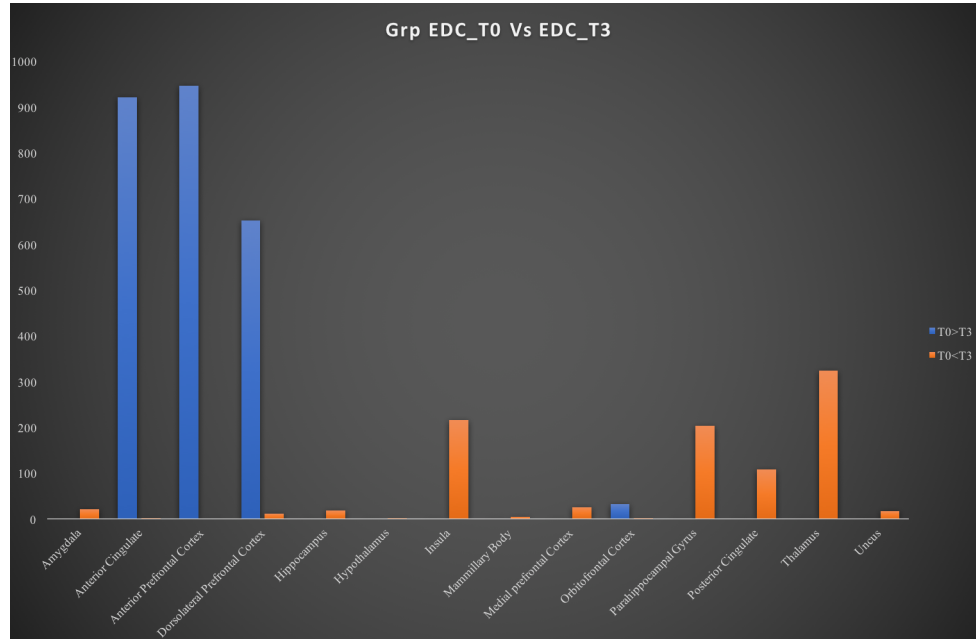


Fig. 4.9 Le nombre de voxels activés par les différents contrats d'intérêt entre les deux groupes EDC avant et après traitement.

Pour cette raison, nous avons étudié les variances inter-groupe entre les deux groupes répondeurs et non répondeurs due à l'effet de stimulation olfactive qui a été mise en évidence en utilisant 120 contrastes.

Après le test de permutation réalisé par PALM et en utilisant l'option (`--within`) pour la correction entre stimuli.

Les répondeurs aux traitements présentent une hypoactivité au niveau thalamique mais après traitement, cette région sera activée normalement par une odeur agréable ou neutre. Cette amélioration olfactive n'est pas observée chez les non répondeurs (voir tableau 4.8).

Région cérébrale	c18	c19	c20	c24
Amygdala	2.3	169.5	10.0	16.4
Anterior Cingulate	0.0	0.0	0.0	0.0
Anterior Prefrontal Cortex	0.0	0.0	0.0	0.0
Dorsolateral Prefrontal Cortex	0.0	0.0	0.0	0.0
Hippocampus	16.7	3210.9	29.3	33.2
Hypothalamus	0.0	77.5	0.0	0.0
Insula	36.9	6731.0	40.4	69.3
Mammillary Body	0.0	31.1	0.0	0.7
Medial prefrontal Cortex	0.0	0.0	0.0	0.0
Orbitofrontal Cortex	0.0	0.0	0.0	0.0
Parahippocampal Gyrus	269.5	34598.7	375.5	296.6
Posterior Cingulate	201.1	11747.9	208.5	208.9
Thalamus	280.7	13669.6	128.4	170.6
Uncus	0.9	509.4	19.3	15.0
c18(M3>M0, Grp1)				
C19(S3-M0, G1)				
C20(W3-M0, G1)				
C24(W3-S0, G1)				

Tab. 4.8 – Répartition de l’activation dans les deux hémisphères gauche (G) et (D) chez les patients répondeurs (Grp1) et non-répondeurs (Grp2) aux traitements antidépresseurs. Les abréviations M0, M3, S0, S3, W0 et W3 représentent respectivement la menthe, le santal et le lie de vin avant et après traitement.

4.4 Conclusion

D’après notre étude nous pouvons conclure que les patients déprimés présentent des anomalies de fonctionnement dans le thalamus **THA**. La fonction olfactive ne dispose pas de relais dans le **THA** avant le cortex primaire, mais reçoit au contraire des afférences du cortex piriforme **PC**, du cortex périamygdalien, du cortex enthorinal **EC** et du tubercule olfactif **OT** [Price 1990]. Sa partie médiodorsale **MDNT** est connectée au cortex orbito-frontale **OFC**, ce qui constitue la voie indirecte entre le **PC** et l’**OFC**. Il fait également partie du circuit de Papez et est impliqué dans les traitements de l’information olfactive la plus fine.

Il est connu que cette voie transthalamique est mise en jeu lorsque le sujet est attentif aux odeurs. Elle permet une analyse plus fine (mais aussi plus lente) de l’odeur,

CHAPITRE 4. EXPÉRIENCES ET RÉSULTATS

comparé à la voix directe [Plailly et al. 2008].

Bibliographie

Bibliographie

- H. Abdi. Bonferroni and šidák corrections for multiple comparisons. *Encyclopedia of measurement and statistics*, 3 :103–107, 2007.
- R. Adolphs, F. Gosselin, T. W. Buchanan, D. Tranel, P. Schyns, and A. R. Damasio. A mechanism for impaired fear recognition after amygdala damage. *Nature*, 433(7021) : 68–72, 2005.
- J. Altman. Autoradiographic and histological studies of postnatal neurogenesis. iv. cell proliferation and migration in the anterior forebrain, with special reference to persisting neurogenesis in the olfactory bulb. *Journal of Comparative Neurology*, 137(4) :433–457, 1969.
- D. Amaral and P. Lavenex. Hippocampal neuroanatomy in : The hippocampus book : (Anderson, P., Morris, R., Amaral, D., Bliss, T., O’keefe, J., Eds.) pp 37-114, 2007.
- E. Amaro and G. J. Barker. Study design in fmri : basic principles. *Brain and cognition*, 60(3) :220–232, 2006.
- American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5®)*. American Psychiatric Pub, 2013.
- A. Anand, Y. Li, Y. Wang, J. Wu, S. Gao, L. Bukhari, V. P. Mathews, A. Kalnin, and M. J. Lowe. Activity and connectivity of brain mood regulating circuit in depression : a functional magnetic resonance study. *Biological psychiatry*, 57(10) :1079–1088, 2005.
- A. K. Anderson, K. Christoff, I. Stappen, D. Panitz, D. Ghahremani, G. Glover, J. Gabrieli, and N. Sobel. Dissociated neural representations of intensity and valence in human olfaction. *Nature neuroscience*, 6(2) :196–202, 2003.
- D. Arnone, S. McKie, R. Elliott, G. Juhasz, E. Thomas, D. Downey, S. Williams, J. Deakin, and I. Anderson. State-dependent changes in hippocampal grey matter in depression. *Molecular Psychiatry*, 18(12) :1265–1272, 2013.
- J. Ashburner, K. J. Friston, et al. Nonlinear spatial normalization using basis functions. *Human brain mapping*, 7(4) :254–266, 1999.
- B. Atanasova, W. El-Hage, C. Chabanet, P. Gaillard, C. Belzung, and V. Camus. Olfactory anhedonia and negative olfactory alliesthesia in depressed patients. *Psychiatry research*, 176(2) :190–196, 2010.
- P. A. Bandettini, E. C. Wong, R. S. Hinks, R. S. Tikofsky, and J. S. Hyde. Time course epi of human brain function during task activation. *Magnetic resonance in medicine*, 25(2) :390–397, 1992.

- P. J. Basser and C. Pierpaoli. Microstructural and physiological features of tissues elucidated by quantitative-diffusion-tensor mri. *J Magn Reson B*, 111(3) :209–219, 1996.
- P. J. Basser, J. Mattiello, and D. LeBihan. Mr diffusion tensor spectroscopy and imaging. *Biophysical journal*, 66(1) :259–267, 1994.
- C. F. Beckmann and S. M. Smith. Probabilistic independent component analysis for functional magnetic resonance imaging. *IEEE transactions on medical imaging*, 23(2) : 137–152, 2004.
- C. F. Beckmann, M. DeLuca, J. T. Devlin, and S. M. Smith. Investigations into resting-state connectivity using independent component analysis. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London B : Biological Sciences*, 360(1457) :1001–1013, 2005.
- T. E. Behrens and O. Sporns. Human connectomics. *Current opinion in neurobiology*, 22 (1) :144–153, 2012.
- Z. Bhagwagar, M. Wylezinska, P. Jezard, J. Evans, E. Boorman, P. M. Matthews, and P. J. Cowen. Low gaba concentrations in occipital cortex and anterior cingulate cortex in medication-free, recovered depressed patients. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 11(2) :255–260, 2008.
- B. Biswal, F. Zerrin Yetkin, V. M. Haughton, and J. S. Hyde. Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar mri. *Magnetic resonance in medicine*, 34(4) :537–541, 1995.
- P. Bonfils, P. B. H. Tran, P. Narcy, and J. Robuchon. *Les troubles du goût et de l’odorat*. Société française d’Oto-rhino-laryngologie et de chirurgie de la face et du cou, 1999.
- C. Bordier, M. Dojat, and P. L. de Micheaux. L’analyse en composantes indépendantes temporelle en imagerie par résonance magnétique fonctionnelle. In *41èmes Journées de Statistique*, 2009.
- G. M. Boynton, S. A. Engel, G. H. Glover, and D. J. Heeger. Linear systems analysis of functional magnetic resonance imaging in human v1. *Journal of Neuroscience*, 16(13) : 4207–4221, 1996.
- J. D. Bremner, M. Vythilingam, E. Vermetten, A. Nazeer, J. Adil, S. Khan, L. H. Staib, and D. S. Charney. Reduced volume of orbitofrontal cortex in major depression. *Biological psychiatry*, 51(4) :273–279, 2002.
- J. Brezun and A. Daszuta. Depletion in serotonin decreases neurogenesis in the dentate gyrus and the subventricular zone of adult rats. *Neuroscience*, 89(4) :999–1002, 1999.

BIBLIOGRAPHIE

- L. Buck and R. Axel. A novel multigene family may encode odorant receptors : a molecular basis for odor recognition. *Cell*, 65(1) :175–187, 1991.
- R. B. Buxton. Interpreting oxygenation-based neuroimaging signals : the importance and the challenge of understanding brain oxygen metabolism. *Frontiers in neuroenergetics*, 2, 2010.
- R. Cabeza and P. St Jacques. Functional neuroimaging of autobiographical memory. *Trends in cognitive sciences*, 11(5) :219–227, 2007.
- V. Calhoun, X. Golay, and G. Pearlson. Improved fmri slice timing correction : interpolation errors and wrap around effects. In *Proceedings, ISMRM, 9th annual meeting, Denver*, page 810, 2000.
- V. D. Calhoun, T. Adali, G. D. Pearlson, and J. Pekar. A method for making group inferences from functional mri data using independent component analysis. *Human brain mapping*, 14(3) :140–151, 2001.
- S. Campbell, M. Marriott, C. Nahmias, and G. M. MacQueen. Lower hippocampal volume in patients suffering from depression : a meta-analysis. *American Journal of Psychiatry*, 161(4) :598–607, 2004.
- R. Canbeyli. Sensorimotor modulation of mood and depression : an integrative review. *Behavioural brain research*, 207(2) :249–264, 2010.
- M. Clepce, A. Gossler, K. Reich, J. Kornhuber, and N. Thuerauf. The relation between depression, anhedonia and olfactory hedonic estimates - A pilot study in major depression. *Neuroscience letters*, 471(3) :139–143, 2010.
- C. E. Coffey, W. E. Wilkinson, R. D. Weiner, W. T. Djang, M. C. Webb, G. S. Figiel, C. E. Spritzer, et al. Quantitative cerebral anatomy in depression : a controlled magnetic resonance imaging study. *Archives of general psychiatry*, 50(1) :7–16, 1993.
- M. S. Cohen and F. Schmitt. Echo planar imaging before and after fmri : a personal history. *Neuroimage*, 62(2) :652–659, 2012.
- D. M. Cole, S. M. Smith, and C. F. Beckmann. Advances and pitfalls in the analysis and interpretation of resting-state fmri data. *Frontiers in systems neuroscience*, 4, 2010.
- P. Comon. Independent component analysis, a new concept ? *Signal processing*, 36(3) : 287–314, 1994.
- S. Couillard-Despres, C. Wuertinger, M. Kandasamy, M. Caioni, K. Stadler, R. Aigner, U. Bogdahn, and L. Aigner. Ageing abolishes the effects of fluoxetine on neurogenesis. *Molecular psychiatry*, 14(9) :856–864, 2009.

- M. A. Curtis, M. Kam, and R. L. Faull. Neurogenesis in humans. *European Journal of Neuroscience*, 33(6) :1170–1174, 2011.
- L. A. Dade, R. J. Zatorre, A. C. Evans, and M. Jones-Gotman. Working memory in another dimension : functional imaging of human olfactory working memory. *Neuroimage*, 14 (3) :650–660, 2001.
- J. Damoiseaux, S. Rombouts, F. Barkhof, P. Scheltens, C. Stam, S. M. Smith, and C. Beckmann. Consistent resting-state networks across healthy subjects. *Proceedings of the national academy of sciences*, 103(37) :13848–13853, 2006.
- J. S. Damoiseaux and M. D. Greicius. Greater than the sum of its parts : a review of studies combining structural connectivity and resting-state functional connectivity. *Brain Structure and Function*, 213(6) :525–533, 2009.
- M. Davis. The neurophysiological basis of acoustic startle modulation : Research on fear motivation and sensory gating. *Attention and orienting : Sensory and motivational processes*, pages 69–96, 1997.
- O. M. de la Santé. Classification Internationale des Maladies. *Chapitre V (F) : troubles mentaux et troubles du comportement. Critères diagnostiques pour la recherche. Dixième révision. Genève : OMS*, 1994.
- M. De Luca, S. Smith, N. De Stefano, A. Federico, and P. M. Matthews. Blood oxygenation level dependent contrast resting state networks are relevant to functional activity in the neocortical sensorimotor system. *Experimental brain research*, 167(4) :587–594, 2005.
- M. De Luca, C. Beckmann, N. De Stefano, P. Matthews, and S. M. Smith. fmri resting state networks define distinct modes of long-distance interactions in the human brain. *Neuroimage*, 29(4) :1359–1367, 2006.
- G. Deco, V. K. Jirsa, and A. R. McIntosh. Emerging concepts for the dynamical organization of resting-state activity in the brain. *Nature reviews. Neuroscience*, 12 (1) :43, 2011.
- M. Décorps. *Imagerie de résonance magnétique*. EDP sciences, 2012.
- C. Delmaire, A. Krainik, V. Lethuc, N. Reyns, H. Duffau, L. Capelle, and S. Lehericy. Irm fonctionnelle cérébrale : bases physiologiques, techniques et applications cliniques. *Journal de Radiologie*, 88(3) :497–509, 2007.
- J. A. Detre and T. F. Floyd. Functional mri and its applications to the clinical neurosciences. *The neuroscientist*, 7(1) :64–79, 2001.

BIBLIOGRAPHIE

- V. Di Marino, Y. Etienne, and M. Niddam. Morphology of the human amygdala. In *The Amygdaloid Nuclear Complex*, pages 17–42. Springer, 2016.
- G. S. Dichter, C. A. Damiano, and J. A. Allen. Reward circuitry dysfunction in psychiatric and neurodevelopmental disorders and genetic syndromes : animal models and clinical findings. *Journal of neurodevelopmental disorders*, 4(1) :19, 2012.
- W. C. Drevets, W. Bogers, and M. E. Raichle. Functional anatomical correlates of antidepressant drug treatment assessed using pet measures of regional glucose metabolism. *European Neuropsychopharmacology*, 12(6) :527–544, 2002.
- W. C. Drevets, J. L. Price, and M. L. Furey. Brain structural and functional abnormalities in mood disorders : implications for neurocircuitry models of depression. *Brain structure and function*, 213(1-2) :93–118, 2008.
- R. S. Duman. Depression : a case of neuronal life and death ? *Biological psychiatry*, 56(3) :140–145, 2004.
- R. S. Duman, J. Malberg, S. Nakagawa, and C. D’Sa. Neuronal plasticity and survival in mood disorders. *Biological psychiatry*, 48(8) :732–739, 2000.
- A. Einstein. Über die von der molekularkinetischen theorie der wärme geforderte bewegung von in ruhenden flüssigkeiten suspendierten teilchen. *Annalen der physik*, 322(8) : 549–560, 1905.
- N. I. Eisenberger, M. D. Lieberman, and K. D. Williams. Does rejection hurt ? an fmri study of social exclusion. *Science*, 302(5643) :290–292, 2003.
- F. Esposito, E. Formisano, E. Seifritz, R. Goebel, R. Morrone, G. Tedeschi, and F. Di Salle. Spatial independent component analysis of functional mri time-series : To what extent do results depend on the algorithm used ? *Human brain mapping*, 16(3) :146–157, 2002.
- A. Evans. 3-d multi-modality human brain mapping : Past, present and future. *ANNALS OF NUCLEAR MEDICINE*, 7 :S13–S13, 1993.
- D. A. Fair, B. L. Schlaggar, A. L. Cohen, F. M. Miezin, N. U. Dosenbach, K. K. Wenger, M. D. Fox, A. Z. Snyder, M. E. Raichle, and S. E. Petersen. A method for using blocked and event-related fmri data to study âresting stateâ functional connectivity. *Neuroimage*, 35(1) :396–405, 2007.
- P. Faulcon, F. Portier, B. Biacabe, and P. Bonfils. Anosmia secondary to acute rhinitis : clinical signs and course in a series of 118 patients. In *Annales d’oto-laryngologie et de chirurgie cervico faciale : bulletin de la Societe d’oto-laryngologie des hopitaux de Paris*, volume 116, pages 351–357, 1999.

- E. Formisano and N. Kriegeskorte. Seeing patterns through the hemodynamic veil—the future of pattern-information fmri. *Neuroimage*, 62(2) :1249–1256, 2012.
- M. D. Fox and M. Greicius. Clinical applications of resting state functional connectivity. *Frontiers in systems neuroscience*, 4, 2010.
- M. D. Fox and M. E. Raichle. Spontaneous fluctuations in brain activity observed with functional magnetic resonance imaging. *Nature Reviews Neuroscience*, 8(9) :700–711, 2007.
- M. D. Fox, A. Z. Snyder, J. L. Vincent, M. Corbetta, D. C. Van Essen, and M. E. Raichle. The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 102(27) :9673–9678, 2005.
- M. D. Fox, R. L. Buckner, M. P. White, M. D. Greicius, and A. Pascual-Leone. Efficacy of transcranial magnetic stimulation targets for depression is related to intrinsic functional connectivity with the subgenual cingulate. *Biological psychiatry*, 72(7) :595–603, 2012.
- J. Frasnelli, S. Rahayel, and J. Frasnelli. L’olfaction, sur la piste de la neurodégénération. *Numéro Vieillesse*, page 52, 2013.
- K. Friston, J. Ashburner, C. D. Frith, J.-B. Poline, J. D. Heather, R. S. Frackowiak, et al. Spatial registration and normalization of images. *Human brain mapping*, 3(3) :165–189, 1995.
- K. Friston, O. Josephs, E. Zarahn, A. Holmes, S. Rouquette, and J.-B. Poline. To smooth or not to smooth? : Bias and efficiency in fmri time-series analysis. *NeuroImage*, 12 (2) :196–208, 2000.
- K. J. Friston. Functional and effective connectivity in neuroimaging : a synthesis. *Human brain mapping*, 2(1-2) :56–78, 1994.
- K. J. Friston, A. P. Holmes, K. J. Worsley, J.-P. Poline, C. D. Frith, and R. S. Frackowiak. Statistical parametric maps in functional imaging : a general linear approach. *Human brain mapping*, 2(4) :189–210, 1994a.
- K. J. Friston, P. Jezzard, and R. Turner. Analysis of functional mri time-series. *Human brain mapping*, 1(2) :153–171, 1994b.
- K. J. Friston, P. Fletcher, O. Josephs, A. Holmes, M. Rugg, and R. Turner. Event-related fmri : characterizing differential responses. *Neuroimage*, 7(1) :30–40, 1998.

BIBLIOGRAPHIE

- K. J. Friston, D. E. Glaser, R. N. Henson, S. Kiebel, C. Phillips, and J. Ashburner. Classical and bayesian inference in neuroimaging : applications. *Neuroimage*, 16(2) : 484–512, 2002a.
- K. J. Friston, W. Penny, C. Phillips, S. Kiebel, G. Hinton, and J. Ashburner. Classical and bayesian inference in neuroimaging : theory. *NeuroImage*, 16(2) :465–483, 2002b.
- K. J. Friston, L. Harrison, and W. Penny. Dynamic causal modelling. *Neuroimage*, 19(4) :1273–1302, 2003.
- R. E. Frye, B. S. Schwartz, and R. L. Doty. Dose-related effects of cigarette smoking on olfactory function. *Jama*, 263(9) :1233–1236, 1990.
- R. K. Fulbright, P. Skudlarski, C. M. Lacadie, S. Warrenburg, A. A. Bowers, J. C. Gore, and B. E. Wexler. Functional mr imaging of regional brain responses to pleasant and unpleasant odors. *American Journal of Neuroradiology*, 19(9) :1721–1726, 1998.
- G. Gheusi and P.-M. Lledo. Control of early events in olfactory processing by adult neurogenesis. *Chemical senses*, 32(4) :397–409, 2007.
- R. Goebel. fmri : From nuclear spins to brain functions. In *Springer US*, 2015.
- N. Goel and R. P. Lao. Sleep changes vary by odor perception in young adults. *Biological psychology*, 71(3) :341–349, 2006.
- P. Gorwood, E. Corruble, B. Falissard, and G. M. Goodwin D Phil, F Med Sci. Toxic effects of depression on brain function : impairment of delayed recall and the cumulative length of depressive disorder in a large sample of depressed outpatients. *American Journal of Psychiatry*, 165(6) :731–739, 2008.
- J. A. Gottfried, R. Deichmann, J. S. Winston, and R. J. Dolan. Functional heterogeneity in human olfactory cortex : an event-related functional magnetic resonance imaging study. *Journal of Neuroscience*, 22(24) :10819–10828, 2002.
- F. Grabenhorst, E. T. Rolls, C. Margot, M. A. da Silva, and M. I. Velazco. How pleasant and unpleasant stimuli combine in different brain regions : odor mixtures. *Journal of Neuroscience*, 27(49) :13532–13540, 2007.
- M. D. Greicius, B. Krasnow, A. L. Reiss, and V. Menon. Functional connectivity in the resting brain : a network analysis of the default mode hypothesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 100(1) :253–258, 2003.
- M. D. Greicius, G. Srivastava, A. L. Reiss, and V. Menon. Default-mode network activity distinguishes alzheimer’s disease from healthy aging : evidence from functional mri.

- Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 101 (13) :4637–4642, 2004.
- R. Gross-Isseroff, K. Luca-Haimovici, Y. Sasson, S. Kindler, M. Kotler, and J. Zohar. Olfactory sensitivity in major depressive disorder and obsessive compulsive disorder. *Biological psychiatry*, 35(10) :798–802, 1994.
- M. Guye, G. Bettus, F. Bartolomei, and P. J. Cozzone. Graph theoretical analysis of structural and functional connectivity mri in normal and pathological brain networks. *Magnetic Resonance Materials in Physics, Biology and Medicine*, 23(5-6) :409–421, 2010.
- L. B. Haberly. Parallel-distributed processing in olfactory cortex : new insights from morphological and physiological analysis of neuronal circuitry. *Chemical senses*, 26(5) : 551–576, 2001.
- P. Hagmann. *From diffusion MRI to brain connectomics*. PhD thesis, 2005.
- T. Hajek, J. Kozeny, M. Kopecek, M. Alda, and C. Höschl. Reduced subgenual cingulate volumes in mood disorders : a meta-analysis. *Journal of psychiatry & neuroscience : JPN*, 33(2) :91, 2008.
- J. P. Hamilton, M. Siemer, and I. H. Gotlib. Amygdala volume in major depressive disorder : a meta-analysis of magnetic resonance imaging studies, 2008.
- M. Hamilton. A rating scale for depression. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 23(1) :56, 1960.
- A. R. Hariri, S. Y. Bookheimer, and J. C. Mazziotta. Modulating emotional responses : effects of a neocortical network on the limbic system. *Neuroreport*, 11(1) :43–48, 2000.
- J. V. Haxby, M. I. Gobbini, M. L. Furey, A. Ishai, J. L. Schouten, and P. Pietrini. Distributed and overlapping representations of faces and objects in ventral temporal cortex. *Science*, 293(5539) :2425–2430, 2001.
- R. S. Herz. A naturalistic analysis of autobiographical memories triggered by olfactory visual and auditory stimuli. *Chemical Senses*, 29(3) :217–224, 2004.
- E. Heuberger, T. Hongratanaworakit, and G. Buchbauer. East indian sandalwood and α -santalol odor increase physiological and self-rated arousal in humans. *Planta medica*, 72(09) :792–800, 2006.
- O. Hikosaka. The habenula : from stress evasion to value-based decision-making. *Nature reviews neuroscience*, 11(7) :503–513, 2010.

BIBLIOGRAPHIE

- O. Hikosaka, S. R. Sesack, L. Lecourtier, and P. D. Shepard. Habenula : crossroad between the basal ganglia and the limbic system. *Journal of Neuroscience*, 28(46) :11825–11829, 2008.
- E. M. Hillman. Coupling mechanism and significance of the bold signal : a status report. *Annual review of neuroscience*, 37 :161–181, 2014.
- A. P. Holmes. *Statistical issues in functional brain mapping*. PhD thesis, University of Glasgow, 1994.
- B. Horwitz. The elusive concept of brain connectivity. *Neuroimage*, 19(2) :466–470, 2003.
- B. Horwitz, B. Warner, J. Fitzer, M.-A. Tagamets, F. T. Husain, and T. W. Long. Investigating the neural basis for functional and effective connectivity. application to fmri. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London B : Biological Sciences*, 360(1457) :1093–1108, 2005.
- X. Hu and E. Yacoub. The story of the initial dip in fmri. *Neuroimage*, 62(2) :1103–1108, 2012.
- M. Huguier and P.-Y. Boëlle. Les comparaisons thérapeutiques ne reposant pas sur des essais randomisés. In *Biostatistiques pour le clinicien*, pages 213–219. Springer, 2013.
- T. Hummel, A. Erras, and G. Kobal. A test for screening of taste function. *Rhinology*, 35 :146–148, 1997.
- T. Hummel, G. Kobal, H. Gudziol, and A. Mackay-Sim. Normative data for the âsnif-finâsticksâ including tests of odor identification, odor discrimination, and olfactory thresholds : an upgrade based on a group of more than 3,000 subjects. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 264(3) :237–243, 2007.
- M. Jenkinson, P. Bannister, M. Brady, and S. Smith. Improved optimization for the robust and accurate linear registration and motion correction of brain images. *Neuroimage*, 17(2) :825–841, 2002.
- H. Johansen-Berg and T. E. Behrens. *Diffusion MRI : from quantitative measurement to in vivo neuroanatomy*. Academic Press, 2013.
- D. K. Jones. Studying connections in the living human brain with diffusion mri. *cortex*, 44(8) :936–952, 2008.
- D. A. Kareken, M. Sabri, A. J. Radnovich, E. Claus, B. Foresman, D. Hector, and G. D. Hutchins. Olfactory system activation from sniffing : effects in piriform and orbitofrontal cortex. *Neuroimage*, 22(1) :456–465, 2004.

- B. Kastler. Comprendre l'IRM. 2011.
- M. J. Kempton, Z. Salvador, M. R. Munafò, J. R. Geddes, A. Simmons, S. Frangou, and S. C. Williams. Structural neuroimaging studies in major depressive disorder : meta-analysis and comparison with bipolar disorder. *Archives of general psychiatry*, 68(7) :675–690, 2011.
- F. Kermen, L. M. Franco, C. Wyatt, and E. Yaksi. Neural circuits mediating olfactory-driven behavior in fish. *Frontiers in neural circuits*, 7, 2013.
- N. Kern, A. J. Sheldrick, F. M. Schmidt, and J. Minkwitz. Neurobiology of depression and novel antidepressant drug targets. *Current pharmaceutical design*, 18(36) :5791–5801, 2012.
- R. P. Kesner, P. E. Gilbert, and L. A. Barua. The role of the hippocampus in memory for the temporal order of a sequence of odors. *Behavioral neuroscience*, 116(2) :286, 2002.
- S.-G. Kim and M. Fukuda. Lessons from fmri about mapping cortical columns. *The Neuroscientist*, 14(3) :287–299, 2008.
- S.-G. Kim and S. Ogawa. Biophysical and physiological origins of blood oxygenation level-dependent fmri signals. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 32(7) : 1188–1206, 2012.
- T. R. Knösche and M. Tittgemeyer. The role of long-range connectivity for the characterization of the functional-anatomical organization of the cortex. *Frontiers in systems neuroscience*, 5, 2011.
- M. A. Koch, D. G. Norris, and M. Hund-Georgiadis. An investigation of functional and anatomical connectivity using magnetic resonance imaging. *Neuroimage*, 16(1) : 241–250, 2002.
- T. Kovács. Mechanisms of olfactory dysfunction in aging and neurodegenerative disorders. *Ageing research reviews*, 3(2) :215–232, 2004.
- A. Krainik. Functional mri. In *Brain Mapping*, pages 45–59. Springer, 2011.
- G. Kronenberg, L. T. van Elst, F. Regen, M. Deuschle, I. Heuser, and M. Colla. Reduced amygdala volume in newly admitted psychiatric in-patients with unipolar major depression. *Journal of psychiatric research*, 43(13) :1112–1117, 2009.
- G. Kyle. Evaluating the effectiveness of aromatherapy in reducing levels of anxiety in palliative care patients : results of a pilot study. *Complementary Therapies in Clinical Practice*, 12(2) :148–155, 2006.

BIBLIOGRAPHIE

- A. R. Laird, P. M. Fox, S. B. Eickhoff, J. A. Turner, K. L. Ray, D. R. McKay, D. C. Glahn, C. F. Beckmann, S. M. Smith, and P. T. Fox. Behavioral interpretations of intrinsic connectivity networks. *Journal of cognitive neuroscience*, 23(12) :4022–4037, 2011.
- N. M. Laird and J. H. Ware. Random-effects models for longitudinal data. *Biometrics*, pages 963–974, 1982.
- P. C. Lauterbur. Image formation by induced local interactions : examples employing nuclear magnetic resonance. 1973.
- R. Lawson, C. Nord, B. Seymour, D. Thomas, P. Dayan, S. Pilling, and J. Roiser. Disrupted habenula function in major depression. *Molecular psychiatry*, 22(2) :202–208, 2017.
- F. Lazarini and P.-M. Lledo. Is adult neurogenesis essential for olfaction ? *Trends in neurosciences*, 34(1) :20–30, 2011.
- D. Le Bihan. Looking into the functional architecture of the brain with diffusion mri. *Nature Reviews Neuroscience*, 4(6) :469–480, 2003.
- D. Le Bihan, E. Breton, D. Lallemand, P. Grenier, E. Cabanis, and M. Laval-Jeantet. Mr imaging of intravoxel incoherent motions : application to diffusion and perfusion in neurologic disorders. *Radiology*, 161(2) :401–407, 1986.
- D. Le Bihan, R. Turner, C. T. Moonen, and J. Pekar. Imaging of diffusion and micro-circulation with gradient sensitization : design, strategy, and significance. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 1(1) :7–28, 1991.
- D. Le Bihan, J.-F. Mangin, C. Poupon, C. A. Clark, S. Pappata, N. Molko, and H. Chabriat. Diffusion tensor imaging : concepts and applications. *Journal of magnetic resonance imaging*, 13(4) :534–546, 2001.
- L. Lecourtier and P. H. Kelly. A conductor hidden in the orchestra ? role of the habenular complex in monoamine transmission and cognition. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 31(5) :658–672, 2007.
- J. P. Lehrner, J. Glück, and M. Laska. Odor identification, consistency of label use, olfactory threshold and their relationships to odor memory over the human lifespan. *Chemical Senses*, 24(3) :337–346, 1999.
- B. Li, J. Piriz, M. Mirrione, C. Chung, C. D. Proulx, D. Schulz, F. Henn, and R. Malinow. Synaptic potentiation onto habenula neurons in the learned helplessness model of depression. *Nature*, 470(7335) :535–539, 2011.

- W. Li, J. D. Howard, and J. A. Gottfried. Disruption of odour quality coding in piriform cortex mediates olfactory deficits in alzheimer's disease. *Brain*, 133(9) :2714–2726, 2010.
- P.-M. Lledo, M. Alonso, and M. S. Grubb. Adult neurogenesis and functional plasticity in neuronal circuits. *Nature Reviews Neuroscience*, 7(3) :179–193, 2006.
- S. Lombion-Pouthier, P. Vandel, S. Nezelof, E. Haffen, and J.-L. Millot. Odor perception in patients with mood disorders. *Journal of affective disorders*, 90(2) :187–191, 2006.
- M. Lowe, B. Mock, and J. Sorenson. Functional connectivity in single and multislice echoplanar imaging using resting-state fluctuations. *Neuroimage*, 7(2) :119–132, 1998.
- G. M. MacQueen, S. Campbell, B. S. McEwen, K. Macdonald, S. Amano, R. T. Joffe, C. Nahmias, and L. T. Young. Course of illness, hippocampal function, and hippocampal volume in major depression. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 100(3) :1387–1392, 2003.
- F. Maes, A. Collignon, D. Vandermeulen, G. Marchal, and P. Suetens. Multimodality image registration by maximization of mutual information. *IEEE transactions on medical imaging*, 16(2) :187–198, 1997.
- J. E. Malberg, A. J. Eisch, E. J. Nestler, and R. S. Duman. Chronic antidepressant treatment increases neurogenesis in adult rat hippocampus. *Journal of Neuroscience*, 20(24) :9104–9110, 2000.
- V. Maletic, M. Robinson, T. Oakes, S. Iyengar, S. Ball, and J. Russell. Neurobiology of depression : an integrated view of key findings. *International journal of clinical practice*, 61(12) :2030–2040, 2007.
- N. V. Malykhin, M. Peter Seres BSc, and N. J. Coupland. Structural changes in the hippocampus in major depressive disorder : contributions of disease and treatment. *Journal of psychiatry & neuroscience : JPN*, 35(5) :337, 2010.
- P. Mansfield and P. K. Grannell. Nmr 'diffraction' in solids? *Journal of Physics C : solid state physics*, 6(22) :L422, 1973.
- D. Mantini, M. G. Perrucci, C. Del Gratta, G. L. Romani, and M. Corbetta. Electrophysiological signatures of resting state networks in the human brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 104(32) :13170–13175, 2007.
- G. Marrelec, P. Bellec, A. Krainik, H. Duffau, M. Péligrini-Issac, S. Lehericy, H. Benali, and J. Doyon. Regions, systems, and the brain : hierarchical measures of functional integration in fmri. *Medical image analysis*, 12(4) :484–496, 2008.

BIBLIOGRAPHIE

- J. S. Martzke, L. C. Kopala, and K. P. Good. Olfactory dysfunction in neuropsychiatric disorders : review and methodological considerations. *Biological psychiatry*, 42(8) : 721–732, 1997.
- J. Mazziotta, A. Toga, A. Evans, P. Fox, J. Lancaster, K. Zilles, R. Woods, T. Paus, G. Simpson, B. Pike, et al. A probabilistic atlas and reference system for the human brain : International consortium for brain mapping (icbm). *Philosophical Transactions of the Royal Society of London B : Biological Sciences*, 356(1412) :1293–1322, 2001.
- A. J. McDonald. Cortical pathways to the mammalian amygdala. *Progress in neurobiology*, 55(3) :257–332, 1998.
- M. J. McKeown, S. Makeig, G. G. Brown, T.-P. Jung, S. S. Kindermann, A. J. Bell, and T. J. Sejnowski. Analysis of fmri data by blind separation into independent spatial components. Technical report, NAVAL HEALTH RESEARCH CENTER SAN DIEGO CA, 1997.
- M. J. McKeown, L. K. Hansen, and T. J. Sejnowski. Independent component analysis of functional mri : what is signal and what is noise? *Current opinion in neurobiology*, 13 (5) :620–629, 2003.
- M. C. McKinnon, K. Yucel, A. Nazarov, and G. M. MacQueen. A meta-analysis examining clinical predictors of hippocampal volume in patients with major depressive disorder. *Journal of psychiatry & neuroscience : JPN*, 34(1) :41, 2009.
- A. McIntosh and F. Gonzalez-Lima. Structural equation modeling and its application to network analysis in functional brain imaging. *Human brain mapping*, 2(1-2) :2–22, 1994.
- S. Mériaux. *Diagnostic d’homogénéité et inférence non-paramétrique pour l’analyse de groupe en imagerie par résonance magnétique fonctionnelle*. PhD thesis, Université Paris Sud-Paris XI, 2007.
- S. Mineka, D. Watson, and L. A. Clark. Comorbidity of anxiety and unipolar mood disorders. *Annual review of psychology*, 49(1) :377–412, 1998.
- M. M. Monti. Statistical analysis of fmri time-series : a critical review of the glm approach. *Frontiers in human neuroscience*, 5, 2011.
- J. Morris, K. Smith, P. Cowen, K. Friston, and R. Dolan. Covariation of activity in habenula and dorsal raphe nuclei following tryptophan depletion. *Neuroimage*, 10(2) : 163–172, 1999.

- J. Murre and D. P. Sturdy. The connectivity of the brain : multi-level quantitative analysis. *Biological cybernetics*, 73(6) :529–545, 1995.
- M. Naudin and B. Atanasova. Olfactory markers of depression and alzheimer’s disease. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 45 :262–270, 2014.
- S. Negoias, I. Croy, J. Gerber, S. Puschmann, K. Petrowski, P. Joraschky, and T. Hummel. Reduced olfactory bulb volume and olfactory sensitivity in patients with acute major depression. *Neuroscience*, 169(1) :415–421, 2010.
- T. Nichols and S. Hayasaka. Controlling the familywise error rate in functional neuroimaging : a comparative review. *Statistical methods in medical research*, 12(5) :419–446, 2003.
- T. E. Nichols and A. P. Holmes. Nonparametric permutation tests for functional neuroimaging : a primer with examples. *Human brain mapping*, 15(1) :1–25, 2002.
- K. N. Ochsner, J. A. Silvers, and J. T. Buhle. Functional imaging studies of emotion regulation : a synthetic review and evolving model of the cognitive control of emotion. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1251(1), 2012.
- S. Ogawa and T.-M. Lee. Magnetic resonance imaging of blood vessels at high fields : in vivo and in vitro measurements and image simulation. *Magnetic resonance in medicine*, 16(1) :9–18, 1990.
- S. Ogawa, T.-M. Lee, A. R. Kay, and D. W. Tank. Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 87(24) :9868–9872, 1990.
- E. Oral, M. Aydin, N. Aydin, H. Ozcan, A. Hacimuftuoglu, S. Sipal, and E. Demirci. How olfaction disorders can cause depression? the role of habenular degeneration. *Neuroscience*, 240 :63–69, 2013.
- H.-J. Park and K. Friston. Structural and functional brain networks : from connections to cognition. *Science*, 342(6158) :1238411, 2013.
- T. B. Parrish, D. R. Gitelman, K. S. LaBar, M. Mesulam, et al. Impact of signal-to-noise on functional mri. *Magnetic Resonance in Medicine*, 44(6) :925–932, 2000.
- B. M. Pause, A. Miranda, R. Göder, J. B. Aldenhoff, and R. Ferstl. Reduced olfactory performance in patients with major depression. *Journal of psychiatric research*, 35(5) :271–277, 2001.

BIBLIOGRAPHIE

- M. A. Peluso, D. C. Glahn, K. Matsuo, E. S. Monkul, P. Najt, F. Zamarripa, J. Li, J. L. Lancaster, P. T. Fox, J.-H. Gao, et al. Amygdala hyperactivation in untreated depressed individuals. *Psychiatry Research : Neuroimaging*, 173(2) :158–161, 2009.
- W. Penfield and T. Rasmussen. The cerebral cortex of man macmillan. *New York*, 1950.
- W. D. Penny, K. J. Friston, J. T. Ashburner, S. J. Kiebel, and T. E. Nichols. *Statistical parametric mapping : the analysis of functional brain images*. Academic press, 2011.
- M. Pentzek, B. Grass-Kapanke, and R. Ihl. Odor identification in alzheimer’s disease and depression. *Aging clinical and experimental research*, 19(3) :255–258, 2007.
- K. M. Petersson, T. E. Nichols, J.-B. Poline, and A. P. Holmes. Statistical limitations in functional neuroimaging. i. non-inferential methods and statistical models. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London B : Biological Sciences*, 354(1387) :1239–1260, 1999.
- M. L. Phillips, W. C. Drevets, S. L. Rauch, and R. Lane. Neurobiology of emotion perception ii : implications for major psychiatric disorders. *Biological psychiatry*, 54(5) :515–528, 2003.
- G. B. Pike. Quantitative functional mri : concepts, issues and future challenges. *Neuroimage*, 62(2) :1234–1240, 2012.
- J. Plailly, M. Bensafi, M. Pachot-Clouard, C. Delon-Martin, D. A. Kareken, C. Rouby, C. Segebarth, and J.-P. Royet. Involvement of right piriform cortex in olfactory familiarity judgments. *Neuroimage*, 24(4) :1032–1041, 2005.
- J. Plailly, J. D. Howard, D. R. Gitelman, and J. A. Gottfried. Attention to odor modulates thalamocortical connectivity in the human brain. *Journal of Neuroscience*, 28(20) :5257–5267, 2008.
- R. A. Poldrack, J. A. Mumford, and T. E. Nichols. *Handbook of functional MRI data analysis*. Cambridge University Press, 2011.
- J.-B. Poline, F. Kherif, and W. Penny. Contrasts and classical inference. *Statistical parametric mapping : the analysis of functional brain images*, 1 :126, 2007.
- J. Price. Olfactory system. *The human nervous system*, 2 :979–998, 1990.
- C. D. Proulx, O. Hikosaka, and R. Malinow. Reward processing by the lateral habenula in normal and depressive behaviors. *Nature neuroscience*, 17(9) :1146–1152, 2014.
- C. B. Pull. Dsm-5 et cim-11. 172(8) :677–680, 2014.

- M. E. Raichle. The restless brain : how intrinsic activity organizes brain function. *Phil. Trans. R. Soc. B*, 370(1668) :20140172, 2015.
- M. E. Raichle and A. Z. Snyder. A default mode of brain function : a brief history of an evolving idea. *Neuroimage*, 37(4) :1083–1090, 2007.
- M. E. Raichle, A. M. MacLeod, A. Z. Snyder, W. J. Powers, D. A. Gusnard, and G. L. Shulman. A default mode of brain function. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 98(2) :676–682, 2001.
- K. Ranft, H. Dobrowolny, D. Krell, H. Biela, B. Bogerts, and H.-G. Bernstein. Evidence for structural abnormalities of the human habenular complex in affective disorders but not in schizophrenia. *Psychological medicine*, 40(04) :557–567, 2010.
- A. Reif, S. Fritzen, M. Finger, A. Strobel, M. Lauer, A. Schmitt, and K. Lesch. Neural stem cell proliferation is decreased in schizophrenia, but not in depression. *Molecular psychiatry*, 11(5) :514–522, 2006.
- M. A. Rogers, K. Kasai, M. Koji, R. Fukuda, A. Iwanami, K. Nakagome, M. Fukuda, and N. Kato. Executive and prefrontal dysfunction in unipolar depression : a review of neuropsychological and imaging evidence. *Neuroscience research*, 50(1) :1–11, 2004.
- P. M. Rossini, C. Calautti, F. Pauri, and J.-C. Baron. Post-stroke plastic reorganisation in the adult brain. *The Lancet Neurology*, 2(8) :493–502, 2003.
- J.-P. Royet, J. Plailly, C. Delon-Martin, D. A. Kareken, and C. Segebarth. fmri of emotional responses to odors : influence of hedonic valence and judgment, handedness, and gender. *Neuroimage*, 20(2) :713–728, 2003.
- I. Savic. Imaging of brain activation by odorants in humans. *Current opinion in neurobiology*, 12(4) :455–461, 2002.
- W. B. Scoville and B. Milner. Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 20(1) :11, 1957.
- J. Seubert, J. Freiherr, J. Frasnelli, T. Hummel, and J. N. Lundström. Orbitofrontal cortex and olfactory bulb volume predict distinct aspects of olfactory performance in healthy subjects. *Cerebral Cortex*, 23(10) :2448–2456, 2012.
- Y. I. Sheline, D. M. Barch, J. M. Donnelly, J. M. Ollinger, A. Z. Snyder, and M. A. Mintun. Increased amygdala response to masked emotional faces in depressed subjects resolves with antidepressant treatment : an fmri study. *Biological psychiatry*, 50(9) :651–658, 2001.

BIBLIOGRAPHIE

- G. M. Shepherd, W. R. Chen, D. Willhite, M. Migliore, and C. A. Greer. The olfactory granule cell : from classical enigma to central role in olfactory processing. *Brain research reviews*, 55(2) :373–382, 2007.
- J. Shumake, E. Edwards, and F. Gonzalez-Lima. Opposite metabolic changes in the habenula and ventral tegmental area of a genetic model of helpless behavior. *Brain research*, 963(1) :274–281, 2003.
- R. Sladky, K. J. Friston, J. Tröstl, R. Cunnington, E. Moser, and C. Windischberger. Slice-timing effects and their correction in functional mri. *Neuroimage*, 58(2) :588–594, 2011.
- S. M. Smith. Fast robust automated brain extraction. *Human brain mapping*, 17(3) : 143–155, 2002.
- S. M. Smith, P. T. Fox, K. L. Miller, D. C. Glahn, P. M. Fox, C. E. Mackay, N. Filippini, K. E. Watkins, R. Toro, A. R. Laird, et al. Correspondence of the brain’s functional architecture during activation and rest. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 106(31) :13040–13045, 2009.
- C. Song and B. E. Leonard. The olfactory bulbectomized rat as a model of depression. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 29(4) :627–647, 2005.
- Y. Soudry, C. Lemogne, D. Malinvaud, S.-M. Consoli, and P. Bonfils. Olfactory system and emotion : common substrates. *European annals of otorhinolaryngology, head and neck diseases*, 128(1) :18–23, 2011.
- O. Sporns, G. Tononi, and R. Kötter. The human connectome : a structural description of the human brain. *PLoS computational biology*, 1(4) :e42, 2005.
- L. R. Squire and S. Zola-Morgan. The medial temporal lobe memory system. *Science*, 253(5026) :1380, 1991.
- E. O. Stejskal and J. E. Tanner. Spin diffusion measurements : spin echoes in the presence of a time-dependent field gradient. *The journal of chemical physics*, 42(1) :288–292, 1965.
- P. W. Stroman. *Essentials of functional MRI*. CRC Press, 2016.
- Y. Suzuki, H. D. Critchley, J. Suckling, R. Fukuda, S. C. Williams, C. Andrew, R. Howard, E. Ouldred, C. Bryant, C. G. Swift, et al. Functional magnetic resonance imaging of odor identification : the effect of aging. *The Journals of Gerontology Series A : Biological Sciences and Medical Sciences*, 56(12) :M756–M760, 2001.

- L. Swiecicki, P. Zatorski, D. Bzinkowska, H. Sienkiewicz-Jarosz, J. Szyndler, and A. Scinska. Gustatory and olfactory function in patients with unipolar and bipolar depression. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 33(5) :827–834, 2009.
- J. Talairach and P. Tournoux. Co-planar stereotaxic atlas of the human brain. 3-dimensional proportional system : an approach to cerebral imaging. 1988.
- B. Thirion, P. Pinel, S. Mériaux, A. Roche, S. Dehaene, and J.-B. Poline. Analysis of a large fmri cohort : Statistical and methodological issues for group analyses. *Neuroimage*, 35(1) :105–120, 2007.
- H. Thomas, W. Fries, and H. Distel. Evaluation of olfactory stimuli by depressed patients. *Der Nervenarzt*, 73(1) :71–77, 2002.
- K. R. Thulborn, J. C. Waterton, P. M. Matthews, and G. K. Radda. Oxygenation dependence of the transverse relaxation time of water protons in whole blood at high field. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects*, 714(2) :265–270, 1982.
- A. W. Toga and P. M. Thompson. Mapping brain asymmetry. *Nature Reviews Neuroscience*, 4(1) :37–48, 2003.
- G. Tononi, O. Sporns, and G. M. Edelman. A measure for brain complexity : relating functional segregation and integration in the nervous system. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 91(11) :5033–5037, 1994.
- J. Q. Trojanowski, P. D. Newman, W. D. Hill, and V. M.-Y. Lee. Human olfactory epithelium in normal aging, alzheimer’s disease, and other neurodegenerative disorders. *Journal of comparative neurology*, 310(3) :365–376, 1991.
- R. Turner, P. Jezzard, H. Wen, K. Kwong, D. Le Bihan, T. Zeffiro, and R. S. Balaban. Functional mapping of the human visual cortex at 4 and 1.5 tesla using deoxygenation contrast epi. *Magnetic resonance in medicine*, 29(2) :277–279, 1993.
- N. Tzourio-Mazoyer, B. Landeau, D. Papathanassiou, F. Crivello, O. Etard, N. Delcroix, B. Mazoyer, and M. Joliot. Automated anatomical labeling of activations in spm using a macroscopic anatomical parcellation of the mni mri single-subject brain. *Neuroimage*, 15(1) :273–289, 2002.
- K. Uludag, K. Ugurbil, and L. Berliner. *fMRI : From Nuclear Spins to Brain Functions*, volume 30. Springer, 2015.

BIBLIOGRAPHIE

- P. van Eijndhoven, G. van Wingen, K. van Oijen, M. Rijpkema, B. Goraj, R. J. Verkes, R. O. Voshaar, G. Fernández, J. Buitelaar, and I. Tendolkar. Amygdala volume marks the acute state in the early course of depression. *Biological psychiatry*, 65(9) :812–818, 2009.
- M.-J. van Tol, N. J. van der Wee, O. A. van den Heuvel, M. M. Nielen, L. R. Demenescu, A. Aleman, R. Renken, M. A. van Buchem, F. G. Zitman, and D. J. Veltman. Regional brain volume in depression and anxiety disorders. *Archives of general psychiatry*, 67(10) :1002–1011, 2010.
- F. Varela, J.-P. Lachaux, E. Rodriguez, and J. Martinerie. The brainweb : phase synchronization and large-scale integration. *Nature reviews. Neuroscience*, 2(4) : 229, 2001.
- S. B. Vos, D. K. Jones, B. Jeurissen, M. A. Viergever, and A. Leemans. The influence of complex white matter architecture on the mean diffusivity in diffusion tensor mri of the human brain. *Neuroimage*, 59(3) :2208–2216, 2012.
- T. D. Wager and E. E. Smith. Neuroimaging studies of working memory. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience*, 3(4) :255–274, 2003.
- J. C. Walker, S. B. Hall, D. B. Walker, M. S. Kendal-Reed, A. F. Hood, and X.-F. Niu. Human odor detectability : new methodology used to determine threshold and variation. *Chemical Senses*, 28(9) :817–826, 2003.
- J. L. Warner-Schmidt and R. S. Duman. Hippocampal neurogenesis : opposing effects of stress and antidepressant treatment. *Hippocampus*, 16(3) :239–249, 2006.
- P. Willner, J. Scheel-Krüger, and C. Belzung. The neurobiology of depression and antidepressant action. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 37(10) :2331–2371, 2013.
- D. A. Wilson, J. Chapuis, and R. M. Sullivan. Cortical olfactory anatomy and physiology. *Handbook of olfaction and gustation, 3rd edn. Wiley, Hoboken*, pages 209–223, 2015.
- A. M. Winkler, G. R. Ridgway, M. A. Webster, S. M. Smith, and T. E. Nichols. Permutation inference for the general linear model. *Neuroimage*, 92 :381–397, 2014.
- J. S. Winston, J. A. Gottfried, J. M. Kilner, and R. J. Dolan. Integrated neural representations of odor intensity and affective valence in human amygdala. *Journal of Neuroscience*, 25(39) :8903–8907, 2005.
- M. W. Woolrich, T. E. Behrens, C. F. Beckmann, M. Jenkinson, and S. M. Smith. Multilevel linear modelling for fmri group analysis using bayesian inference. *Neuroimage*, 21(4) :1732–1747, 2004.

- K. Worsley. Statistical analysis of activation images. *Functional MRI : an introduction to methods*, 14 :251–270, 2001.
- K. J. Worsley. Local maxima and the expected euler characteristic of excursion sets of χ^2 , f and t fields. *Advances in Applied Probability*, 26(1) :13–42, 1994.
- K. J. Worsley, A. C. Evans, S. Marrett, and P. Neelin. A three-dimensional statistical analysis for cbf activation studies in human brain. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 12(6) :900–918, 1992.
- D. M. Yousem, R. J. Geckle, W. B. Bilker, and R. L. Doty. Olfactory bulb and tract and temporal lobe volumes : normative data across decades. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 855(1) :546–555, 1998.
- D. H. Zald and J. V. Pardo. Emotion, olfaction, and the human amygdala : amygdala activation during aversive olfactory stimulation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 94(8) :4119–4124, 1997.
- D. H. Zald and J. V. Pardo. Functional neuroimaging of the olfactory system in humans. *International Journal of Psychophysiology*, 36(2) :165–181, 2000.
- D. H. Zald, D. L. Mattson, and J. V. Pardo. Brain activity in ventromedial prefrontal cortex correlates with individual differences in negative affect. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 99(4) :2450–2454, 2002.
- R. J. Zatorre, M. Jones-Gotman, A. C. Evans, and E. Meyer. Functional localization and lateralization of human olfactory cortex. *Nature*, 360(6402) :339–340, 1992.
- H. Zhao, B.-L. Zhang, S.-J. Yang, and B. Rusak. The role of lateral habenula–dorsal raphe nucleus circuits in higher brain functions and psychiatric illness. *Behavioural brain research*, 277 :89–98, 2015.

Annexe A

Imagerie par résonance magnétique

A.1 La qualité des images en MRI

A.1.1 Rapport signal sur bruit

La qualité d'images peut être caractérisée par un critère numérique, le **SNR**, qui dépend des paramètres d'acquisition. En **fMRI**, la stabilité d'une méthode d'acquisition est liée au rapport contraste sur bruit (appelé **CNR Contrast to Noise Ratio (CNR)**) et les modifications de signal liées à l'activation.

Le **SNR** dans un voxel k est défini comme le rapport de la moyenne du signal **MRI** détecté dans ce voxel au cours d'une série temporelle de N volumes ($X_i^k, i \in [1, N]$), divisé par l'écart-type des variations du signal dans ce voxel au cours du temps :

$$SNR^k = \frac{\frac{\sum_{i=1}^N X_i^k}{N}}{\sqrt{\frac{\sum_{i=1}^N (X_i^k - \bar{X}^k)^2}{N-1}}} \quad (\text{A.1})$$

A.1.2 Rapport contraste sur bruit

Le **CNR** quantifie la possibilité de séparer deux niveaux du signal (correspondant à deux tissus différents par ex emple) dans une image. Les différences de signaux entre tissus ou entre tissus sains et pathologiques sont dues aux différences de temps de relaxation (T_1 , T_2 ou T_2^*) ou de densité de protons (ρ_0). Ces différences existent donc naturellement mais elles peuvent être amplifiées par les paramètres (**TE**) et **TR** fixés par l'expérimentateur.

Une définition du contraste entre deux tissus est :

$$CNR_{AB} = \frac{|S_A - S_B|}{\sigma_0} \quad (\text{A.2})$$

Avec S_A et S_B les valeurs du signal **MRI** mesurées respectivement dans les régions A et B et σ_0 l'écart-type du bruit dans le domaine spatial.

A.2 **MRI** de diffusion

La **MRI** de diffusion **dmRI** est une méthode d'acquisition **MRI** qui permet de caractériser les propriétés de diffusion des molécules, essentiellement les molécules d'eau, au sein des tissus cérébraux [Le Bihan et al. 2001].

En effet, dans un milieu biologique, les molécules d'eau ne sont pas immobiles : elles sont soumises à une agitation permanente, le « mouvement brownien », caractérisé par Einstein en 1905 [Einstein 1905], et qui 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 t suit une loi normale, de variance $\langle r^2 \rangle$ donnée par :

$$\langle r^2 \rangle = 6Dt \quad (\text{A.3})$$

Où D est de coefficient de diffusion. Le coefficient de diffusion dépend de la viscosité du milieu et de la température.

Ces mouvements moléculaires sont aléatoires et contraints par les propriétés des tissus cérébraux environnants en fonction de leur architecture et de leur contenu (macromolécules, membranes cellulaires, fibres...). Ainsi, dans le (**Cerebrospinal Fluid (CSF)**), les mouvements des molécules d'eau sont libres (la diffusivité est élevée). Ces mouvements s'effectuent de façon aléatoire dans toutes les directions : on dit que la diffusion des molécules d'eau est isotrope.

Au contraire, dans certaines parties des tissus solides, en particulier dans les fibres de **WM**, la diffusion est contrainte (la diffusivité est réduite) et s'effectue de façon préférentielle le long des fibres : on dit qu'elle est anisotrope [Figure A.1].

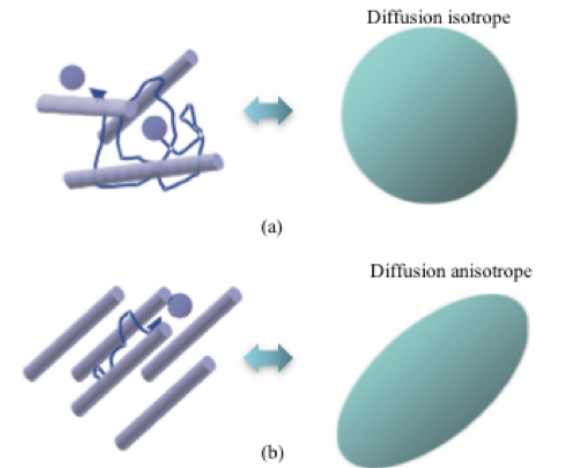


Fig. A.1 La diffusion des molécules d'eau permet d'obtenir localement des informations caractérisant les tissus environnants. (a) La diffusion moléculaire est isotrope lorsqu'elle est identique dans toutes les directions de l'espace, ce qui est le cas, par exemple, pour la [GM](#) et le [CSF](#). (b) En revanche, pour la [WM](#), la diffusion des molécules d'eau est facilitée le long des fibres axonales mais réduite perpendiculairement aux fibres : on dit que la diffusion moléculaire est anisotrope.

Du fait que la microarchitecture restreint le phénomène de diffusion dans l'espace intracellulaire et l'entrave dans l'espace extracellulaire, le coefficient de diffusion D dans le cerveau apparaît inférieur à celui que l'on aurait déterminé en utilisant l'équation [A.3](#) : on parlera de coefficient de diffusion apparent ([Apparent Diffusion Coefficient \(ADC\)](#)) [[Le Bihan et al. 1986](#)].

Par exemple, si l'on considère le phénomène de diffusion au sein des fibres de [WM](#), la valeur du coefficient dans la direction des fibres $D_{\parallel} = 1.2 \times 10^{-3} \text{mm}^2 \text{s}^{-1}$ est plus important que celui dans la direction perpendiculaire $D_{\perp} = 0.4 \times 10^{-3} \text{mm}^2 \text{s}^{-1}$ [[Le Bihan 2003](#)].

MRI pondérée en diffusion

Pour rendre la [MRI](#) sensible à la diffusion, la ([Diffusion-Weighted Imaging \(DWI\)](#)) ajoute aux hétérogénéités du champ magnétique statique \vec{B}_0 deux *gradients de diffusion* noté $g(t)$, successifs de courte durée δ , séparés par un intervalle de temps Δ et d'amplitude très supérieure à celles des hétérogénéités, pour que l'influence de ces dernières devienne négligeable. L'intérêt de ces gradients de diffusion est d'effectuer un marquage en phase des spins selon leur position dans la coupe. Ces gradients de diffusion sont appliqués dans les trois directions et intégrés dans une séquence [EPI](#) qui permet d'éviter les artéfacts de

mouvements.

En effet, à la fin du premier gradient de diffusion, les spins ont accumulé un déphasage proportionnel à leur position spatiale dans la direction du gradient. En supposant que les déplacements des spins soient négligeables, ce déphasage peut être compensé par l'application d'un second gradient (i.e., de même amplitude, de même durée et de même polarité s'il est appliqué après l'impulsion RF 180°). Cependant, les molécules d'eau ayant diffusé dans l'intervalle de temps Δ se retrouvent ainsi hors phase, provoquant une atténuation du signal. Par conséquent, plus le phénomène de diffusion est important dans le sens du gradient de diffusion et moins l'intensité du voxel sera forte dans l'image.

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.2].

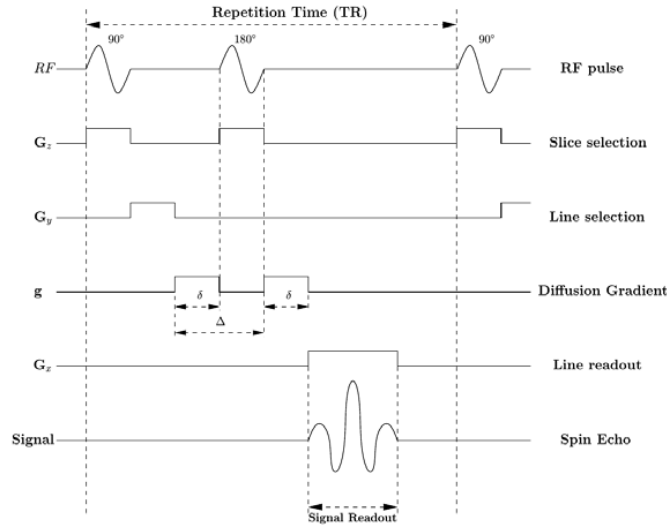


Fig. A.2 Principe de la séquence de **dMRI**. Figure issue de [Stejskal and Tanner 1965].

$$S = S_0 e^{\{-\gamma^2 G^2 \delta^2 (\Delta - \frac{\delta}{3}) ADC\}} \quad (\text{A.4})$$

où S_0 est le signal mesuré sans l'application d'un gradient de diffusion, γ représente le rapport gyromagnétique, G désigne l'amplitude du gradient de diffusion, δ est la durée des impulsions, Δ est l'intervalle de temps entre l'application du premier et du second gradient de diffusion et ADC est le coefficient de diffusion apparent.

L'ensemble de ces paramètres sont combinés en un facteur de diffusion b en (s/mm^2)

tel que :

$$b = \gamma^2 G^2 \delta^2 \left(\Delta - \frac{\delta}{3} \right) \quad (\text{A.5})$$

En résumé, la [DWI](#) permet de calculer le propagateur de diffusion moyen (i.e., la densité de probabilité qu'un ensemble de particules parcourt en moyenne une certaine distance du fait de la diffusion dans un intervalle de temps donné).

Cependant, la diffusion est un processus tridimensionnel et le déplacement moléculaire n'est pas obligatoirement identique dans toutes les directions comme nous avons montré précédemment. Il est important donc de noter que cette technique n'apporte aucune information sur les relations entre le propagateur de diffusion moyen et les directions des faisceaux de fibres de [WM](#).

En faisant varier les paramètres d'acquisition (nombre de directions pour l'application des gradients de diffusion, nombre d'acquisitions et valeur du facteur de diffusion), plusieurs évolutions de la [DWI](#) ont été découvertes. Dans la partie suivante nous allons expliquer la technique d'imagerie par tenseur de diffusion ([Diffusion Tensor Imaging \(DTI\)](#)).

Imagerie du Tenseur de Diffusion

L'imagerie de ([DTI](#)) permet en effet, grâce à la mesure du coefficient de diffusion dans plusieurs directions de l'espace, de calculer un tenseur de diffusion et ainsi de caractériser complètement le phénomène [[Basser et al. 1994](#)].

Le tenseur de diffusion est une matrice \mathbf{D} de taille 3×3 , symétrique et définie positive :

$$\mathbf{D} = \begin{pmatrix} D_{xx} & D_{xy} & D_{xz} \\ D_{yx} & D_{yy} & D_{yz} \\ D_{zx} & D_{zy} & D_{zz} \end{pmatrix} \quad (\text{A.6})$$

Les éléments diagonaux de cette matrice correspondent à la diffusion le long des trois axes orthogonaux, alors que les éléments non diagonaux correspondent à la corrélation des déplacements le long de ces axes (i.e., D_{xy} dénote la corrélation entre les déplacements le long des axes x et y). Les trois éléments présentent des équivalences (tenseur symétriques) : $D_{yx} = D_{xy}$, $D_{zx} = D_{xz}$, $D_{zy} = D_{yz}$.

Le tenseur de diffusion peut être vu comme une ellipsoïde. Les axes principaux de

l'ellipsoïde sont déterminés par trois vecteurs propres ($\vec{e}_1, \vec{e}_2, \vec{e}_3$) associés à trois valeurs propres ($\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3$) caractérisant la diffusion dans les trois directions orthogonales.

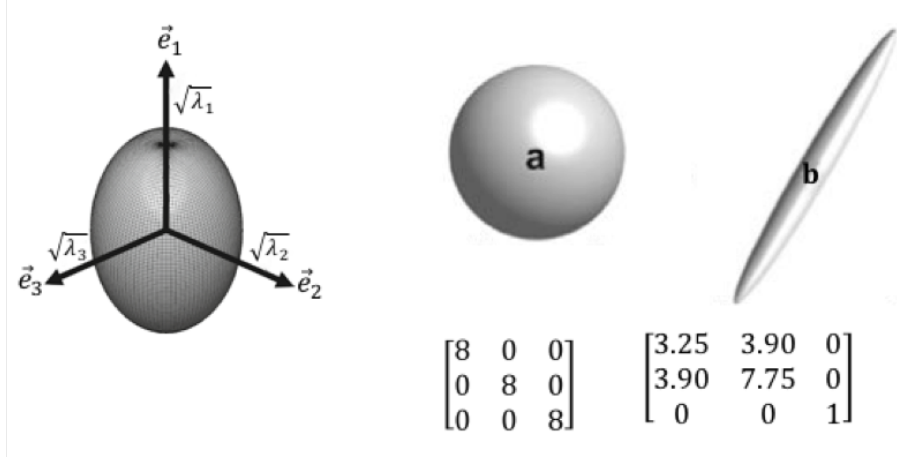


Fig. A.3 Représentation de l'ellipsoïde, 3 « vecteurs propres » associés à ces 3 « valeurs propres ». Les matrices du tenseur de diffusion et les ellipsoïdes correspondant. Figure issue de [Johansen-Berg and Behrens 2013].

Autrement dit, la direction principale de diffusion est représentée par la direction du vecteur propre associé à la valeur propre la plus grande. Une diffusion isotrope sera représentée par un ellipsoïde sphérique [Figure A.3].

Des cartes paramétriques peuvent être calculées à partir du tenseur. Citons notamment :

- la diffusivité Moyenne (**Mean Diffusivity (MD)**) qui est un indice qui permet de caractériser le déplacement global des molécules au sein d'un voxel mais aussi de déceler la présence d'obstacles à la diffusion. Elle est égale à la moyenne des coefficients diagonaux du tenseur de diffusion :

$$MD = \frac{D_{xx} + D_{yy} + D_{zz}}{3} = \frac{\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3}{3} \quad (\text{A.7})$$

La diffusivité est très élevée dans les régions du cerveau présentant peu de barrières, telles les ventricules. Elle est faible dans les régions contenant de nombreux obstacles à la diffusion, telles les fibres nerveuses du corps calleux [Le Bihan et al. 1991].

- la Fraction d'Anisotropie (**Fractional Anisotropy (FA)**) est l'indice le plus utilisé en pratique et permet de mesurer l'anisotropie 0 (i.e., isotrope) et 1 (i.e., anisotrope) [Basser and Pierpaoli 1996].

$$FA = \sqrt{\frac{3}{2}} \frac{\sqrt{3 \cdot [(\lambda_1 - \langle \lambda \rangle)^2 + (\lambda_2 - \langle \lambda \rangle)^2 + (\lambda_3 - \langle \lambda \rangle)^2]}}{\sqrt{2 \cdot (\lambda_1^2 + \lambda_2^2 + \lambda_3^2)}} \quad (\text{A.8})$$

$$\text{avec } \langle \lambda \rangle = \frac{\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3}{3}$$

Si le tenseur de diffusion est devenu populaire du fait qu'il peut caractériser l'anisotropie du propagateur de diffusion moyen ou estimer les directions principales de diffusion dans les voxels, il n'en reste pas moins limité par l'hypothèse d'une diffusion gaussienne. En effet, cette hypothèse limite la prise en compte de la complexité de la microarchitecture cérébrale au sein d'un voxel (i.e., croisement, fusion, division de plusieurs populations de fibres dans un même voxel) [Vos et al. 2012].

Annexe B

DEP-ARREST CLIN

B.1 Les populations étudiées

Les critères d'inclusion et d'exclusion sont présentés en détails dans le tableau suivant :

	PATIENTS « EDC »	SUJETS SAINS « HC »
Critères d'inclusion communs	<ul style="list-style-type: none">• Hommes et femmes.• Agés de 18 à 65 ans.• Ayant reçu une information adaptée.• Acceptant de participer à l'étude.• Signature du formulaire de consentement éclairé et écrit.• Affiliation à un régime de sécurité sociale.	
Critères d'exclusion communs	<ul style="list-style-type: none">• Participation à une recherche biomédicale dans les 2 mois précédents.• Refus de participer à l'étude.• Grossesse en cours.• Toute pathologie médicale non stable et/ou significative, selon l'appréciation du clinicien.• Toute pathologie inflammatoire.• Trouble de l'olfaction d'origine somatique.• Pathologie ORL, notamment sinusite chronique, polypose nasale, rhinite allergique.• Traitement pour une pathologie somatique pouvant faire varier la thymie, notamment les corticoïdes.• Contre-indication à une MRI (tout matériel médical électronique implanté de manière inamovible : corps étranger métallique oculaire (éclats accidentels ou autres) ; pacemaker (simulateur cardiaque) ; neuro-stimulateur (traitement des	

ANNEXE B. DEP-ARREST CLIN

	<p>douleurs) ; implants cochléaires ; valve cardiaque métallique ; clips vasculaires anciennement implantés sur anévrisme crânien.</p> <ul style="list-style-type: none">• Mesure de tutelle, curatelle, sauvegarde de justice.	
Critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none">• EDC (DMS-V) dans le cadre d'un trouble dépressif unipolaire Hospitalisés ou consultants dans le service de Psychiatrie du CHU de Bicêtre.• N'ayant pas reçu de traitement antidépresseur depuis au moins 1 mois.• HDRS-17 > 17.• Nécessitant l'instauration d'un traitement antidépresseur en monothérapie par venlafaxine.	<ul style="list-style-type: none">• Sujets sains contrôles appariés pour l'âge, le sexe et la consommation de tabac avec les sujets du groupe « EDC » naïfs de traitement antidépresseur.

Tab. B.1 – Les critères d'inclusion et de non-inclusion des populations étudiées.

Liste des acronymes

- 5-HT** Serotonin or 5-hydroxytryptamine. [3](#)
- AAL** Anatomical Automatic Labeling. [41](#)
- AC** Anterior Commissure. [68](#), [69](#)
- ACC** Anterior Cingulate Cortex. [4](#), [6](#), [14](#), [15](#), [75](#), [79](#)
- ADC** Apparent Diffusion Coefficient. [III](#)
- AMYG** Amygdala. [4](#), [6](#), [11](#), [13–17](#), [71](#)
- ANOVA** ANalysis Of VAriance. [73](#), [75](#), [76](#)
- AON** Anterior Olfactory Nucleus. [9](#)
- APC** Anterior Prefrontal Cortex. [77](#)
- BET** Brain Extraction Tool. [68](#)
- BOLD** Blood Oxygen Level Dependent. [25](#), [26](#), [30](#), [35](#), [42](#), [43](#), [46–49](#), [52](#), [54](#), [68](#)
- BSS** Blind Source Separation. [55](#)
- CBF** Cerebral Blood Flow. [25–27](#)
- CBV** Cerebral Blood Volume. [25–27](#)
- CG** Cingulate Gyrus. [74](#), [75](#)
- CIM-10** Classification Internationale des Maladies, 10ème révision. [1](#), [2](#)
- CMRglu** Cerebral Metabolic Rate of Glucose. [26](#)
- CMRO2** Cerebral Metabolic Rate of Oxygen. [26](#), [27](#)
- CNR** Contrast to Noise Ratio. [I](#)
- CNS** Central Nervous System. [3](#)
- CRC** Centre de Recherche Clinique. [65](#)
- CSF** Cerebrospinal Fluid. [II](#), [III](#)
- DA** Dopamine. [3](#)
- DALYs** Disability-adjusted life years. [1](#)
- DCM** Dynamic Causal Modeling. [37](#)
- dHb** Deoxyhemoglobin. [25–28](#)
- dIPFC** Dorsolateral Prefrontal Cortex. [15](#), [75](#), [77](#), [78](#)
- DMN** Default Mode Network. [35](#), [36](#)
- dMRI** Diffusion MRI. [II](#), [IV](#), [20](#), [33](#), [34](#)
- DMS-V** Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. [XI](#), [XII](#), [1](#), [2](#), [64](#)
- DTI** Diffusion Tensor Imaging. [V](#)
- DWI** Diffusion-Weighted Imaging. [III](#), [V](#)
- EC** Effective Connectivity. [33](#), [37](#)
- EC** Euler Characteristic. [54](#)
- EC** Entorhinal Cortex. [8](#), [9](#), [16](#), [17](#), [81](#)
- EDC** Episode dépressif caractérisé. [IX](#), [XI](#), [1](#), [2](#), [64](#), [70](#), [71](#), [74](#), [75](#), [77–80](#)
- EEG** Electroencephalography. [34](#)
- EPI** Echo-Planar Imaging. [III](#), [31](#), [66](#), [68](#)
- FA** Fractional Anisotropy. [VI](#)
- FC** Functional Connectivity. [31](#), [33–35](#), [37](#), [42](#), [55](#)

- FDR** False Discovery Rate. 54
- FEAT** fMRI Expert Analysis Tool. 68
- FFX** Fixed Effects. 57–59, 69, 71
- fMRI** Functional Magnetic Resonance Imaging. I, 14, 15, 18, 20, 25–28, 30, 31, 34, 35, 37–43, 46, 49, 50, 55, 56, 58, 62, 64, 66–70, 77, 78
- FN** False Negatives. 53
- FOV** Field Of View. 66
- FP** False Positives. 52–54, 60
- FSL** Functional MRI of the brain software Library. 38, 62, 68, 73, 77
- FWER** Family Wise Error Rate. 53, 77
- FWHM** Full Width at Half Maximum. 42, 69
- GLM** General Linear Model. 36, 39, 46, 47, 50, 54, 57, 59, 69, 73
- GM** Grey Matter. III, 16, 71
- HbO₂** Oxygenhemoglobin. 25–28
- HC** Healthy Controls. IX, 65, 70, 71, 73–75, 77–79
- HDRS-17** Hamilton Depression Rating Scale. XI, 64, 65
- HIP** Hippocampus. 4–6, 9, 14–16, 71, 74
- HRF** Hemodynamic Response Function. 28, 39, 48
- HTHA** Hypothalamus. 9, 14, 15, 17, 78
- IC** Insular Cortex. 9
- ICA** Independent Component Analysis. 37, 54–56
- IN** Insula. 74, 75, 77
- IPL** Inferior Parietal Lobule. 35, 73
- ISIPCA** Institut Supérieur International du Parfum et de la Cosmétique et de l’Aromatique. 67
- LHb** Lateral Habenula. 17, 18
- LTC** Lateral Temporel Cortex. 35
- M** Spearmint. 67
- MCFLIRT** intra-modal motion correction tool. 69
- MCP** Multiple Comparisons Problem. 53
- MD** Mean Diffusivity. VI
- MDD** Major Depressive Disorder. 1
- MDNT** Dorsomedial Nucleus Thalamic. 9, 17, 81
- MEG** MagnetoElectroEncephhalography. 34
- MFX** Mixed Effects. 59
- MHb** Medial Habenula. 17
- MNI** Montreal Neurological Institute. 41, 69
- mPFC** Medial prefrontal Cortex. 15, 35, 75, 77, 78
- MRI** Magnetic Resonance Imaging. I–III, X, 20, 22, 24, 25, 30, 33, 41, 43, 64–66, 68
- MVPA** Multi-Variate Pattern analysis. 37
- NA** Noradrenaline. 3
- NMR** Nuclear Magnetic Resonance. 20–22
- NPC** Non-Parametric Combination. 61, 77
- NVC** Neurovascular Coupling. 26, 28
- OB** Olfactory Bulb. 3, 5, 7–9, 11, 64
- OE** Olfactory Epithelium. 7, 8

- OEF** Oxygen Extraction Fraction. 26, 27
- OFC** Orbitofrontal Cortex. 6, 8, 9, 15–17, 71, 75, 77, 78, 81
- ON** Odor Neutral. 12, 14, 67–69, 71–76, 78, 80
- OP** Odor Pleasant. 12, 14, 67–69, 71–79
- ORL** Oto-Rhino-Laryngologie. X, 64
- OT** Olfactory Tubercle. 8, 9, 17, 81
- OU** Odor Unpleasant. 12, 14, 67–69, 71–80
- PALM** Permutation Analysis of Linear Models. 62, 77, 80
- PC** Piriform Cortex. 8, 9, 14, 16, 17, 77, 81
- PCA** Principal Component Analysis. 37, 54, 55
- PCC** Posterior Cingulate Cortex. 35, 74
- PDF** Probability Density Function. 51, 61
- PET** Positron Emission Tomography. 14, 34
- PFC** Prefrontal Cortex. 15, 16, 75
- PHIP** Parahippocampal. 71, 74, 78
- pi-fMRI** Pattern information fMRI. 37
- RF** Radio Frequency. IV, 22–24
- RFT** Random Field Theory. 54
- RFX** Random Effects. 57–59
- rs-fMRI** Resting-State fMRI. 30, 35
- RSN** Resting State Network. 35
- S** Sandalwood. 67
- SC** Structural Connectivity. 33, 34
- SEM** Structural Equation Modeling. 37
- SNR** Signal to Noise Ratio. I, 30
- SPL** Superior Parietal Lobule. 73
- SPM** Statistical Parametric Mapping. 38, 58
- SVD** Singular Value Decomposition. 55
- T0** datation. 64, 71, 74, 79
- T3** datation. 64, 65, 79
- TE** Echo Time. I, 66
- THA** Thalamus. 9, 11, 14–17, 71, 81
- TR** Repetition Time. I, 31, 38, 39, 42, 47, 49, 66
- VS** Ventral Striatum. 9
- W** Wine. 67
- WHO** World Health Organization. 1
- WM** White Matter. II, III, V, 33

Titre : Connectivité fonctionnelle des réseaux neuronaux intégratifs du système limbique étudiée en IRM fonctionnelle d'activation par stimuli olfactifs

Mots clés : Olfaction, Dépression, IRM fonctionnelle

Résumé : Les mécanismes précis à l'origine de la dépression ne sont pas encore élucidés. L'avènement des techniques de neuro-imagerie fonctionnelle telle que l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (fMRI) fournit un outil puissant permettant non seulement de définir les circuits neurobiologiques perturbés dans la dépression, mais aussi de mieux comprendre la contribution de chaque région.

Les objectifs de ce travail ont consisté à mettre en évidence : (i) les clusters neuronaux impliqués dans l'évaluation hédonique d'un odorat, (ii) les anomalies cérébrales fonctionnelles sous-tendant les déficits olfactifs dans l'épisode de dépression caractérisée (EDC) et (iii) les modulations de ces anomalies suite à un traitement d'antidépresseur.

Trente-huit patients dépressifs et trente sujets sains ont été sélectionnés pour réaliser un examen de fMRI comprenant trois tâches olfactives, les trois odeurs sont la menthe crépue (odeur agréable), bois de santal (odeur neutre) et le lie de vin (odeur désagréable).

D'après notre étude nous avons conclu que les patients déprimés présentent des anomalies de fonctionnement dans le thalamus qui peut être considéré un marqueur efficace pour le pronostic de la dépression. De plus, la fMRI constitue un bon outil pour juger de l'efficacité du traitement antidépresseur.

Title: Functional connectivity of the integrative neural networks of the limbic system studied in functional MRI of activation by olfactory stimuli

Keywords: Olfaction, Depression, functional MRI

Abstract: The precise mechanisms at the origin of the depression are not yet elucidated. The advent of functional neuroimaging techniques such as functional magnetic resonance imaging (fMRI) has provided a powerful tool not only for defining the neurobiological circuits disturbed in depression, but also for better understanding the contribution of each region. The objectives of this work were to highlight: (i) the clusters involved in the hedonic evaluation of the smell (ii) the functional brain abnormalities underlying the olfactory deficits in the major depressive episode (MDE) and (iii) the modulations of these abnormalities following antidepressant treatment.

Thirty-eight depressive patients and thirty healthy subjects were selected to perform a fMRI examination with three tasks: recognizing three smells which are the spearmint, sandalwood and wine lees.

Based on our study, we can conclude that depressed patients have functional abnormalities in the thalamus, this region may be considered as a good marker for the prognosis of depression. In addition, fMRI could be a good tool to evaluate the treatment performance of antidepressant treatment.