



Etude et modélisation de la plasticité cérébrale chez des patients porteurs de lésions gliales de bas grade opérés en chirurgie éveillée

Arthur Coget

► To cite this version:

Arthur Coget. Etude et modélisation de la plasticité cérébrale chez des patients porteurs de lésions gliales de bas grade opérés en chirurgie éveillée. Autre [q-bio.OT]. Université Montpellier, 2020. Français. NNT : 2020MONT053 . tel-03215679

HAL Id: tel-03215679

<https://theses.hal.science/tel-03215679>

Submitted on 3 May 2021

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.

THÈSE POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER

En Physique

École doctorale I2S

Unité de recherche UMR 5221, CNRS, Laboratoire Charles Coulomb

Etude et modélisation de la plasticité cérébrale chez des patients porteurs de lésions gliales de bas grade opérés en chirurgie éveillée

Présentée par Arthur COGET

Le 8 septembre 2020

Sous la direction de François MOLINO

Co-encadrants : Nicolas MENJOT de CHAMPFLEUR, Emmanuelle LE BARS

Devant le jury composé de

Hugues DUFFAU, Professeur, Centre Hospitalier Universitaire de Montpellier

Lucie HERTZ-PANNIER, MD-PhD, Neurospin, CEA-Saclay, Université de Paris

Habib BENALI, Professeur, Université Concordia, Montréal, Canada

Emmanuelle LE BARS, PhD, I2FH, Centre Hospitalier Universitaire de Montpellier

François MOLINO, Maître de conférences, Laboratoire Charles-Coulomb, Montpellier

Président du jury

Rapporteur

Rapporteur

Invitée

Directeur de thèse



UNIVERSITÉ
DE MONTPELLIER



École doctorale I2S

THÈSE

pour obtenir le grade de docteur

Université de Montpellier

Spécialité doctorale “Physique”

présentée et soutenue publiquement par

Arthur COGET

le 8 septembre 2020

Étude et modélisation de la plasticité cérébrale chez des patients porteurs de lésions gliales de bas grade opérés en chirurgie éveillée

Directeur de thèse : **François MOLINO**

Co-encadrants de thèse : **Nicolas MENJOT DE CHAMPFLEUR, EMMANUELLE LE BARS**

Jury

**Hugues Duffau, Professeur,
Lucie Hertz-Pannier, MD-PhD,
Habib Benali, Professeur,
Emmanuelle Le Bars, PhD,
François Molino, MdC,**

CHRU Montpellier
CEA-Saclay, Université de Paris
Université Concordia, Montréal
I2FH, CHRU Montpellier
L2C, Montpellier

Président du Jury
Rapporteur
Rapporteur
Invitée
Directeur de thèse

Table des matières

1	Introduction	5
1.1	Introduction	5
1.2	Références	7
2	Gliomes diffus de bas grade : une introduction	8
2.1	Généralités	8
2.2	Interaction entre gliomes diffus de bas grade et neuroplasticité	20
2.3	Chirurgie éveillée et neuroplasticité	28
2.4	Références	30
3	Outils expérimentaux dans le suivi longitudinal des gliomes	38
3.1	Suivi des gliomes diffus de bas grade en imagerie conventionnelle	38
3.2	Plasticité, réseaux, gliomes : outils conceptuels et expérimentaux de l'imagerie fonctionnelle	42
3.3	Imagerie de perfusion	70
3.4	Imagerie de diffusion anisotrope	73
3.5	Références	75
4	L'homotopie fonctionnelle	84
4.1	Méthodes	84
4.2	Une observation inattendue	87
4.3	Définition et principes de l'homotopie fonctionnelle	93
4.4	Les ruptures d'homotopie fonctionnelle en contexte pathologique	94
4.5	Les causes possibles d'une rupture d'homotopie fonctionnelle	96
4.6	Stratégies et approches expérimentales	97
4.7	Références	98
5	Connectivité anatomique	103
5.1	Introduction	103
5.2	Le corps calleux	104
5.3	Corps calleux et homotopie fonctionnelle	107
5.4	Méthodes	108
5.5	Nos données	111
5.6	Conclusion intermédiaire :	128
5.7	Références	128
6	Analyse des délais du signal	134
6.1	Introduction	134
6.2	Analyse de la perfusion cérébrale	135
6.3	Analyse de cartes de délais en Imagerie fonctionnelle de repos en péri-opératoire	151

6.4	Références	164
7	Conclusion	169
A	Annexes	I
A.1	Articles soumis ou acceptés	I

Liste des figures

2.1	Classification OMS 2016 des tumeurs du système nerveux central	9
2.2	Imagerie IRM de gliomes diffus de bas grade.	14
2.3	Diagnostic histologique et moléculaire des gliomes diffus de bas grade. . . .	15
2.4	Réprésentation schématique de l'évolution naturelle d'un gliome diffus de bas grade non traité.	15
2.5	Photographie d'une salle d'opération au Montreal Neurological institute en 1958	17
2.6	Photographie d'une chirurgie en condition éveillée par le Professeur Hugues Duffau	18
2.7	Différents types de réorganisations induites par la présence d'un gliome diffus de bas grade.	27
3.1	Signes IRM de néo-angiogénèse chez un patient porteur d'une lésion gliale de bas grade.	41
3.2	Type de réseau et balance coût/efficacité	43
3.3	Modularité	45
3.4	Schéma représentant les différents types de connectivité.	47
3.5	Illustration issue de OGAWA et collab. [1990] : Effet du taux sanguin de CO2 sanguin sur le contraste BOLD.	48
3.6	Illustration issue de (OGAWA et collab. [1992]) : Variations du signal BOLD concomitantes de stimuli lumineux au sein du cortex visuel.	50
3.7	L'unité neurovasculaire	51
3.8	Structure chimique de l'hème	51
3.9	Oxyhémoglobine, désoxyhémoglobine et champs magnétique.	52
3.10	Métabolisme énergétique cérébral au repos et en activité.	52
3.11	Représentation schématique de la fonction de réponse hémodynamique et des phénomènes physiologiques sous-jacents.	53
3.12	Paradigme en bloc et paradigme événementiel.	55
3.13	Exemple de stratégie de comparaison par soustraction.	56
3.14	Exemple de stratégie de comparaison par design de conjonction	57
3.15	Modèle linéaire généralisé.	58
3.16	Test statistique de Student.	59
3.17	Réseaux fonctionnels de repos parmi les plus robustes.	63
3.18	Caractéristiques d'un graphe	66
3.19	Stratégies d'analyse d'IRM fonctionnelle de repos.	67
3.20	Déconvolution de la courbe de concentration par la fonction d'entrée artérielle.	72
3.21	Diagonalisation du tenseur de diffusion, notions d'isotropie et anisotropie.	74
4.1	Variations péri-opératoires de la connectivité fonctionnelle.	90

4.2	Analyse de connectivité fonctionnelle en utilisant la méthode VMHC et en comparant les IRM 1, IRM 2 et IRM 3 ($P < 0.05$; FWE-corrected).	92
5.1	Anatomie du corps calleux.	104
5.2	Organisation topographique du corps calleux chez l'être humain.	105
5.3	Diagramme des flux présentant la sélection des patients pour l'évaluation péri-opératoire (cohorte 1) et à long terme (cohorte 2) de la connectivité anatomique.	109
5.4	Evolution de la fraction d'anisotropie au sein de l'ensemble du corps calleux au cours du suivi sur 2 ans.	115
5.5	Evolution de la fraction d'anisotropie au sein du genou du corps calleux au cours du suivi sur 2 ans.	116
5.6	Evolution de la fraction d'anisotropie au sein du corps du corps calleux au cours du suivi sur 2 ans.	116
5.7	Evolution de la fraction d'anisotropie au sein du splénium du corps calleux au cours du suivi sur 2 ans.	117
5.8	Evolution de la diffusivité axiale au sein de l'ensemble du corps calleux au cours du suivi sur 2 ans.	119
5.9	Evolution de la diffusivité radiale au sein de l'ensemble du corps calleux au cours du suivi sur 2 ans.	119
5.10	Evolution différenciée de la fraction d'anisotropie en fonction du statut clinique post-opératoire immédiat au sein de l'ensemble du corps calleux au cours du suivi sur 2 ans.	122
5.11	Evolution différenciée de la fraction d'anisotropie en fonction du statut clinique post-opératoire immédiat au sein du genou du corps calleux au cours du suivi sur 2 ans.	123
5.12	Evolution différenciée de la fraction d'anisotropie en fonction du statut clinique post-opératoire immédiat au sein du corps du corps calleux au cours du suivi sur 2 ans.	124
5.13	Evolution différenciée de la fraction d'anisotropie en fonction du statut clinique post-opératoire immédiat au sein du splénium du corps calleux au cours du suivi sur 2 ans.	125
5.14	Evolution différenciée de la diffusivité axiale en fonction du statut clinique post-opératoire immédiat au sein de l'ensemble du corps calleux au cours du suivi sur 2 ans.	126
5.15	Evolution différenciée de la diffusivité radiale en fonction du statut clinique post-opératoire immédiat au sein de l'ensemble du corps calleux au cours du suivi sur 2 ans.	127
6.1	Diagramme des flux présentant la sélection des patients pour l'évaluation péri-opératoire de la perfusion cérébrale.	135
6.2	Atlas AAL et carte paramétrique du TMAX	138
6.3	Régions suivant les Profils 1 et 2 concernant l'évolution péri-opératoire des paramètres de perfusion.	141
6.4	Région S telle qu'identifiée	153
6.5	Région S et connectivité sous Conn	154
6.6	Putamens et connectivité sous Conn	156
6.7	Noyaux caudés et connectivité sous Conn	157
6.8	Thalamus et connectivité sous Conn	158
6.9	Pallidum et connectivité sous Conn	159

6.10 Connectivité fonctionnelle sous Conn de la régions S gauche aux temps pré-opératoire, post-opératoire immédiat et à 3 mois de la chirurgie.	160
6.11 Connectivité fonctionnelle sous Conn de la régions S droite aux temps pré-opératoire, post-opératoire immédiat et à 3 mois de la chirurgie	161

Liste des tableaux

4.1	Caractéristiques des patients.	88
4.2	Analyse de connectivité fonctionnelle en comparant IRM 1 et IRM 2 à l'aide du logiciel CONN.	89
4.3	Analyse de connectivité fonctionnelle en comparant IRM 2 et IRM 3 à l'aide du logiciel CONN.	92
5.1	Caractéristique des patients.	114
6.1	Caractéristique des patients.	137
6.2	Résultats correspondant au Profil 1 , paramètres <i>perfusionnels</i>	142
6.3	Résultats correspondant au Profil 1 , paramètres <i>dynamiques</i>	143
6.4	Résultats correspondant au Profil 2 , paramètres <i>perfusionnels</i>	147
6.5	Résultats correspondant au Profil 2 , paramètres <i>dynamiques</i> , première partie	148
6.6	Résultats correspondant au Profil 2 , paramètres <i>dynamiques</i> , seconde partie	149

Remerciements

Aux membres du jury :

Je remercie vivement *le Professeur Hugues DUFFAU* de m'avoir fait l'honneur de présider le jury ainsi que *le Docteur Lucie HERTZ-PANNIER* et *le Professeur Habib BENALI* d'avoir accepté de rapporter ce travail de thèse et d'y avoir consacré du temps en cette période difficile. Je remercie également *le Docteur Emmanuelle LE BARS* de sa participation à ce jury et pour ses conseils et éclairages apportés à mon travail, toujours avec bienveillance.

A mes encadrants :

Au *Docteur François MOLINO*, je te remercie vivement d'avoir accepté d'être mon directeur de thèse d'université ainsi que pour toute l'aide apportée à la rédaction de ce manuscrit, toujours avec gentillesse et disponibilité. J'ai pu grâce à tes remarques, souvent reconsidérer et aborder les sujets sous des angles différents. J'ai pu enfin repousser mes limites en informatique après que tu m'aies suggéré de rédiger le manuscrit sous Latex.

Au *Professeur Nicolas MENJOT de CHAMPFLEUR*, je te remercie de ton implication et du temps consacré pour m'encadrer dans ce travail, lors de la rédaction des articles ainsi que pour la confiance que tu m'as accordée lorsque tu m'as confié ce sujet. Je t'exprime toute ma reconnaissance car j'ai pu à ton contact apprendre le raisonnement scientifique, le sens de l'organisation, ainsi que la rigueur dans le travail et dans la recherche. Et enfin je te remercie d'être à mes côtés et de m'avoir guidé depuis le début de mon parcours professionnel.

A la NASA team :

A *Jérémy DEVERDUN*, je te remercie pour ton investissement, ton aide et soutien indispensables apportés sur ce travail. Tu as toujours répondu à mes questions avec gentillesse, patience et avec ta bonne humeur légendaire.

Merci également à mon co-chef de clinique *Pierre LEPRETRE*. Cela a été un plaisir de partager ces deux années de clinicat avec toi et merci d'avoir mis à profit tes talents de designer dans la réalisation de figures de ce travail.

Un grand merci également à tous les membres de la salle de recherche : *Margaux, Justine, Amel, Liesjet, Victor* pour l'ambiance conviviale, les délicieux gâteaux et bien sûr pour les parties d'escape rooms et autres jeux.

Je tiens à adresser mes remerciements à l'équipe du service de Neuroradiologie de Montpellier :

Au *Docteur Nicolas LEBOUQC* : Je te remercie pour ta participation aux comités de suivi de thèse et bien-sûr pour ton enseignement précieux en neuroradiopédiatrie.

Au *Professeur Vincent COSTALAT* : Je te remercie pour ton accueil dans le service et la confiance que tu m'accordes.

Au *Professeur Alain BONAFE* : Je vous vous remercie pour vos commentaires sur ce travail,

ainsi que pour votre enseignement.

Merci également aux *Docteur Cyril DARGAZANLI, Docteur Pierre-Henri LEFEVRE, Docteur Frederico CAGNAZZO, Docteur Imad DERRAZ, Docteur Grégory GASCOU, Docteur Carlos RIQUELME BAREIRO, Docteur Christophe LANGLOIS*, pour votre accueil dans l'équipe et accompagnement. Et merci également à *Charlotte BOYER*, c'est toujours un plaisir de travailler avec toi. Au Docteur *Sophie MENJOT de CHAMPFLEUR*, je te remercie pour ta contribution à ce travail et pour ton accompagnement au début de ma formation.

Je veux exprimer toute ma reconnaissance à *Olivier MARTIN* et toute **l'équipe des manipulateurs radio du service** pour l'atmosphère de travail chaleureuse et bien-sûr pour les acquisitions d'IRM fonctionnelle sur lesquelles reposent cette thèse : un grand merci donc à *Sébastien, Thierry, Christian, Assiya, Patrick, Ghania, Aurélie, Gwenhaël, Sophie, Simon, les Lucie, Eugénie, les Elodie, Fatima, Yohan, Sandrine B, Blandine, Fabienne, Amelle, Sandrine C, Guilhem, Marion, Valérie, Boualem, Eleonore, Jérôme, Nadia, Sylvain, Carole, Caroline, Julien, Rachel, Pierre, Jean François* et à ceux que j'ai pu oublier.

Je tiens à remercier vivement **les secrétaires du service** pour leur aide au quotidien : un grand merci donc à *Monique, Virginie, Camille, Sophie, Françoise, Nathalie, Marie-Claire, Hélène, Valérie, Aurélie, Johanna*.

A ma famille :

A mes parents et mes frères Aloïs et Maël, qui m'ont toujours encouragé et soutenu dans mes études.

Merci également aux *Coget, aux Madrid, aux Poussanais, aux Jarjattiens, aux Perreuxiens*, qui sont toujours à mes côtés dans ma vie personnelle et professionnelle.

Aux Amis :

Un grand merci aux amis pour leur soutien : *Stéphanie, Vidi et Mathieu, Juju, Stef et Jojo, Caroline et Sylvain, Anaïs et Benjamin, Ralf*.

Et bien sûr :

A ma femme Chloé, ma fille Jeanne et à mon petit garçon à venir, qui sont tout pour moi, ma fierté et mon bonheur.

Abréviations

ADC : coefficient apparent de diffusion (apparent diffusion coefficient)
AFNI : analysis of functional neuroimages
AIF : fonction d'entrée artérielle (arterial input function)
ALFF : analyse des fluctuations basses fréquences (amplitude of low frequency fluctuations)
ATP : adénosine triphosphate
AVC : accident vasculaire cérébral
BOLD : blood oxygenation level dependent
CBF : débit sanguin cérébral (cerebral blood flow)
CBV : volume sanguin cérébral (cerebral blood volume)
CMRgluc : consommation cérébrale en glucose (cerebral metabolic rate of glucose)
CMR_{O₂} : consommation cérébrale en oxygène (cerebral metabolic rate of oxygen)
CSVD : block-circulant singular value decomposition
CTC : concentration-time course
DSC-MRI : imagerie de perfusion de premier passage en IRM (dynamic susceptibility contrast-magnetic resonance imaging)
EEG : électroencéphalographie
FA : fraction d'anisotropie
FDR : false discovery rate
FSL : FMRIB software library
FWER : family wise error rate
GE-EPI : gradient echo-echo planar imaging
ICA : analyse en composantes indépendantes (independent components analysis)
IDH : isocitrate dehydrogenase
LFP : local field potential
MEG : magnétoencéphalographie
MTT : temps de transit moyen (mean transit time)
MUA : multi-unit activity
OEF : fraction d'extraction d'oxygène (oxygen extraction fraction)
PCV : procarbazine, CCNU, vincristine
rCBF : débit sanguin cérébral régional (regional cerebral blood flow) ou débit sanguin cérébral relatif (relative cerebral blood flow)
rCBV : volume sanguin cérébral régional (regional cerebral blood volume) ou volume sanguin cérébral relatif (relative cerebral blood volume)
Reho : homogénéité régionale (regional homogeneity)
rTMS : stimulation transcrânienne magnétique répétée (repetitive transcranial magnetic stimulation)
SPM : statistical parametric mapping
TEP (PET en anglais) : tomographie par émission de positons (positron emission tomography)
TMAX : temps au maximum de la fonction résiduelle (time to maximum)
TR : temps de répétition
TTP : temps jusqu'à la valeur crête (time to peak)
VMHC : voxel mirror homotopic connectivity

Chapitre 1

Introduction

Sommaire

1.1 Introduction	5
1.2 Références	7

1.1 Introduction

Les gliomes diffus de bas grades sont des tumeurs cérébrales qui affectent l'adulte jeune. Ces tumeurs progressent de façon lente, ce qui laisse le temps aux réseaux de neurones de s'adapter et de se réorganiser fortement. Cette réorganisation est telle que les patients ne présentent en général pas de déficit clinique évident au diagnostic. Le diagnostic est en effet la plupart du temps réalisé à la suite de crises d'épilepsies. L'évolution naturelle des gliomes diffus de bas grade se fait malheureusement de façon inéluctable vers la transformation maligne en 6 à 7 ans, menant alors rapidement au décès du patient ([DUFFAU \[2019\]](#)). Le traitement de cette maladie a été ces deux dernières décennies révolutionné par la redécouverte d'une technique chirurgicale : la chirurgie en condition éveillée avec stimulations cortico-sous-corticales. Par cette technique le chirurgien effectue une résection optimale de la tumeur tout en préservant les régions fonctionnelles du cerveau, permettant ainsi de retarder la transformation anaplasique et donc de chroniciser cette maladie.

De part son évolution très lente et les réorganisations neuronales qu'il engendre, le gliome diffus de base grade apparaît comme un modèle pathologique remarquable pour l'étude de la plasticité cérébrale. La plasticité cérébrale est un processus qui peut s'observer à l'échelle *microscopique*, par exemple au niveau de la synapse, ou à une échelle *macroscopique*, en s'intéressant aux connexions entre régions cérébrales. Elle se manifeste tout au long de la vie, qu'elle soit modelée entre autres par les apprentissages, ou qu'elle soit déclenchée à la suite d'évènements pathologiques. Le moment post-opératoire, en particulier dans le contexte de la chirurgie éveillée des gliomes de bas grade, est une période très intéressante à ce sujet puisque la chirurgie elle-même, en endommageant les tissus cérébraux, mène sans surprise à de profonds réarrangements de réseaux neuronaux ([VASSAL et collab. \[2017\]](#) ; [BOYER et collab. \[2016\]](#)).

L'imagerie fonctionnelle de repos est un outil robuste en IRM pour étudier la plasticité cérébrale ([GUERRA-CARRILLO et collab. \[2014\]](#)). Au contraire de l'IRM fonctionnelle de tâche, l'IRM fonctionnelle de repos peut être réalisée chez des patients non coopérants, puisqu'elle ne nécessite aucune participation du patient. Ceci est particulièrement intéressant durant la période post-opératoire de la chirurgie éveillée, pendant laquelle les pa-

tients sont fréquemment confus ou même présentent un déficit clinique. Un autre avantage conséquent de cette méthode est la possibilité d'analyser simultanément l'ensemble des réseaux neuronaux en une seule acquisition et non pas une seule fonction à la fois. Cette imagerie est basée sur l'analyse du signal BOLD lui-même, le reflet du ratio entre hémoglobine et désoxyhémoglobine, dont les variations locales sont le résultat du couplage neuro-vasculaire et peuvent ainsi refléter l'activité des neurones. On considère en IRM fonctionnelle de repos que deux régions spatialement distinctes font partie du même réseau si il existe une corrélation de leurs fluctuations temporelles spontanées de signal BOLD.

Cette analyse de la plasticité cérébrale repose sur une vision moderne du fonctionnement cérébral, reflétant un changement de paradigme ces dernières années. Le cerveau n'est plus considéré en effet aujourd'hui comme un assemblage quelque peu statique de régions possédant chacune une fonction propre, mais comme un ensemble de réseaux neuronaux interagissant entre eux de façon dynamique, et composés de plusieurs régions spatialement différentes, chacune de ces régions pouvant par ailleurs elle-même intégrer plusieurs réseaux.

La compréhension de ces réseaux neuronaux peut être appréhendée de plusieurs points de vue. D'une part d'un point de vue fonctionnel, c'est la *connectivité fonctionnelle* que l'on va pouvoir analyser à l'aide de l'IRM fonctionnelle de repos citée précédemment. D'autre part, d'un point de vue anatomique, en étudiant les fibres blanches qui connectent les différentes aires corticales et qui forment le *connectome* : c'est la *connectivité anatomique* que l'on étudiera en IRM par tenseur de diffusion. La *perfusion cérébrale* est par ailleurs un aspect important à prendre en compte dans l'analyse de la connectivité, puisque qu'elle va à la fois influencer l'imagerie -et particulièrement le signal BOLD-, mais aussi possiblement affecter l'activité cérébrale, et donc la connectivité, par le biais du couplage neuro-vasculaire. C'est donc une approche *multimodale* en imagerie qui, en abordant ces différents aspects, est un outil unique pour appréhender de façon globale la plasticité cérébrale. La mise en relation de ces données multimodales rend à son tour intéressante une approche de *modélisation*, qui intègre ces données, en se fixant comme objectif à terme de comprendre les directions des flux d'informations, et l'influence que possède chaque région au sein d'un réseau.

Dans ce travail nous souhaitons mesurer les fluctuations de connectivité fonctionnelle durant la période péri-opératoire d'une chirurgie éveillée pour gliome diffus de bas grade afin d'évaluer la plasticité fonctionnelle engendrée par la résection de la tumeur. Nous présenterons pour commencer un état de l'art sur les gliomes diffus de bas grade (chapitre 2) et un point sur les outils d'imagerie multimodale, en se concentrant sur ceux utilisés dans cette étude (chapitre 3). Nous en viendrons à nos résultats, en nous concentrant pour commencer sur l'exposé d'observations inattendues en terme d'évolution de la connectivité fonctionnelle, autour de la question de l'*homotopie fonctionnelle* (chapitre 4). Afin de tenter d'expliquer ces données fonctionnelles péri-opératoires, nous présenterons ensuite une étude de connectivité anatomique réalisée à l'aide de l'IRM en tenseur de diffusion, toujours chez des patients porteurs de lésions gliales de bas grade, en nous focalisant sur une structure fondamentale au sein du connectome : le *corps calleux* (chapitre 5). Enfin, toujours dans le but d'établir des corrélations entre différentes modalités d'imagerie et pour mieux appréhender nos résultats fonctionnels, nous présenterons en chapitre 6 notre travail explorant les *fluctuations hémodynamiques* durant la période péri-opératoire, d'un point de vue régional et global. Ceci sera fait à la fois par le biais d'une technique 'classique' d'imagerie de perfusion, et en utilisant ensuite une technique innovante permettant d'extraire les caractéristiques hémodynamiques du signal BOLD.

1.2 Références

- BOYER, A., J. DEVERDUN, H. DUFFAU, E. LE BARS, F. MOLINO, N. MENJOT DE CHAMPFLEUR et F. BONNETBLANC. 2016, «Longitudinal Changes in Cerebellar and Thalamic Spontaneous Neuronal Activity After Wide-Awake Surgery of Brain Tumors : a Resting-State fMRI Study», *Cerebellum*, vol. 15, n° 4, p. 451–465. [5](#)
- DUFFAU, H. 2019, «Higher-Order Surgical Questions for Diffuse Low-Grade Gliomas : Supramaximal Resection, Neuroplasticity, and Screening», *Neurosurg. Clin. N. Am.*, vol. 30, n° 1, p. 119–128. [5](#)
- GUERRA-CARRILLO, B., A. P. MACKEY et S. A. BUNGE. 2014, «Resting-state fMRI : a window into human brain plasticity», *Neuroscientist*, vol. 20, n° 5, p. 522–533. [5](#)
- VASSAL, M., C. CHARROUD, J. DEVERDUN, E. LE BARS, F. MOLINO, F. BONNETBLANC, A. BOYER, A. DUTTA, G. HERBET, S. MORITZ-GASSER, A. BONAFAE, H. DUFFAU et N. M. DE CHAMPFLEUR. 2017, «Recovery of functional connectivity of the sensorimotor network after surgery for diffuse low-grade gliomas involving the supplementary motor area», *J. Neurosurg.*, vol. 126, n° 4, p. 1181–1190. [5](#)

Chapitre 2

Gliomes diffus de bas grade : une introduction

Sommaire

2.1 Généralités	8
2.1.1 Définitions	8
2.1.2 Physiopathologie	8
2.1.3 Épidémiologie	11
2.1.4 Présentation clinique	11
2.1.5 Diagnostic	12
2.1.6 Histoire naturelle	13
2.1.7 Prise en charge des patients atteints de Gliome Diffus de Bas Grade	15
2.2 Interaction entre gliomes diffus de bas grade et neuroplasticité	20
2.2.1 Vers un nouveau paradigme : le connectome	20
2.2.2 Le concept de plasticité cérébrale	21
2.2.3 De l'intérêt de l'étude de la plasticité cérébrale	26
2.3 Chirurgie éveillée et neuroplasticité	28
2.3.1 Plasticité per-opératoire	28
2.3.2 Plasticité post-opératoire à moyen-terme et long-terme	28
2.3.3 Impact de la chirurgie sérielle	30
2.4 Références	30

2.1 Généralités

2.1.1 Définitions

Les gliomes diffus de bas grade sont des tumeurs du parenchyme cérébral d'évolution lente qui touchent les adultes jeunes, actifs.

Selon la classification OMS 2016 (Figure 2.1)(LOUIS et collab. [2016]), ces gliomes sont classés en astrocytomes ou oligodendrogliomes de grade II selon leurs caractéristiques histologiques et moléculaires.

2.1.2 Physiopathologie

Les origines de la formation des gliomes diffus de bas grade sont peu connues, mais il paraît peu probable qu'un seul facteur étiologique soit impliqué, puisqu'il s'agit d'une

entité hétérogène et complexe (DARLIX et collab. [2017]). Plusieurs théories sont donc évoquées dans la littérature et sont probablement intriquées.

La théorie fonctionnelle

Cette théorie propose qu'une sur-sollicitation des régions dites fonctionnellement éloquentes serait impliquée dans la genèse des gliomes diffus de bas grade (DARLIX et collab. [2017]).

Elle repose sur deux grandes constatations :

1. La localisation préférentielle des gliomes diffus de bas grade dans certaines régions du système nerveux central. Les régions les plus concernées sont le *lobe frontal* (dont l'aire motrice supplémentaire), le *lobe temporal*, et l'*insula*, avec donc une distribution globalement antérieure. Au contraire les parties postérieures telles que les régions occipitales sont épargnées. Cette distribution diffère de celle des glioblastomes et suggère donc une origine différente.
2. Or on sait qu'à la suite de l'apprentissage d'une tâche, des modifications macroscopiques impliquant à la fois la substance grise et la substance blanche ont été à plusieurs reprises mises en évidences (DARLIX et collab. [2017]). Pour exemple Draganski et collaborateurs ont observé une augmentation de l'épaisseur corticale dans certaines régions cérébrales après apprentissage et entraînement à la jonglerie (DRAGANSKI et collab. [2004]). Ces modifications seraient d'un point de vue microscopique médiées par les cellules gliales, les neurones ou par des remaniements vasculaires (DARLIX et collab. [2017]).

Diffuse astrocytic and oligodendroglial tumours		
Diffuse astrocytoma, IDH-mutant	9400/3	
Gemistocytic astrocytoma, IDH-mutant	9411/3	
Diffuse astrocytoma, IDH-wildtype	9400/3	
Diffuse astrocytoma, NOS	9400/3	
Anaplastic astrocytoma, IDH-mutant	9401/3	
Anaplastic astrocytoma, IDH-wildtype	9401/3	
Anaplastic astrocytoma, NOS	9401/3	
Glioblastoma, IDH-wildtype	9440/3	
Giant cell glioblastoma	9441/3	
Epithelioid glioblastoma	9442/3	
Glioblastoma, IDH-mutant	9445/3*	
Glioblastoma, NOS	9440/3	
Diffuse midline glioma, H3 K27M-mutant	9385/3*	
Oligodendroglioma, IDH-mutant and 1p/19q-codeleted	9450/3	
Oligodendroglioma, NOS	9450/3	
Anaplastic oligodendroglioma, IDH-mutant and 1p/19q-codeleted	9451/3	
Anaplastic oligodendroglioma, NOS	9451/3	
Oligoastrocytoma, NOS	9382/3	
Anaplastic oligoastrocytoma, NOS	9382/3	
Other astrocytic tumours		
Pilocytic astrocytoma	9421/1	
Piloxyoid astrocytoma	9425/3	
Subependymal giant cell astrocytoma	9384/1	
Pleomorphic xanthoastrocytoma	9424/3	
Anaplastic pleomorphic xanthoastrocytoma	9424/3	
Ependymal tumours		
Subependymoma	9383/1	
Myxopapillary ependymoma	9394/1	
Ependymoma	9393/3	
Papillary ependymoma	9393/3	
Clear cell ependymoma	9391/3	
Tanycytic ependymoma	9391/3	
Ependymoma, RELA fusion-positive	9393/3*	
Anaplastic ependymoma	9392/3	
Other gliomas		
Choroid glioma of the third ventricle	9444/1	
Angiocentric glioma	9431/1	
Astroblastoma	9430/3	
Choroid plexus tumours		
Choroid plexus papilloma	9390/0	
Atypical choroid plexus papilloma	9390/1	
Choroid plexus carcinoma	9390/3	
Neuronal and mixed neuronal-glioma tumours		
Dysembryoplastic neuroepithelial tumour	9413/0	
Gangliocytoma	9492/0	
Ganglioglioma	9505/1	
Anaplastic ganglioglioma	9505/3	
Dysplastic cerebellar gangliocytoma (Lhermitte-Duclos disease)	9493/0	
Desmoplastic infantile astrocytoma and ganglioglioma	9412/1	
Papillary glioneuronal tumour	9509/1	
Rosette-forming glioneuronal tumour	9509/1	
Diffuse leptomeningeal glioneuronal tumour	9506/1	
Central neurocytoma	9506/1	
Extraventricular neurocytoma	9506/1	
Cerebellar liponeurocytoma	9506/1	
Paraganglioma	8693/1	
Tumours of the pineal region		
Pineocytoma	9361/1	
Pineal parenchymal tumour of intermediate differentiation	9362/3	
Pineoblastoma	9362/3	
Papillary tumour of the pineal region	9395/3	
Embryonal tumours		
Medulloblastoma, genetically defined		
Medulloblastoma, WNT-activated	9475/3*	
Medulloblastoma, SHH-activated and TP53-mutant	9476/3*	
Medulloblastoma, SHH-activated and TP53-wildtype	9471/3	
Medulloblastoma, non-WNT/non-SHH	9477/3*	
Medulloblastoma, group 3		
Medulloblastoma, group 4		
Medulloblastoma, histologically defined		
Medulloblastoma, classic	9470/3	
Medulloblastoma, desmoplastic/nodular	9471/3	
Medulloblastoma with extensive nodularity	9471/3	
Medulloblastoma, large cell / anaplastic	9474/3	
Medulloblastoma, NOS	9470/3	
Embryonal tumour with multilayered rosettes, C19MC-altered	9478/3*	
Embryonal tumour with multilayered rosettes, NOS	9478/3	
Medulloepithelioma	9501/3	
CNS neuroblastoma	9500/3	
CNS ganglioneuroblastoma	9490/3	
CNS embryonal tumour, NOS	9473/3	
Atypical teratoid/rhabdoid tumour	9508/3	
CNS embryonal tumour with rhabdoid features	9508/3	
Tumours of the cranial and paraspinal nerves		
Schwannoma	9560/0	
Cellular schwannoma	9560/0	
Plexiform schwannoma	9560/0	
Melanotic schwannoma	9560/1	
Neurofibroma	9540/0	
Atypical neurofibroma	9540/0	
Plexiform neurofibroma	9540/0	
Perineurioma	9571/0	
Hybrid nerve sheath tumours		
Malignant peripheral nerve sheath tumour	9540/3	
Epithelioid MPNST	9540/3	
MPNST with perineurial differentiation	9540/3	
Meningiomas		
Meningioma	9530/0	
Meningothelial meningioma	9531/0	
Fibrous meningioma	9532/0	
Transitional meningioma	9537/0	
Psfammomatous meningioma	9533/0	
Angiomatous meningioma	9534/0	
Microcystic meningioma	9530/0	
Secretory meningioma	9530/0	
Lymphoplasmacytic-rich meningioma	9530/0	
Metaplastic meningioma	9530/0	
Chordoid meningioma	9538/1	
Clear cell meningioma	9538/1	
Atypical meningioma	9539/1	
Papillary meningioma	9538/3	
Rhabdoid meningioma	9538/3	
Anaplastic (malignant) meningioma	9530/3	
Mesenchymal, non-meningothelial tumours		
Solitary fibrous tumour / haemangiopericytoma**		
Grade 1	8815/0	
Grade 2	8815/1	
Grade 3	8815/3	
Haemangioblastoma	9161/1	
Haemangioma	9120/0	
Epithelioid haemangiopericytoma	9133/3	
Angiosarcoma	9120/3	
Kaposi sarcoma	9140/3	
Ewing sarcoma / PNET	9384/3	
Lipoma	8850/0	
Angiolipoma	8861/0	
Hibernoma	8880/0	
Liposarcoma	8850/3	
Desmoid-type fibromatosis	8821/1	
Myofibroblastoma	8825/0	
Inflammatory myofibroblastic tumour	8825/1	
Benign fibrous histiocytoma	8830/0	
Fibrosarcoma	8810/3	
Undifferentiated pleomorphic sarcoma / malignant fibrous histiocytoma	8802/3	
Leiomyoma	8890/0	
Leiomyosarcoma	8890/3	
Rhabdomyoma	8900/0	
Rhabdomyosarcoma	8900/3	
Chondroma	9220/0	
Chondrosarcoma	9220/3	
Osteoma	9180/0	
Osteochondroma	9210/0	
Osteosarcoma	9180/3	
Melanocytic tumours		
Meningeal melanocytosis	8728/0	
Meningeal melanocytoma	8728/1	
Meningeal melanoma	8720/3	
Meningeal melanomatosis	8728/3	
Lymphomas		
Diffuse large B-cell lymphoma of the CNS	9680/3	
Immunodeficiency-associated CNS lymphomas		
AIDS-related diffuse large B-cell lymphoma		
EBV-positive diffuse large B-cell lymphoma, NOS		
Lymphomatoid granulomatosis	9765/1	
Intravascular large B-cell lymphoma	9712/3	
Low-grade B-cell lymphomas of the CNS		
T-cell and NK/T-cell lymphomas of the CNS		
Anaplastic large cell lymphoma, ALK-positive	9714/3	
Anaplastic large cell lymphoma, ALK-negative	9702/3	
MALT lymphoma of the dura	9699/3	
Histiocytic tumours		
Langerhans cell histiocytosis	9751/3	
Erdheim-Chester disease	9750/1	
Rosai-Dorfman disease		
Juvenile xanthogranuloma		
Histiocytic sarcoma	9755/3	
Germ cell tumours		
Germinoma	9064/3	
Embryonal carcinoma	9070/3	
Yolk sac tumour	9071/3	
Choriocarcinoma	9100/3	
Teratoma	9060/1	
Mature teratoma	9060/0	
Immature teratoma	9060/3	
Teratoma with malignant transformation	9064/3	
Mixed germ cell tumour	9065/3	
Tumours of the sellar region		
Cranioopharyngioma	9350/1	
Adamantinomatous craniopharyngioma	9351/1	
Papillary craniopharyngioma	9352/1	
Granular cell tumour of the sellar region	9582/0	
Pituitary adenoma	9432/1	
Spindle cell oncocytoma	8290/0	
Metastatic tumours		
The morphology codes are from the International Classification of Diseases for Oncology (ICD-O) (T42). Behaviour is coded 0 for benign tumours, 1 for unspecified, borderline, or uncertain behaviour, 2 for carcinoma in situ and grade III intracranial neoplasms, and 3 for malignant tumours. The classification is modified from the previous WHO classification, taking into account changes in our understanding of these lesions. *These new codes were approved by the IASCO Committee for ICD-O. **Grading according to the 2013 WHO Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone.		

FIGURE 2.1 – Classification OMS 2016 des tumeurs du système nerveux central

Cependant, malgré ces éléments il n'existe pas de preuve formelle à ce jour liant niveau d'éducation ou activité professionnelle et risque de développer un gliome diffus de bas grade (DARLIX et collab. [2017]).

La théorie cellulaire et moléculaire

Les cellules précurseurs d'oligodendrocytes et les cellules souches neurales sont considérées comme les deux populations cellulaires à l'origine des gliomes diffus de bas grade. L'inactivation ou l'activation de gènes et de cascades moléculaires au sein de ces cellules permettrait la naissance de ces gliomes. Selon la région cérébrale affectée, leurs caractéristiques moléculaires sont différentes, avec pour conséquence des comportements biologiques différents, par exemple en termes de vitesse de croissance (DARLIX et collab. [2017]).

Il existe également un intérêt croissant pour le rôle du micro-environnement dans la progression de la maladie et la genèse des symptômes. Les cellules immunitaires comme la microglie locale ou des macrophages issus de la circulation sanguine interagiraient avec les cellules gliales et pourraient stimuler la croissance tumorale (TORRES et CANOLL [2019]). Les astrocytes, nombreux au sein du tissu cérébral, pourraient s'activer en réponse à l'agression causée par la tumeur et sécréter des facteurs de croissance favorisant également la croissance tumorale (TORRES et CANOLL [2019]).

La théorie environnementale

Cette théorie repose sur la distribution géographique des gliomes de bas grade, qui apparaît hétérogène. En France, les gliomes diffus de bas grades ont été observés plus fréquents dans le centre et dans le Nord de la France. Cette répartition nationale étant similaire à celle du cancer côlo-rectal, des facteurs de risques alimentaires ont été incriminés. On sait en effet que le régime méditerranéen protège du cancer colo-rectal alors que la consommation de viande rouge est un facteur de risque. Cependant il n'a pas été mis en évidence à ce jour de corrélation certaine entre facteurs de risque alimentaires et gliomes de bas grade. La répartition territoriale de la maladie semble également similaire à celle de la sclérose en plaques avec une fréquence accrue de ces maladies dans les régions moins exposées au soleil. Le rôle de l'exposition solaire passerait par le biais de la vitamine D, la fréquence de la maladie étant basse dans des pays peu exposés au soleil mais où la consommation de vitamine D est importante (DARLIX et collab. [2017]). Toutefois, une seule étude retrouve une association entre exposition solaire et gliomes diffus de bas grade (MOHR et collab. [2010]).

Autres facteurs de risques environnementaux et génétiques

Les allergies ont été reportées comme facteur protecteur réduisant le risque de développer un gliome de bas grade de 40% (BAUCHET et collab. [2010], AMIRIAN et collab. [2016], TURNER et collab. [2013]). Les mécanismes évoqués sont une surveillance accrue du système immunitaire, des similarités entre anticorps et antigènes des tumeurs cérébrales et une augmentation de l'efficacité de la réponse contre les carcinogènes environnementaux (BAUCHET et collab. [2010]).

Pour ce qui concerne les radiations ionisantes une augmentation d'incidence a été constatée après radiothérapie mais aucun lien certain n'a été mis en évidence avec les

expositions aux radiation dans le cadre du diagnostic (scanner par exemple) (BAUCHET et collab. [2010]). Les téléphones portables sont également étudiés comme facteur de risque sans conclusion claire à l'heure actuelle (BAUCHET et collab. [2010]).

Enfin, une histoire familiale de gliomes est retrouvée chez 5% des patients, posant la question de facteurs de susceptibilité génétiques responsables de la genèse de cette maladie. Les parents au 1er degré d'un patient porteur de gliome diffus de bas grade ont 2 à 3 fois plus de risque de développer eux-mêmes un gliome de bas grade (BAUCHET et collab. [2010]). De nombreux gènes candidats sont proposés et en cours d'exploration.

2.1.3 Épidémiologie

Pour commencer, il est important de préciser que les données épidémiologiques sont décrites ici selon les critères anatomopathologiques de la classification WHO 2010 puisqu'il n'existe pas encore de données utilisant les termes de la classification WHO 2016.

Les gliomes, tous grades confondus, représentent un tiers des tumeurs du système nerveux central et 80% des tumeurs malignes (BAUCHET et collab. [2010]). Les gliomes diffus de bas grade représentent eux environ 20% de l'ensemble des gliomes (BAUCHET et collab. [2010]).

L'incidence globales des gliomes diffus de bas grade aux Etats-Unis entre 2010 et 2014 était de 1,23 pour 100 000 habitants. Ces tumeurs apparaissent plus fréquentes chez les hommes, avec une incidence de 30% supérieure à celle des femmes. Les gliomes diffus de bas grade sont par ailleurs plus fréquents chez les adultes jeunes, au contraire des gliomes de haut grade qui vont concerner une population plus âgée (OSTROM et collab. [2018]). Ils sont retrouvés enfin plus souvent chez les individus blancs ou d'origine européenne.

Au cours des années, l'incidence de la maladie a tendance à être stable chez les adultes, alors qu'elle augmente modérément chez les enfants. La survie est plus élevée chez les patients jeunes.

2.1.4 Présentation clinique

Comme vu précédemment, les gliomes diffus de bas grade touchent les sujets jeunes, actifs, avec un pic d'incidence entre 30 et 35 ans (SMITS et JAKOLA [2019]).

Les gliomes de bas grade évoluant très lentement, et compte tenu du rôle de la plasticité cérébrale que nous approfondirons plus loin, les patients ne présentent en général pas de déficit clinique évident au diagnostic.

Le tableau clinique le plus fréquent amenant alors le patient à consulter est l'épilepsie, concernant plus de 90% des patients au diagnostic (PALLUD et MCKHANN [2019]). Ce sont des épilepsies dites partielles, ou secondairement généralisées, avec des décharges électriques qui sont localisées dans une zone cérébrale restreinte, au contraire des épilepsies généralisées où les anomalies électriques sont diffuses (SMITS et JAKOLA [2019]).

Les aspects sémiologiques de ces crises sont dépendants de la localisation de la lésion déclenchante, ici le gliome. Des patients avec tumeurs temporales peuvent éprouver des phénomènes de 'déjà vu', des sensations gastriques, des hallucinations auditives

ou des troubles du langage et de la mémoire (SMITS et JAKOLA [2019]). Les tumeurs situées dans la région frontale peuvent générer plusieurs types de crises : des crises toniques asymétriques d'un bras (contraction tonique) suivies d'une déviation forcée de la tête, lorsqu'elles sont localisées au sein de l'aire motrice supplémentaire ; des crises Bravais-Jacksoniennes somato-motrices (clonies unilatérales s'étendant progressivement de la bouche au bras par exemple) lorsqu'elles sont localisées au sein de régions péri-rolandiques ; elles peuvent provoquer enfin un arrêt du langage et une agitation motrice lorsqu'elles sont situées plus profondément au sein du lobe frontal (SMITS et JAKOLA [2019]). Des patients avec atteinte de l'insula peuvent éprouver une sensation d'inconfort laryngé, une sensation d'oppression thoracique ou abdominale, une dyspnée, des paresthésies désagréables, des sensations de chaleur de la face, suivies de dysarthrie ou des convulsions motrices focales (SMITS et JAKOLA [2019], ISNARD et collab. [2004]). Ces épilepsies sont fréquemment résistantes au traitement médicamenteux (PALLUD et MCK-HANN [2019]).

Un examen neuro-psychologique approfondi retrouve fréquemment chez ces patients des atteintes de champs cognitifs, telles que des troubles des fonctions exécutives, des troubles de l'attention ou de la concentration, des troubles de la mémoire, des troubles de fluence verbale, des difficultés à la prise de décision. Ces troubles peuvent être rapportés à la tumeur elle-même, au mauvais contrôle de l'épilepsie, au traitement antiépileptique, ou à une combinaison de ces facteurs (SMITS et JAKOLA [2019], DUFFAU et TAILLANDIER [2015], TORRES et CANOLL [2019], TAPHOORN et KLEIN [2004]). Ces troubles cognitifs sont alors associés à une moins bonne qualité de vie. Cependant la plupart des patients ont une vie sociale personnelle et professionnelle normale au diagnostic et des niveaux de performances comparables à la population saine (SMITS et JAKOLA [2019]).

Les patients peuvent également éprouver de la fatigue, et souffrir de dépression et d'anxiété causées par le stress psychologique du diagnostic de tumeur cérébrale ou par la tumeur elle-même (SMITS et JAKOLA [2019]). A noter que, 3 à 10% des gliomes diffus de bas grade sont découverts de façon fortuite lors d'un scanner ou une IRM réalisés pour une autre raison. Ces patients ont en général des tumeurs de plus petit volume envahissant moins fréquemment les zones éloquentes et avec des meilleurs performances neuro-psychologiques (SMITS et JAKOLA [2019]).

Au cours du suivi, une aggravation des crises d'épilepsies ou des troubles cognitifs pourra traduire une progression de la maladie (TORRES et CANOLL [2019]).

2.1.5 Diagnostic

Le diagnostic de gliome diffus de bas grade est en général fortement suspecté à l'examen IRM, sa morphologie, sa localisation et son signal étant des éléments évocateurs du diagnostic à la prise en charge (Figure 2.2). L'aspect évolutif, caractérisé au cours de contrôles IRM répétés, est également un paramètre important pour l'élimination de diagnostics différentiels tels que l'encéphalite dysimmunitaire, l'encéphalite infectieuse ou encore une malformation (dysplasie) (MANDONNET et collab. [2003]). Comme précédemment évoqué, l'imagerie initiale est le plus souvent réalisée dans le cadre d'un diagnostic d'épilepsie, mais aussi parfois pour une autre raison, ce qui conduit à la découverte fortuite de la lésion.

Le diagnostic de certitude est réalisé en anatomopathologie sur la pièce chirurgicale réséquée au cours de la chirurgie.

L'anatomopathologie est basée sur la nouvelle classification WHO 2016 dans laquelle les caractéristiques moléculaires sont prises en comptes pour le diagnostic histologique précis des gliomes diffus de bas grade (Figure 2.3).

Les gliomes dits IDH (isocitrate dehydrogenase) non mutés sont des astrocytomes diffus qui sont plus agressifs et de moins bon pronostic que les gliomes dits IDH mutés. Au sein des gliomes IDH mutés, il est distingué les astrocytomes diffus et les oligodendrogliomes. Les oligodendrogliomes sont spécifiquement codélétés en *1p* et *19q* tandis que les astrocytomes présentent des mutations *TP53* et *ATRX* (LOUIS et collab. [2016], LOUIS et collab. [2019]).

2.1.6 Histoire naturelle

D'un point de vue temporel, connaissant la vitesse de croissance d'un gliome de bas grade on peut extrapoler sa 'naissance' vers l'âge de 20 ans (DARLIX et collab. [2017], MANDONNET et collab. [2003], DUFFAU et collab. [2011], GERIN et collab. [2012]).

Commence alors une phase silencieuse durant laquelle la lésion va lentement évoluer, sans engendrer de symptôme du fait du phénomène de neuroplasticité. Au cours de cette période seul un examen d'imagerie (scanner ou IRM) réalisé pour une autre raison permettra un diagnostic fortuit (SMITS et JAKOLA [2019]). On parle alors d'incidentalome.

Cette phase silencieuse est suivie d'une phase symptomatique amenant le patient à consulter, le plus souvent devant des symptômes épileptiques (voir 2.1.4).

La lésion pendant ces premières phases va lentement évoluer, avec au cours du suivi IRM une progression du diamètre moyen de 4 mm par an en moyenne (MANDONNET et collab. [2003]). Ces lésions durant leur lente expansion vont s'infiltrer progressivement le long des faisceaux de substance blanche (MANDONNET et DUFFAU [2018]).

Enfin la lésion va subir de façon inexorable un évènement décisif sur le cours de la maladie : la transformation anaplasique. Le gliome va à ce stade passer d'une forme dite de bas grade à un gliome de haut grade. Cette transformation va s'accompagner d'une accélération de la croissance, de la formation de néovaisseaux (néoangiogénèse), qui pourra être détectée à l'imagerie sous la forme d'un rehaussement ou d'une hyperperfusion de la lésion (voir 3.1.2 et 3.1.2). Cette progression rapide va mener en l'absence d'intervention thérapeutique au décès du patient. A noter que le risque de transformation maligne est nettement augmenté à partir d'un volume de 10/15mm³ (DUFFAU [2013]). Dans les séries où une chirurgie précoce n'était pas réalisée, la survie globale était de 6 à 7 ans (DUFFAU [2019]) (Figure 2.4).

Nous allons maintenant aborder la stratégie thérapeutique proposée dans le cadre des gliomes diffus de bas grade, stratégie dont l'objectif est de perturber cette histoire naturelle en réduisant au maximum le volume tumoral et ainsi de retarder la transformation anaplasique.

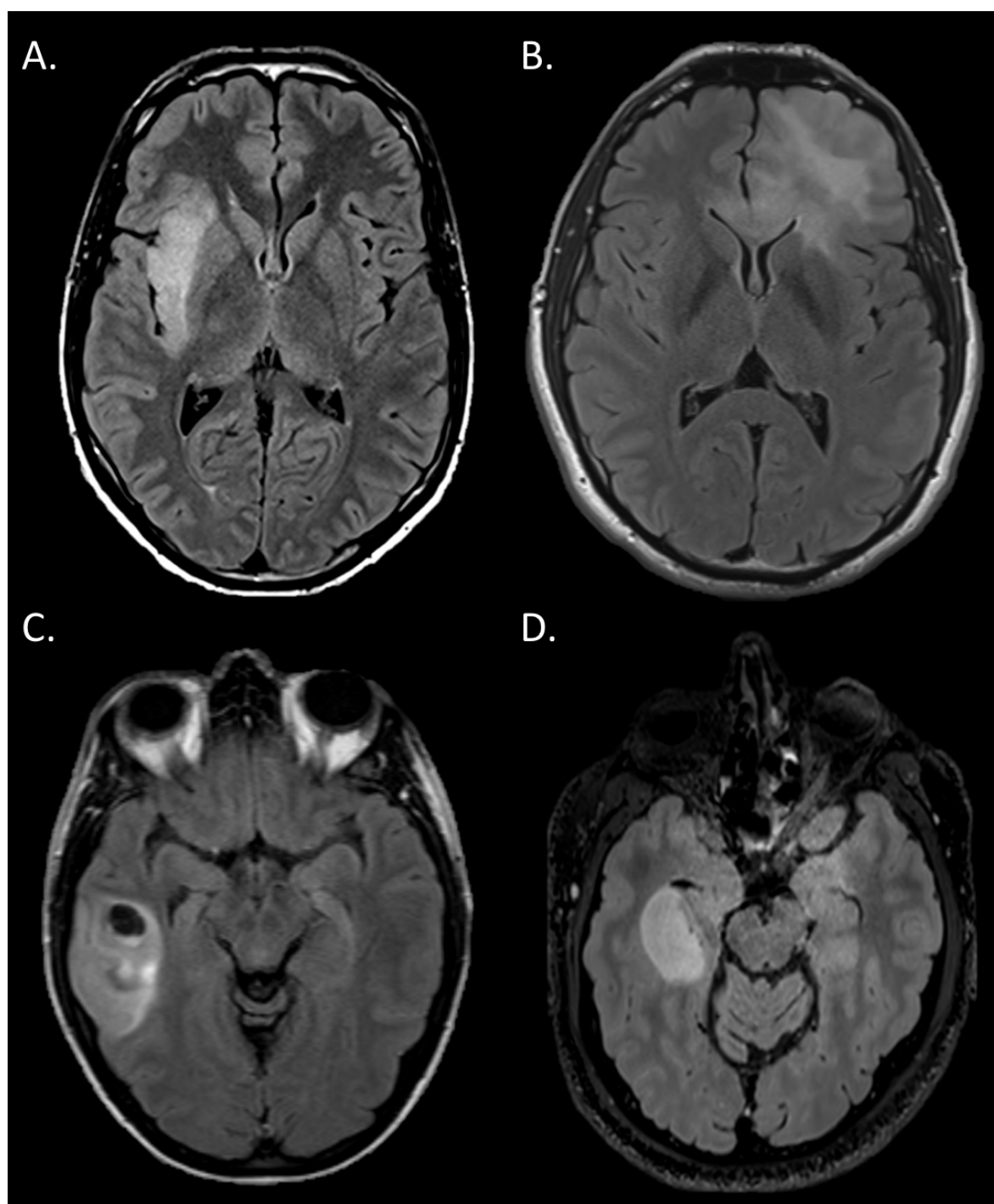


FIGURE 2.2 – **Imagerie IRM de gliomes diffus de bas grade.**

A. Séquence Axiale FLAIR. Gliome diffus de bas grade insulaire droit.

B. Séquence Axiale FLAIR. Gliome diffus de bas grade frontal gauche.

C. Séquence Axiale FLAIR. Gliome diffus de bas grade temporal droit.

D. Séquence Axiale FLAIR. Gliome diffus de bas grade temporo-mésial droit.

2.1.7 Prise en charge des patients atteints de Gliome Diffus de Bas Grade

Introduction

La prise en charge des gliomes de bas grade a été révolutionnée ces dernières années, passant d'une approche traditionnelle dite de *wait and see* à une nouvelle stratégie thérapeutique basée sur -et débutant par- une résection maximale de la lésion. Cette nouvelle stratégie a permis de chroniciser cette maladie tout en préservant la qualité de vie des patients : c'est le concept de *balance onco-fonctionnelle*. (DUFFAU et MANDONNET [2013],

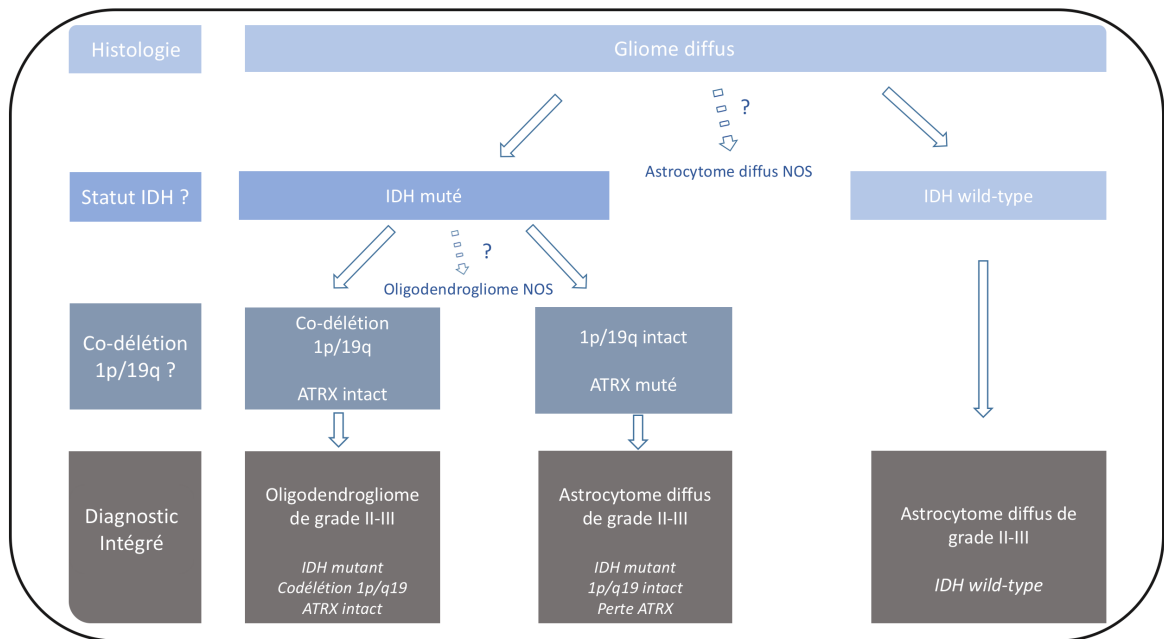


FIGURE 2.3 – **Diagnostic histologique et moléculaire des gliomes diffus de bas grade.**

Selon LOUIS et collab. [2016] et LOUIS et collab. [2019]

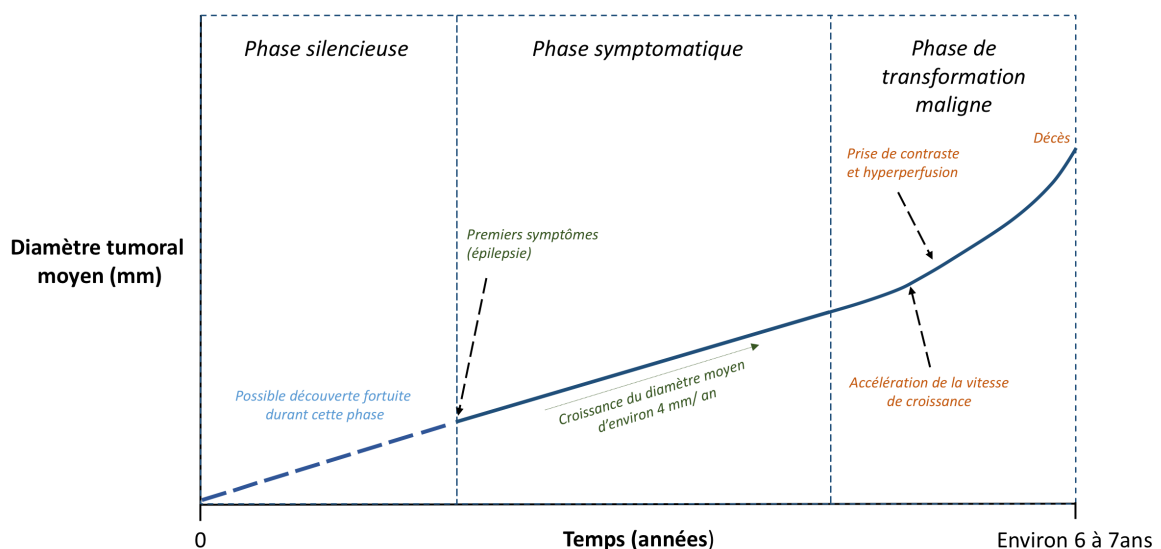


FIGURE 2.4 – **Représentation schématique de l'évolution naturelle d'un gliome diffus de bas grade non traité.**

MANDONNET et DUFFAU [2018])

Balance onco-fonctionnelle et qualité de vie

Avec les grandes avancées réalisées dans la stratégie thérapeutique, la médiane de survie des patients porteurs de gliomes de bas grade dépasse maintenant les 10 ans. Il devient donc indispensable de préserver la qualité de vie des patients en leur évitant des déficits neurologiques post-thérapeutiques qu'ils soient sensitivomoteurs, sensoriels ou cognitifs.

Dans ce but, même si la résection la plus complète de la tumeur est souhaitée, le neurochirurgien va réaliser l'exérèse de la lésion selon des marges 'fonctionnelles' cortico-sous-corticales, et non pas selon les marges oncologiques classiques (MANDONNET et DUFFAU [2018], DUFFAU et MANDONNET [2013]). L'outil préférentiel est alors la chirurgie éveillée.

Chirurgie éveillée

Histoire de la chirurgie éveillée De la fin du XIX^{ème} siècle jusqu'au début des années 30, les méthodes d'anesthésie régionale furent préférées à l'anesthésie générale et introduites dans le domaine de la neurochirurgie, pour réaliser des craniotomies 'éveillées' (SURBECK et collab. [2015]). Les drogues utilisés pour l'anesthésie générale à la fin du XIX^{ème} siècle étaient en effet responsables d'effets secondaires conséquents : arythmies cardiaques pour le chloroforme, risques de saignements, nausées et vomissements pour l'éther (SURBECK et collab. [2015]).

Un avantage capital de la craniotomie éveillée était la possibilité d'effectuer des stimulations électriques directes du cortex cérébral durant la chirurgie afin d'identifier les zones fonctionnelles. Après la première guerre mondiale, la chirurgie éveillée avec stimulation corticale permit de traiter les épilepsies post-traumatiques, la stimulation électrique aidant d'une part à délimiter les zones fonctionnelles sensorielles et motrices et d'autre part à déterminer la région du cortex à l'origine des crises épileptiques (SURBECK et collab. [2015]).

Wilder Penfield, neurochirurgien canadien, contribua largement dans les années 1930 à populariser cette technique et établit au cours de ses travaux de recherche, à l'aide de la stimulation électrique corticale per-opératoire, une cartographie fonctionnelle du cerveau toujours enseignée et utilisée aujourd'hui (BULSARA et collab. [2008], PREUL et collab. [2001])(Figure 2.5).

Mais avec les progrès réalisés dès les années 1940 dans le domaine de l'anesthésie générale et l'émergence croissante des méthodes d'exploration fonctionnelles pré-opératoires aidant à la localisation de la zone épileptogène et des zones cérébrales à préserver, la chirurgie éveillée devint une technique marginale pendant plusieurs décennies, bien qu'elle soit restée une méthode de référence en épilepsie (SURBECK et collab. [2015]).

C'est dans les années 1990, sous l'impulsion de Mitchel Berger, George Ojemann et Hugues Duffau, Professeur de Neurochirurgie à Montpellier, que la chirurgie éveillée avec cartographie fonctionnelle per-opératoire a été progressivement réintroduite pour devenir la technique de référence pour les gliomes diffus de bas grade (SURBECK et collab. [2015]).

Ce retour de la chirurgie éveillée a été accompagné par l'arrivée d'une nouvelle drogue anesthésique, le propofol qui autorise une titration de la sédation, un retour rapide à l'éveil avec comme avantages d'avoir des propriétés anticonvulsivantes, antiémétiques, et de diminuer la pression intracrânienne.

Nous allons maintenant décrire la technique de chirurgie éveillée avec stimulation corticale et sous corticale.

Description de la technique Lors de la chirurgie éveillée, le neurochirurgien utilise la stimulation électrique corticale et sous corticale afin de réaliser une cartographie fonctionnelle du cortex. Le but de cette cartographie est d'identifier les zones éloquentes afin de les préserver lors de la résection. Cette stimulation entraîne une perturbation active, générant une lésion virtuelle transitoire permettant d'identifier à chaque étape de la résection les structures essentielles à la fonction (DUFFAU [2004]). Elle est donc appliquée avant la résection mais également tout au long du geste notamment pour identifier les régions sous corticales critiques pour la fonction, exposées durant l'exérèse de la tumeur. La stimulation électrique permet de générer des troubles lorsqu'elle est appliquée à l'épicentre de la fonction (DESMURGET et collab. [2007]).

A noter que la stimulation ne se propage que le long des faisceaux de substance blanche avec très peu de diffusion corticale (DESMURGET et collab. [2007], THIEBAUT DE SCHOTTEN et collab. [2005]).

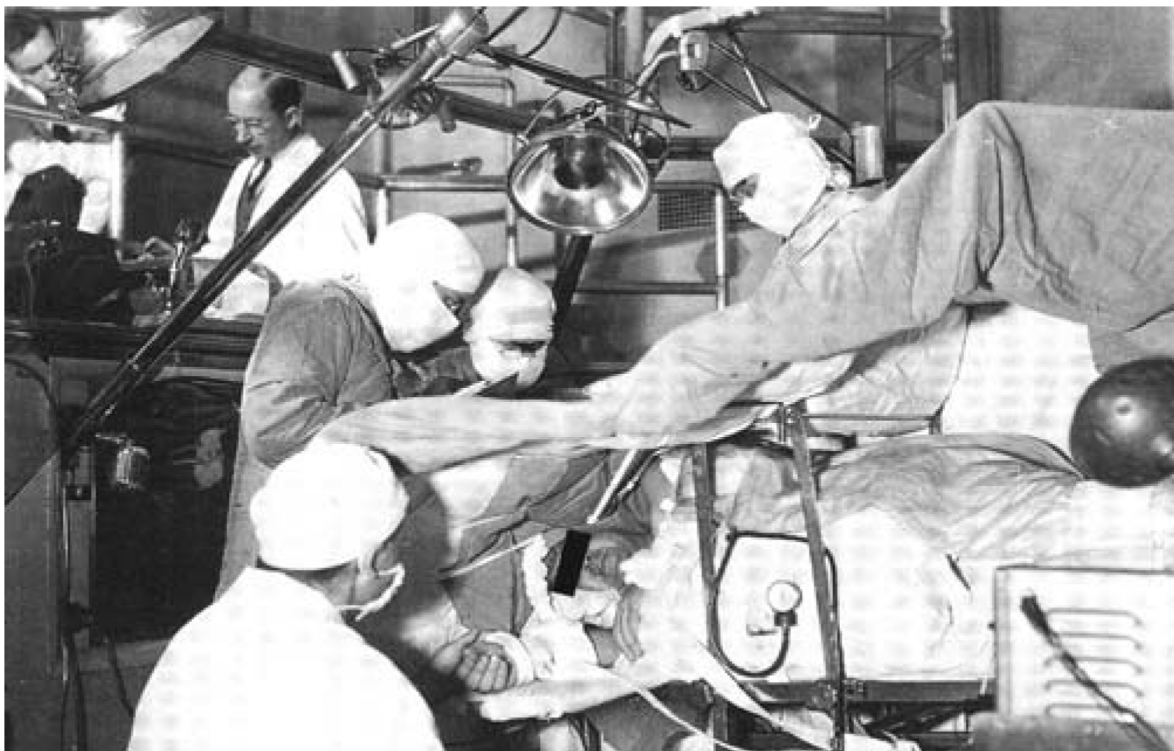


FIGURE 2.5 – Photographie d'une salle d'opération au Montreal Neurological institute en 1958. Reproduit avec permission, d'après (LORING et collab. [2010]). Wilder Penfield au centre est assisté d'Herbert Jasper, neurologue, (en haut de l'image) qui surveille l'électroencéphalogramme et de Brenda Milner, neuropsychologue, (dos à l'appareil photo) qui interagit avec le patient.

Concernant le cortex moteur, la stimulation va engendrer des mouvements involontaires le patient se retrouvant alors dans une situation passive. Pour le cortex sensitif, la stimulation va entraîner des dysesthésies (exemple : sensations de fourmillement). Enfin pour les fonctions plus complexes, cognitives, comme le langage, il est demandé au patient de réaliser des tests adaptés à la fonction étudiée : dénomination d'objet, lecture, etc. La stimulation de la zone éloquente concernée aura alors un effet négatif interrompant la tâche que le patient effectue. Ces épreuves nécessitent que le patient soit éveillé. Le patient est donc 'endormi' au début du geste opératoire : incision du scalp, crâniotomie et incision de la duremère, ces structures étant fortement innervées. Enfin dans un second temps le patient est réveillé afin de réaliser la cartographie fonctionnelle (Figure 2.6).

Bénéfices de la chirurgie Deux études de cohortes quasi-randomisées, l'une allemande et l'autre norvégienne, ont permis de montrer que la survie globale doublait lorsqu'une chirurgie éveillée précoce était réalisée versus une simple biopsie suivie d'une attitude *wait and see*. Elle passe de 5,8 ans à 14,4 ans dans l'étude norvégienne (JAKOLA et collab. [2017], ROELZ et collab. [2016]). Ces résultats persistaient après ajustement sur les marqueurs génétiques (JAKOLA et collab. [2017]), et sont indépendants du caractère génétiquement favorable ou non de la lésion, comme prouvé par l'équipe du Professeur Hugues Duffau sur une cohorte de 254 patients opérés à Montpellier. Le bénéfice sur la survie n'était cependant retrouvé que si le résidu mesurait moins de 15ml (ROELZ



FIGURE 2.6 – Reproduit avec l'aimable autorisation de Sophie Menjot de Champfleury. Résection d'un gliome de bas grade en condition éveillée et stimulation cortico-sous-corticale par le Professeur Hugues Duffau, à l'hôpital Gui de Chauliac, CHU Montpellier.

et collab. [2016]).

L'extension de la résection et le résidu post-opératoire mesurés de façon objective en IRM apparaissent alors comme des facteurs pronostics indépendants associées à une survie globale augmentée (CAPELLE et collab. [2013]).

La chirurgie éveillée précoce s'impose donc comme le gold-standard dans cette pathologie rendant l'attitude *wait and see* obsolète.

Pallud et collaborateurs ont démontré que l'infiltration tumorale se fait au-delà des limites radiologiques, telles que mesurées en FLAIR, du gliome de bas grade (PALLUD et collab. [2010]).

Il semblait donc probable qu'une résection "supra-complète" de la lésion au delà des marges visibles en IRM serait bénéfique en comparaison d'une chirurgie limitée à la lésion. Deux études de l'équipe ont permis de confirmer cette hypothèse en montrant que la chirurgie supra-complète retardait de façon conséquente la transformation anaplasique (YORDANOVA et collab. [2011], DUFFAU [2016]). Les limites de la résection sont alors les limites fonctionnelles identifiées à l'aide de la stimulation électrique corticale et sous corticale qui rend possible la préservation de la qualité de vie des patients en sauvant leurs fonctions primaires mais également les fonctions plus complexes.

Un grand apport de la chirurgie pour le patient est le contrôle de son épilepsie. Ces crises d'épilepsies sont souvent au premier plan pour les patients : résistantes au traitement médicamenteux, leurs arrêts permettant une amélioration nette de la qualité de vie.

Des chirurgies éveillées répétées au cours de l'histoire de la maladie sont possibles, du fait des récurrences inévitables après une résection incomplète. Ces chirurgies sérielles ont également prouvé leur efficacité et permettent d'augmenter la survie globale avec souvent la possibilité d'une résection complète rendue possible par les mécanismes de plasticité cérébrale (CAPELLE et collab. [2013], JUNGK et collab. [2016], AHMADI et collab. [2009]).

En ce qui concerne les gliomes diffus de bas grade de découverte fortuite (incidentales), la chirurgie éveillée est également recommandée de façon prophylactique, avec la possibilité d'une résection supra-totale plus fréquente que pour des gliomes symptomatiques, et qui permettrait donc de retarder l'apparition de symptômes, puis la transformation anaplasique, et enfin d'augmenter la survie globale (DUFFAU [2019]).

Autres traitements

Chimiothérapie La chimiothérapie a une place importante dans la stratégie thérapeutique des gliomes de bas grade. Le protocole PCV (procarbazine, CCNU, vincristine) et le témozolomide sont utilisés dans cette pathologie. Le témozolomide étant mieux toléré par les patients, il est le plus souvent préféré en première intention. Dans l'approche thérapeutique, une chimiothérapie est recommandée tout d'abord lorsque la lésion apparaît très diffuse avec une résection "supra-totale" non envisageable initialement. Son but est alors de réduire l'infiltration de la tumeur notamment au niveau des faisceaux de substance blanche et ainsi de rendre possible une chirurgie dans un second temps. C'est le concept de chimiothérapie néoadjuvante (MANDONNET et DUFFAU [2018]).

La chimiothérapie est également préconisée lorsqu'une progression post-opératoire

est constatée avec là encore une chirurgie impossible du fait de l'atteinte de structures éloquentes. L'objectif sera alors de contrôler le volume de la lésion pour retarder la transformation anaplasique et améliorer la qualité de vie. Une nouvelle fois, le volume peut parfois diminuer de façon conséquente rendant possible une nouvelle opération. La chimiothérapie a un impact sur la qualité de vie, même dans les cas où il n'existe pas d'amélioration radiologique, en réduisant la fréquence des crises d'épilepsies (DUFFAU et TAILLAN-DIER [2015]).

Radiothérapie Une radiothérapie précoce dans le cours de la maladie n'a pas d'impact sur la survie globale (VAN DEN BENT et collab. [2005] et KARIM et collab. [2002]). De plus une radiothérapie précoce a un effet délétère sur la qualité de vie à long terme des patients en raison du déclin cognitif engendré (DOUW et collab. [2009]). C'est pour ces raisons que la radiothérapie est réservée aux patients dont la maladie évolue malgré la chimiothérapie et qui sont de plus non opérables ; elle n'est pas proposée en première ligne thérapeutique.

2.2 Interaction entre gliomes diffus de bas grade et neuroplasticité

2.2.1 Vers un nouveau paradigme : le connectome

Au XIX^{ème} siècle plusieurs travaux, dont certains célèbres, ont influencé l'émergence d'une des théories principales sur le fonctionnement cérébral : le *localisationnisme*. Il correspond à l'idée selon laquelle chaque région cérébrale abriterait une fonction spécifique. L'un des principaux initiateurs de cette théorie est Paul Broca qui, en 1861, décrit le cas d'un patient devenu incapable de parler après avoir subi une lésion de la partie rostrale du gyrus frontal inférieur. En 1874, Wernicke rapporte lui le cas d'un patient ayant subi une lésion de la partie postérieure du gyrus temporal, provoquant un trouble de la compréhension des mots.

A cette théorie s'oppose celle inventée par Lashley qui dans la première moitié du XX^{ème} siècle défend l'*équipotentialité* (LASHLEY [1950]). Selon lui, lors d'une tâche fonctionnelle, l'ensemble du cerveau est impliqué, ce qui réfuterait l'existence d'une organisation 'topique' fonctionnelle du cortex.

Enfin une théorie intermédiaire émerge postulant qu'il existe des aires cérébrales hautement spécialisées, dites *éloquentes*, dont l'atteinte provoquerait un déficit définitif, et des zones au contraire non éloquentes dont l'atteinte ne provoquerait aucun symptôme (DUFFAU [2017]). Cette vision 'statique' de l'organisation cérébrale va alors prévaloir pendant plusieurs décennies.

Ce n'est que ces 20 dernières années que, grâce aux travaux effectués en cartographie per-opératoire (DUFFAU [2005]) et à l'essor des techniques de neuroimagerie fonctionnelle, le principe d'*hodotopie* va progressivement s'imposer. Le cerveau n'est plus considéré comme une structure figée mais comme un ensemble de réseaux parallèles constitués de *noeuds* (les aires corticales) distants les uns des autres, reliés entre eux soit par des faisceaux de substance blanche cortico-corticaux soit aux noyaux gris centraux par des faisceaux cortico-sous corticaux. L'ensemble des réseaux de fibres porte le nom de

connectome. Ces réseaux parallèles sont dynamiques, interagissent et peuvent se compenser les uns les autres. Cette approche ne renie pas une certaine spécialisation du cortex mais ici la fonction neurologique sera le résultat de l'activation synchrone d'aires corticales spatialement différentes, interconnectées et formant un réseau (DUFFAU [2014]). Une aire corticale peut être alors impliquée dans plusieurs fonctions, dépendante du réseau activé dans lequel elle est engagée à un temps donné. La lésion d'une aire corticale n'entraînera donc pas nécessairement de déficit, les réseaux ayant la capacité de se compenser, de se réorganiser via par exemple le recrutement de nouveaux noeuds ou aires corticales : c'est le principe de la *plasticité cérébrale* (DE BENEDICTIS et DUFFAU [2011], FFYTCHÉ et CATANI [2005]).

2.2.2 Le concept de plasticité cérébrale

Généralités

La plasticité cérébrale est définie comme la capacité du système nerveux central à modifier son activité, à s'adapter, à se réorganiser en fonction de stimuli internes ou externes, dans le but d'optimiser son fonctionnement (MATEOS-APARICIO et RODRIGUEZ-MORENO [2019]). Le terme de *neuroplasticité* apparaît à la fin du XIX^{ème} siècle, notamment dans les travaux du célèbre neuro-anatomo-pathologiste Santiago Ramón y Cajal. Ce processus est tout d'abord observé au cours de la phylogénèse avec un rôle associé dans l'évolution des espèces.

Cependant, à l'échelle de l'individu, la plasticité cérébrale est un phénomène continu au cours de la vie, et c'est un processus qui est à la fois *développemental* et *compensatoire* (KONG et collab. [2016]). Elle participe en effet à l'*ontogénèse*, étant le mécanisme sous-jacent aux apprentissages au cours du développement ; mais elle permet aussi le maintien de réseaux neuronaux fonctionnels lors du *vieillessement cérébral*. Cette plasticité peut être qualifiée de *plasticité naturelle* (DUFFAU [2008]).

Il existe d'autre part une plasticité dite *post-lésionnelle* avec une réorganisation des réseaux neuronaux après un dommage cérébral, menant à une récupération fonctionnelle partielle ou complète (KONG et collab. [2016], (DUFFAU [2008])). La plasticité cérébrale est donc un phénomène essentiel au bon fonctionnement cérébral, qui participe à son homéostasie et qui apparaîtra alors perturbé dans tout processus pathologique.

La plasticité cérébrale est étudiée à différentes échelles : microscopique d'une part (moléculaire et cellulaire), ou bien à l'échelle des réseaux sur l'ensemble de l'encéphale.

Une large place dans l'étude de la neuroplasticité est faite à la plasticité *synaptique*. L'un des paradigmes prévalant est la potentialisation à long terme, qui décrit les mécanismes à l'origine d'une facilitation de la transmission chimique au sein de la synapse, et ainsi une facilitation de la transmission de l'information avec un rôle important joué par les récepteurs NMDA et AMPA (KONG et collab. [2016]), BLISS et COOKE [2011]).

Les autres grands champs d'études de la plasticité cérébrale à l'échelle microscopique sont la neurogénèse et ses nombreux régulateurs, certains phénomènes épigénétiques passant par des modifications de la chromatine induites par le stress, les modifications neuronales morphologiques pouvant être associées au stress et enfin les modulations gliales (FUCHS et FLUGGE [2014])(DUFFAU [2008])).

La caractérisation de ces mécanismes à l'échelle microscopique permet une compréhension des modulations qui interviennent en condition normale physiologique (KONG et collab. [2016]).

Les phénomènes de plasticité cérébrale post-lésionnelles sont quant à eux pour l'heure moins bien compris, et bien que des modulations à l'échelle neuronale et synaptiques prennent part à cette plasticité, il semble évident qu'il existe des modifications macroscopiques à large échelle qui surviennent après un dommage cérébral (KONG et collab. [2016], DUFFAU [2008]).

C'est ces mécanismes de plasticité post-lésionnelle à large échelle qui vont nous intéresser pour notre travail. Plusieurs types de réorganisations post-lésionnelles ont déjà été décrits dans la littérature :

- Recrutement de neurones, qu'il soit au sein d'aires corticales adjacentes ou à distance, notamment au sein d'une région controlatérale homologue.
- Recrutement de circuits redondants par la désinhibition d'interneurones inhibiteurs, comme constaté en per-opératoire de chirurgie éveillée à l'aide de la stimulation électrique corticale et sous corticale, qui permet de mettre en évidence une plasticité *aigüe* (DUFFAU [2001]).
- La plasticité *intermodale* : elle s'observe particulièrement en cas de déficit neurosensoriel, comme une perte de l'audition ou de la vue. Par différents mécanismes, ces patients vont expérimenter des renforcements d'autres modalités suite à des réorganisations cortico-sous-corticales (BAVELIER et NEVILLE [2002]).
- La résolution du diaschisis cortico-cérébelleux croisé (KO et YOON [2013], SEITZ et collab. [1999]).
- Les stratégies compensatoires : par le recrutement de zones corticales non impliquées dans la fonction (ROSSINI et collab. [2003]).
- Des modifications structurelles : des études ont pu démontrer suite à un apprentissage, l'expansion de la substance grise au sein de la zone corticale concernée. (DRAGANSKI et collab. [2004]).

Facteurs affectant la plasticité

Les facteurs connus qui affectent la plasticité cérébrale, qu'elle soit développementale ou compensatoire sont (KONG et collab. [2016]) :

- L'âge, avec par exemple une diminution de la neurogénèse avec l'âge (FUCHS et FLUGGE [2014]) ;
- Le sexe (KONG et collab. [2016]) ;
- Des facteurs *génétiques* (KONG et collab. [2016]) ;
- La *vitesse d'évolution de la lésion* : une lésion de croissance progressive comme un gliome entraînera une plasticité considérable en comparaison d'une lésion *aigüe* telle qu'un AVC (Accident vasculaire cérébral) ischémique (DUFFAU [2001])
- La *localisation de la lésion* : les aires corticales abritant les fonctions cognitives de haut niveau possèdent un potentiel de réorganisation beaucoup plus important que les aires primaires telles que le cortex moteur et somatosensoriel. De même, on oppose les aires corticales aux aires sous-corticales, autrement-dit aux faisceaux

de substance blanche. Le cortex a un potentiel de plasticité très important en comparaison de la substance blanche. Une atteinte d'un faisceau de substance blanche est souvent irréversible et c'est donc ces structures qui vont la plupart du temps limiter l'extension de la résection en chirurgie éveillée pour un gliome de bas grade. Cet ensemble de faisceaux de substance blanche limite la neuroplasticité, et a été baptisé le *cerveau minimum commun*. Ces faisceaux peuvent être également considérés comme la *réserve cérébrale*, puisqu'une atteinte de ces faisceaux sous la forme de leucopathie vasculaire chez la personne âgée engendrerait une diminution du potentiel de récupération (GALLUZZI et collab. [2008]).

Plasticité cérébrale en contexte pathologique

Plasticité cérébrale et AVC La plasticité cérébrale a été largement étudiée dans le cadre de l'AVC, à l'aide en grande partie ces dernières années des techniques de neuro-imagerie, que ce soit sur un modèle animal ou chez des patients. Les AVC ischémiques sont une pathologie très fréquente, représentant en particulier la première cause de handicap non traumatique dans les pays industrialisés (Source HAS : https://www.has-sante.fr/jcms/c_2906027/fr/accident-vasculaire-cerebral-avc-parcours-de-soins). Cette pathologie est causée par l'obstruction d'une artère, entraînant la nécrose de la partie du parenchyme habituellement irrigué par ce vaisseau.

La plasticité cérébrale après un AVC est un processus dynamique qui va varier grandement en fonction à la fois des patients, de la localisation de l'AVC, du délai de re-perméabilisation, des antécédents et enfin de la génétique.

L'AVC, bien que focal, va désorganiser la connectivité de l'ensemble d'un ou plusieurs réseaux. C'est en outre la redondance des circuits neuronaux et la capacité de re-localisation corticale des fonctions qui vont aider à la récupération clinique du patient (MURPHY et CORBETT [2009]). Un consensus qui a émergé ces dernières années est que la récupération sera d'autant meilleure que les zones cérébrales recrutées pour la réorganisation fonctionnelle, seront proches de la zone lésée (DESMURGET et collab. [2007], MURPHY et CORBETT [2009]). Une activation bilatérale au sein du réseau moteur plutôt qu'une activation latéralisée sera donc de moins bon pronostic et considérée comme un phénomène de compensation inefficace (MURPHY et CORBETT [2009]). La re-localisation (*remapping* pour les anglo-saxons) se fera donc préférentiellement en périphérie de la zone infarctée, portant des fonctions similaires. Mais cela n'est possible que pour des petits AVC. Pour des AVC plus étendus, les zones recrutées se feront plus à distance, en premier lieu au sein d'aires secondaires du cortex moteur comme le cortex pré-moteur ou l'aire motrice supplémentaire (si l'AVC concerne l'aire motrice primaire) et en dernier lieu si l'AVC est trop conséquent dans le cortex contralatéral homologue (MURPHY et CORBETT [2009]). Ces constatations renforcent l'importance de 'sauver' la partie du tissu siège d'une hypo-perfusion autour du cœur nécrosé, partie appelée pénombre ischémique au cours de l'AVC ischémique afin d'améliorer le pronostic fonctionnel des patients par le biais d'une re-perfusion précoce : C'est le rôle de la thrombectomie et de la thrombolyse.

Pour donner un exemple, le recrutement de l'hémisphère contralatéral dans le cadre d'une atteinte du langage sera de moins bon pronostic fonctionnel que le recrutement du cortex péri-lésionnel (SELNES [1999], HEISS et collab. [1999]). Ces re-localisations semblent s'accompagner de réarrangements de la substance blanche sous-jacente, péri-lésionnelles.

Des modifications au sein de la substance blanche corrélée à la récupération dans cadre de déficits moteurs sont également observés au sein du faisceau cortico spinal homolatéral et au seins de faisceau moteurs accessoires, par exemple le faisceau cortico-rubro-spinal (RUBER et collab. [2012], JIANG et collab. [2013]).

En IRM fonctionnelle de repos, de nombreuses études rapportent une baisse de connectivité interhémisphérique, plus particulièrement entre régions homologues au sein du réseau moteur, corrélée au déficit et au pronostic, ainsi qu'une amélioration de cette connectivité en phase subaigüe et tardive, parallèle à la récupération clinique (THIEL et VAHDAT [2015], JIANG et collab. [2013]). Ce type de modification a également été décrit au sein des réseaux de l'attention ou du langage (JIANG et collab. [2013], SAUR et HARTWIGSEN [2012], HARTWIGSEN et SAUR [2019]). Il n'a par contre pas été retrouvé à ce jour de corrélation en IRM fonctionnelle de repos entre variations de connectivité intrahémisphérique post AVC et récupération fonctionnelle (THIEL et VAHDAT [2015]). Ces résultats paraissent refléter les variations de la balance excitation/inhibition décrites en connectivité effective après un AVC (GREFKES et FINK [2014]) (Voir le chapitre 4 consacré à l'homotopie fonctionnelle). Par ailleurs, les différentes thérapies et rééducations étudiés ont permis de mettre en évidence leur nette influence positive sur les phénomènes de plasticité (JIANG et collab. [2013]).

Ce que nous apprennent également les études de la plasticité dans le cadre d'un AVC est qu'il existe une fenêtre temporelle pendant laquelle les réseaux seront plus malléables et sensibles à la rééducation. Une rééducation précoce est donc recommandée bien qu'il est à noter que des phénomènes de plasticité sont observés à très long terme mais à degré moindre.

Plasticité et maladie de Parkinson Bien que moins étudiée, la maladie de parkinson, pathologie neuro-dégénérative, est aussi un bon modèle de plasticité cérébrale. Premièrement, le fait que les symptômes de la maladie n'apparaissent que lorsque la destruction des neurones au sein de la *pars compacta* de la substance noire atteint 80% révèle la plasticité massive du circuit cortico-striatal pour maintenir la fonction (DESMURGET et collab. [2007]). La plasticité cérébrale dans cette pathologie est également mise en lumière au cours du traitement par la stimulation profonde des noyaux sous-thalamiques bilatéraux à l'origine d'une amélioration clinique associée à des modifications structurelles et fonctionnelles des réseaux impliqués dans la maladie de parkinson (VAN HARTEVELT et collab. [2014]). Enfin la chute de dopamine d'un côté et l'introduction des traitements dopaminergiques de l'autre modulent la plasticité synaptique au sein du circuit cortico-striatal (ZHUANG et collab. [2013]).

Plasticité et épilepsie

Bien que l'on peut admettre que l'épilepsie engendre une neuro-plasticité bien moins importante que dans le cadre du gliome de bas grade (BOURDILLON et collab. [2017]), il existe cependant un bon nombre d'études mettant en évidence des réorganisations corticales chez des patients épileptiques. Ces réorganisations sont étudiées et retrouvées essentiellement pour le réseau du langage. Il est en effet classiquement décrit dans ces travaux une organisation "atypique" du langage dû à des réorganisations principalement inter-hémisphériques mais également intra-hémisphériques (BACIU et PERRONE-BERTOLOTI [2015], HAMBERGER et COLE [2011], TZOURIO-MAZOYER et collab. [2017], CHOU

et collab. [2018]). Le langage peut alors être transféré complètement ou partiellement de l'hémisphère dominant vers l'hémisphère non dominant (BACIU et PERRONE-BERTOLOTTI [2015], HAMBERGER et COLE [2011], TZOURIO-MAZOYER et collab. [2017], CHOU et collab. [2018]). Le début précoce des crises, la fréquence des décharges interictales et la localisation de la lésion épileptogène dans l'hémisphère dominant sont les principaux facteurs favorisant une organisation atypique du langage dans le cadre de l'épilepsie (BACIU et PERRONE-BERTOLOTTI [2015], HAMBERGER et COLE [2011], TZOURIO-MAZOYER et collab. [2017], CHOU et collab. [2018]). Ce 'shift' interhémisphérique pourrait être expliqué par la réduction de l'inhibition de l'hémisphère dominant sur l'hémisphère non-dominant. Après la chirurgie, pour les patients avec un début précoce des symptômes, le langage aura tendance à rester localisé à l'hémisphère non-dominant alors que pour les patients ayant présenté des symptômes plus tardifs, le langage aura tendance à être re-transféré à l'hémisphère dominant (BACIU et PERRONE-BERTOLOTTI [2015]). Les auteurs expliquent que les phénomènes d'inhibition de l'hémisphère dominant sur l'hémisphère non-dominant seraient 'immatures' et faibles pour les patients avec des crises ayant débuté tôt dans la vie, au contraire des patients pour lesquels les crises ont débuté plus tard et pour lesquels il existe une réactivation forte de l'inhibition de l'hémisphère dominant sur l'hémisphère non-dominant après la chirurgie (BACIU et PERRONE-BERTOLOTTI [2015]).

Plasticité cérébrale et gliomes

Le gliome de bas grade représente un modèle pathologique exceptionnel pour l'étude de la plasticité cérébrale. Il induit une plasticité cérébrale massive dont les différents aspects sont maintenant bien connus grâce aux nombreux travaux effectués en stimulation électrique corticale et sous-corticale per-opératoire et en neuroimagerie (DUFFAU [2017], DESMURGET et collab. [2007]). Ce que nous décrivons dans ce chapitre concerne la plasticité induite par le gliome avant la chirurgie. La plasticité induite en contexte per-opératoire et post-opératoire est abordé dans les chapitres suivants.

Plusieurs types de réorganisations des zones éloquentes ont été décrites (Figure 2.7) :

- La première possibilité est que la zone fonctionnelle persiste au sein de la tumeur. Dans ce cas, la résection chirurgicale ne pourra en général pas être totale. Ce n'est pas vrai pour les gliomes de l'aire motrice supplémentaire, qui, même lorsqu'il existe des activations au sein de la lésion, peuvent être réséquées. Leur résection entraîne généralement une hémiparésie transitoire, résolutive du fait de la prise en charge de la fonction par l'aire motrice supplémentaire contralatérale (KRAINIK et collab. [2004]).
- Les aires éloquentes peuvent être re-localisées immédiatement en périphérie de la lésion (DUFFAU et collab. [2003]).
- Les zones fonctionnelles peuvent être redistribuées plus à distance dans le même hémisphère. Par exemple, dans le cadre d'une atteinte du cortex moteur, des zones motrices 'accessoires' pourront être activées telles que l'aire motrice supplémentaire, le cortex prémoteur, ou le lobe pariétal supérieur. (DESMURGET et collab. [2007]).
- Enfin les aires éloquentes peuvent être déplacées plus loin au sein de l'hémisphère contralatéral, généralement au sein de régions miroirs ou homologues. Toujours concernant l'aire motrice supplémentaire, Krainik et collaborateurs ont observé un recrutement pré-opératoire homologue contralatéral (KRAINIK et collab. [2004]). C'est ce recrutement de l'aire motrice supplémentaire contralatérale qui permet-

trait la récupération clinique observée après l'exérèse tumorale malgré un déficit moteur transitoire.

Il est à noter que ces différents types de réorganisations peuvent co-exister (THIEL et VAHDAT [2015]). Des indices tendent à montrer qu'il existe une hiérarchisation dans la réorganisation fonctionnelle qui s'établirait en priorité en péri-lésionnel puis au sein de l'hémisphère ipsilatéral et en dernier lieu dans l'hémisphère controlatéral (DESMURGET et collab. [2007]).

En résumé par opposition à l'AVC qui est une lésion aïgue pour laquelle la plasticité est assez limitée, il existe une plasticité massive dans le cadre d'une lésion d'évolution lente comme le gliome de bas grade. L'hypothèse est que cette plasticité est un processus d'apprentissage progressif médié et supervisé par la région éloquente lésée, comme 'un professeur'. Dans le cas d'une lésion aïgue ce processus ne peut pas se mettre en place (DESMURGET et collab. [2007]).

2.2.3 De l'intérêt de l'étude de la plasticité cérébrale

Ces exemples d'études de la plasticité en contexte pathologique nous montrent qu'il existe des applications cliniques importantes et parfois directes de ce domaine que l'on peut considérer comme 'fondamental'. Comme abordé plus haut dans le cadre de la maladie de parkinson, les traitements par stimulation profonde et dopamine possèdent des effets thérapeutiques par le biais des phénomènes de plasticité cérébrale. Nous avons également pu voir comment les neurochirurgiens utilisent la plasticité cérébrale pour réaliser des résections tumorales les plus complètes possibles en préservant la qualité de vie du patient. En ce qui concerne l'AVC ischémique les axes de recherches pour améliorer la réhabilitation sont nombreux. On peut citer d'une part l'utilisation du BDNF (Brain Derived Neurotrophic Factor), protéine ayant un impact sur la plasticité synaptique et par ce biais sur la récupération fonctionnelle post-AVC (MURPHY et CORBETT [2009]). D'autre part, on peut citer l'utilisation du rTMS (repetitive Transcranial Magnetic Stimulation) qui en modulant la plasticité cérébrale et plus précisément en régulant la balance inhibition/excitation entre les deux hémisphères permettrait une meilleure récupération (DIONISIO et collab. [2018]).

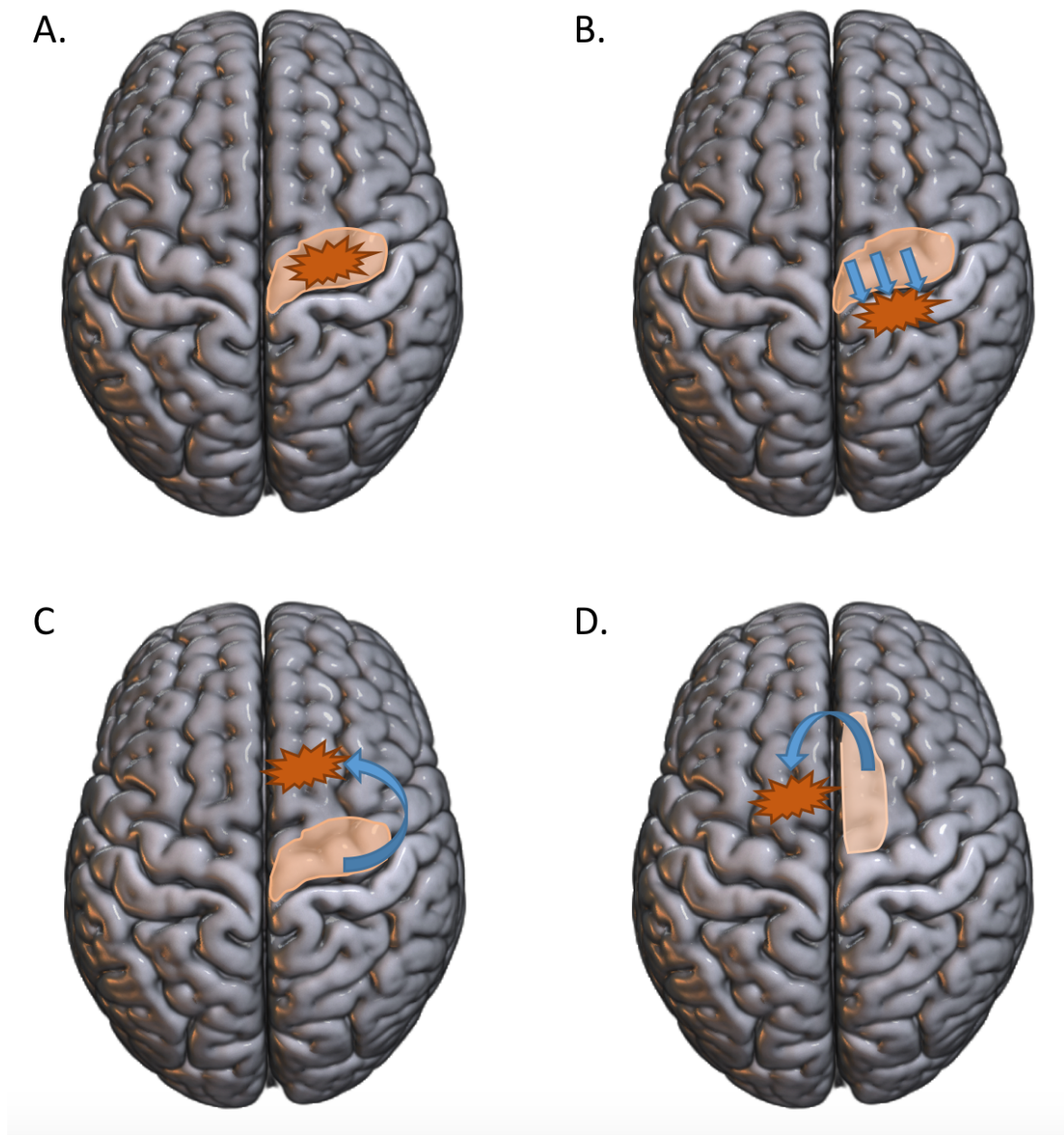


FIGURE 2.7 – Différents types de réorganisations induites par la présence d'un gliome diffus de bas grade. **A.** Persistance de la zone fonctionnelle (ici motrice gauche) au sein du gliome. **B.** Déplacement de la zone fonctionnelle en périphérie avec ici par exemple transfert en arrière dans la région post-centrale pour une lésion de l'aire motrice primaire. **C.** Prise en charge de la fonction par une région distante au sein du même hémisphère : ici toujours dans le cas d'une lésion de l'aire motrice primaire, déplacement de la fonction au sein d'une aire motrice secondaire telle que l'aire motrice supplémentaire. **D.** Déplacement de la fonction au sein de l'hémisphère controlatéral : ici dans le cas d'un gliome de l'aire motrice supplémentaire, transfert vers la région homologue controlatérale.

2.3 Chirurgie éveillée et neuroplasticité

2.3.1 Plasticité per-opératoire

Comme abordé plus haut, les neurochirurgiens utilisent la stimulation électrique corticale et sous-corticale au cours de la chirurgie des gliomes diffus de bas grade dans le but d'identifier les zones éloquentes et ainsi de les préserver lors de la résection. Les techniques d'imagerie ne sont *pas* utilisées dans ce but, et ceci du fait (1) d'une part de la possibilité d'imprécisions en périphérie de la tumeur et (2) d'autre part de leur incapacité à différencier une aire éloquente *essentielle* et donc non-résecable d'une aire éloquente *non-essentielle* et donc résecable (DUFFAU et collab. [2003], DESMURGET et collab. [2007]).

Lors de la chirurgie éveillée pour lésion gliale de bas grade, ou même pour une malformation artérioveineuse (DUFFAU et collab. [2000]), il a été mis en évidence la possibilité d'une réorganisation fonctionnelle aigüe déclenchée par la résection elle-même et qui aurait lieu 15 à 60 minutes à après le début de la résection (DESMURGET et collab. [2007]).

Il existe en effet des zones de cortex fonctionnellement redondantes, mises en évidence particulièrement au sein du cortex moteur (DUFFAU [2001]) avec par exemple une représentation multisite de la main, du poignet ou de l'avant bras. La résection de la tumeur et avec elle de la zone éloquente dite principale entrainerait la mise en jeu de réseaux latents en démasquant ces zones éloquentes secondaires. La levée de l'effet de masse exercée par le gliome sur ces zones accessoires expliquerait leur activation aigüe post-résection (DUFFAU [2001]). Par ailleurs, l'augmentation de l'excitabilité locale générée par la résection pourrait entraîner 'l'activation' des réseaux redondants et latents (DESMURGET et collab. [2007], DUFFAU et collab. [2003]). Il n'est cependant pas clairement établi si la zone accessoire démasquée pendant la chirurgie correspond à une région secondaire ou à une région primaire "compensée" par des clusters secondaires au cours de la croissance tumorale (DUFFAU [2001]).

Ces mécanismes pourraient être la première étape vers la plasticité à long terme et expliquer la récupération fonctionnelle post-opératoire de ces patients (DUFFAU et collab. [2003]).

2.3.2 Plasticité post-opératoire à moyen-terme et long-terme

La préservation du 'connectome' est un élément clé conditionnant la capacité de plasticité cérébrale après la résection. Les possibilités de réorganisations corticales sont en effet massives en comparaison du faible potentiel de remodelage des faisceaux de substance blanche. Lors de l'opération, le neurochirurgien grâce notamment à la stimulation électrique, évite de fait au maximum de léser les fibres blanches sous-jacentes au cortex réséqué.

Les déficits post-opératoires immédiats observés chez tous les patients corroborent l'hypothèse qu'il persiste des zones fonctionnelles au sein des tissus tumoraux et péri-tumoraux réséqués (DUFFAU et collab. [2003]). En effet les déficits apparaissent trop prolongés pour être expliqués par l'œdème péri-cavitaire post-opératoire (DUFFAU et collab. [2003]). Durant la période post-opératoire immédiate, la réorganisation péri-tumorale n'est donc pas suffisante pour maintenir la fonction. C'est le recrutement secondaire de

zones fonctionnelles loco-régionales et à distance, qui vont permettre la récupération à plus long terme (récupération en 1 à 3 mois).

Il existe peu de données sur la réorganisation des réseaux neuronaux après la chirurgie à court, moyen et long terme. L'étude de la plasticité cérébrale post-opératoire nécessite la réalisation de protocoles longitudinaux avec réalisation d'évaluations pré-opératoires et post-opératoires. Bien que peu nombreuses ces études rapportent des résultats similaires dans le cadre du réseau moteur.

Otten et collaborateurs, à l'aide de l'IRM fonctionnelle de repos, ont observé chez deux patients porteurs de lésions tumorales une baisse de connectivité post-opératoire immédiate, avec un retour à des valeurs normales au contrôle réalisé à 3 mois et le tout corrélé au déficit clinique (OTTEN et collab. [2012]).

Dans un travail de notre équipe utilisant également l'IRM fonctionnelle de repos, et portant sur 6 patients atteints de gliome de bas grade affectant des régions motrices supplémentaires, la connectivité interhémisphérique post-opératoire immédiate au sein du réseau moteur était retrouvée abaissée, puis réaugmentait pour atteindre des valeurs pré-opératoires au suivi à 3 mois. Cette baisse de connectivité était concomitante au déficit moteur observé (et attendu dans un contexte de résection de l'aire motrice supplémentaire) et la réaugmentation de connectivité était concordante à la récupération clinique. Les auteurs notaient également l'augmentation de la connectivité entre le cortex moteur ipsilatéral à la lésion et l'aire motrice supplémentaire controlatérale, soulignant le rôle de substitution joué par l'aire motrice supplémentaire controlatérale (VASSAL et collab. [2017]). Une autre étude de notre équipe retrouvait chez 14 patients porteurs de gliome de bas grade une hypo-activité transitoire, en IRM fonctionnelle de repos, au sein du cervelet controlatéral à la résection (phénomène de *diaschisis hémisphéro-cérébelleux*) (BOYER et collab. [2016]).

En résumé, concernant le réseau moteur, il a été globalement constaté un déficit de la connectivité au temps post-opératoire immédiat, particulièrement de la connectivité interhémisphérique, qui récupère lors du suivi à moyen terme et ceci de façon parallèle à l'évolution clinique.

Quelques études se sont également intéressées à la réorganisation post-opératoire du réseau du langage. Bonelli et collaborateurs, dans le cadre de la chirurgie de l'épilepsie réfractaire avec résection du lobe temporal gauche antérieur, retrouvent en IRM fonctionnelle de tâche principalement un recrutement du lobe frontal droit controlatéral (BONELLI et collab. [2012]). Ce recrutement apparaît moins efficace d'un point de vue fonctionnel clinique que l'activation du résidu hippocampique homolatéral ou encore de l'activation du lobe frontal homolatéral. Avramescu-Murphy et collaborateurs ont quand à eux mis en évidence une réorganisation générale du réseau du langage après résection de gliomes fronto-temporo-pariétaux des hémisphères dominants ou non-dominants. Plus précisément, la résection de tumeurs localisées dans le lobe temporal de l'hémisphère non-dominant entraîne l'apparition d'activations controlatérales dans le lobe frontal, tandis que la résection d'une lésion au sein de l'hémisphère dominant engendre des nouvelles activations frontales et temporales ipsilatérales au sein de l'hémisphère dominant (AVRAMESCU-MURPHY et collab. [2017]). Avant la chirurgie, le gliome, en infiltrant les fibres sous-corticales, impacte considérablement la conformation du réseau du langage

au cours de sa croissance. La chirurgie permettrait alors de restaurer partiellement ce réseau (AVRAMESCU-MURPHY et collab. [2017]). Sarubbo et collaborateurs avaient auparavant mis en évidence sur un patient qui avait complètement récupéré après avoir bénéficié d'une exérèse d'un gliome impliquant l'aire de "Wernicke" (aire de la compréhension) des preuves de réorganisations compensatoires intrahémisphériques et interhémisphériques avec un recrutement de l'aire de Wernicke controlatérale (SARUBBO et collab. [2012]). Dans une étude de notre équipe centrée sur la plasticité post-opératoire du réseau du langage et plus particulièrement concernant la dénomination orale, Deverdun et collaborateurs observent une déconnexion entre le gyrus parahippocampique gauche et le gyrus précentral droit. Cette connexion était déjà partiellement altérée en pré-opératoire comparativement aux contrôles probablement du fait de l'infiltration des fibres sous corticales. Une connexion compensatoire semble apparaître en post-opératoire mais peu efficace, entre le gyrus lingual gauche et le gyrus précentral droit (DEVERDUN et collab. [2019]). Bien que ces travaux mettent en évidence une plasticité post-opératoire intra- et interhémisphérique, il est cependant difficile d'isoler un profil spécifique tant chaque patient est différent du fait des multiples paramètres impliqués, avec entre autres des localisations et extensions lésionnelles différentes, et de l'existence de nombreuses régions impliquées dans le langage (DEVERDUN et collab. [2019]).

2.3.3 Impact de la chirurgie sérielle

Les travaux menés sur des patients porteurs de gliome de bas grade ayant bénéficié de plusieurs chirurgies successives ont mis en évidence, à l'aide de la stimulation électrique per-opératoire, des réorganisations corticales chez de nombreux patients entre deux chirurgies. Des aires corticales considérées comme fonctionnelles à la première chirurgie avaient perdu leur fonction lors de la seconde, alors que le patient ne présentait aucun déficit (SOUTHWELL et collab. [2016]). Cela avait également pu être constaté chez un patient suivi en IRM fonctionnelle (ROBLES et collab. [2008]). De plus ces réorganisations apparaissent très différentes selon les patients (PICART et collab. [2019]). Il est donc nécessaire pour les chirurgiens de réaliser une cartographie per-opératoire des zones éloquentes à *chaque* chirurgie (DUFFAU [2019]). C'est cette plasticité qui permet par ailleurs d'étendre la résection lors d'une deuxième ou 3ème chirurgie, en rendant possible l'exérèse de zones précédemment considérées comme fonctionnelles lors de la première cartographie per-opératoire, et devenues non essentielles pour la fonction lors de la chirurgie suivante (DUFFAU [2014]). Plusieurs mécanismes peuvent expliquer cette plasticité (DUFFAU [2014]). Premièrement, comme vu précédemment pour la plasticité 'aigüe', l'hyperexcitabilité causée par l'exérèse peut entraîner des réorganisations en démasquant des réseaux latents. La croissance de la lésion entre deux chirurgies continue également à favoriser le remodelage neuronal. Le contrôle de l'épilepsie, qui est un facteur limitant la plasticité cérébrale, pourrait par le biais de l'exérèse promouvoir cette plasticité. Enfin la rééducation dont bénéficient les patients après chaque chirurgie améliore la récupération fonctionnelle en stimulant également la neuroplasticité.

2.4 Références

AHMADI, R., A. REZVAN, C. DICTUS, D. CHRISTINE, C. HARTMANN, H. CHRISTIAN, O. ZÜRN, Z. OLGA, L. EDLER, E. LUTZ, M. HARTMANN, H. MARIUS, S. COMBS, C. STEPHANIE, C. HEROLD-MENDE, H. M. CHRISTEL, C. R. WIRTZ, W. C. RAINER, A. UNTERBERG et U. ANDREAS. 2009, «Long-term outcome and survival of surgically treated su-

- pratenitorial low-grade glioma in adult patients», *Acta Neurochir (Wien)*, vol. 151, n° 11, p. 1359–1365. [19](#)
- AMIRIAN, E. S., G. N. ARMSTRONG, R. ZHOU, C. C. LAU, E. B. CLAUS, J. S. BARNHOLTZ-SLOAN, D. IL'YASOVA, J. SCHILDKRAUT, F. ALI-OSMAN, S. SADETZKI, C. JOHANSEN, R. S. HOULSTON, R. B. JENKINS, D. LACHANCE, S. H. OLSON, J. L. BERNSTEIN, R. T. MERRELL, M. R. WRENSCH, F. G. DAVIS, R. LAI, S. SHETE, C. I. AMOS, M. E. SCHEURER, K. ALDAPE, I. ALAFUZOFF, T. BRANNSTROM, H. BROHOLM, P. COLLINS, C. GIANNINI, M. ROSENBLUM, T. TIHAN, B. S. MELIN et M. L. BONDY. 2016, «The Glioma International Case-Control Study : A Report From the Genetic Epidemiology of Glioma International Consortium», *Am. J. Epidemiol.*, vol. 183, n° 2, p. 85–91. [10](#)
- AVRAMESCU-MURPHY, M., E. HATTINGEN, M. T. FORSTER, A. OSZVALD, S. ANTI, S. FRISCH, M. O. RUSS et A. JURCOANE. 2017, «Post-Surgical Language Reorganization Occurs in Tumors of the Dominant and Non-Dominant Hemisphere», *Clin Neuroradiol*, vol. 27, n° 3, p. 299–309. [29](#), [30](#)
- BACIU, M. et M. PERRONE-BERTOLOTI. 2015, «What do patients with epilepsy tell us about language dynamics? A review of fMRI studies», *Rev Neurosci*, vol. 26, n° 3, p. 323–341. [24](#), [25](#)
- BAUCHET, L., H. MATHIEU-DAUDE, P. FABBRO-PERAY, V. RIGAU, M. FABBRO, O. CHINOT, L. PALLUSSEAU, C. CARNIN, K. LAINE, A. SCHLAMA, A. THIEBAUT, M. C. PATRU, F. BAUCHET, M. LIONNET, M. WAGER, T. FAILLOT, L. TAILLANDIER, D. FIGARELLA-BRANGER, L. CAPELLE, H. LOISEAU, D. FRAPPAZ, C. CAMPELLO, C. KERR, H. DUFFAU, M. REMESAUMON, B. TRETARRE, J. P. DAURES, D. HENIN, F. LABROUSSE, P. MENEI et J. HONNORAT. 2010, «Oncological patterns of care and outcome for 952 patients with newly diagnosed glioblastoma in 2004», *Neuro-oncology*, vol. 12, n° 7, p. 725–735. [10](#), [11](#)
- BAVELIER, D. et H. J. NEVILLE. 2002, «Cross-modal plasticity : where and how?», *Nat. Rev. Neurosci.*, vol. 3, n° 6, p. 443–452. [22](#)
- VAN DEN BENT, M. J., D. AFRA, O. DE WITTE, M. BEN HASSEL, S. SCHRAUB, K. HOANG-XUAN, P. O. MALMSTROM, L. COLLETTE, M. PIERART, R. MIRIMANOFF et A. B. KARIM. 2005, «Long-term efficacy of early versus delayed radiotherapy for low-grade astrocytoma and oligodendroglioma in adults : the EORTC 22845 randomised trial», *Lancet*, vol. 366, n° 9490, p. 985–990. [20](#)
- BLISS, T. V. et S. F. COOKE. 2011, «Long-term potentiation and long-term depression : a clinical perspective», *Clinics (Sao Paulo)*, vol. 66 Suppl 1, p. 3–17. [21](#)
- BONELLI, S. B., P. J. THOMPSON, M. YOGARAJAH, C. VOLLMAR, R. H. POWELL, M. R. SYMMS, A. W. MCEVOY, C. MICALLEF, M. J. KOEPP et J. S. DUNCAN. 2012, «Imaging language networks before and after anterior temporal lobe resection : results of a longitudinal fMRI study», *Epilepsia*, vol. 53, n° 4, p. 639–650. [29](#)
- BOURDILLON, P., C. APRA, M. GUENOT et H. DUFFAU. 2017, «Similarities and differences in neuroplasticity mechanisms between brain gliomas and nonlesional epilepsy», *Epilepsia*, vol. 58, n° 12, p. 2038–2047. [24](#)
- BOYER, A., J. DEVERDUN, H. DUFFAU, E. LE BARS, F. MOLINO, N. MENJOT DE CHAMPFLEUR et F. BONNETBLANC. 2016, «Longitudinal Changes in Cerebellar and Thalamic

- Spontaneous Neuronal Activity After Wide-Awake Surgery of Brain Tumors : a Resting-State fMRI Study», *Cerebellum*, vol. 15, n° 4, p. 451–465. [29](#)
- BULSARA, K. R., T. PATEL et T. FUKUSHIMA. 2008, «Cerebral bypass surgery for skull base lesions : technical notes incorporating lessons learned over two decades», *Neurosurg Focus*, vol. 24, n° 2, p. E11. [16](#)
- CAPELLE, L., D. FONTAINE, E. MANDONNET, L. TAILLANDIER, J. L. GOLMARD, L. BAUCHET, J. PALLUD, P. PERUZZI, M. H. BARON, M. KUJAS, J. GUYOTAT, R. GUILLEVIN, M. FRENAY, S. TAILLIBERT, P. COLIN, V. RIGAU, F. VANDENBOS, C. PINELLI et H. DUFFAU. 2013, «Spontaneous and therapeutic prognostic factors in adult hemispheric World Health Organization Grade II gliomas : a series of 1097 cases : clinical article», *J. Neurosurg.*, vol. 118, n° 6, p. 1157–1168. [19](#)
- CHOU, N., S. SERAFINI et C. R. MUH. 2018, «Cortical Language Areas and Plasticity in Pediatric Patients With Epilepsy : A Review», *Pediatr. Neurol.*, vol. 78, p. 3–12. [24](#), [25](#)
- DARLIX, A., S. ZOUAOUI, V. RIGAU, F. BESSAOUD, D. FIGARELLA-BRANGER, H. MATHIEU-DAUDE, B. TRETARRE, F. BAUCHET, H. DUFFAU, L. TAILLANDIER et L. BAUCHET. 2017, «Epidemiology for primary brain tumors : a nationwide population-based study», *J. Neurooncol.*, vol. 131, n° 3, p. 525–546. [9](#), [10](#), [13](#)
- DE BENEDICTIS, A. et H. DUFFAU. 2011, «Brain hodotopy : from esoteric concept to practical surgical applications», *Neurosurgery*, vol. 68, n° 6, p. 1709–1723. [21](#)
- DESMURGET, M., F. BONNETBLANC et H. DUFFAU. 2007, «Contrasting acute and slow-growing lesions : a new door to brain plasticity», *Brain*, vol. 130, n° Pt 4, p. 898–914. [17](#), [23](#), [24](#), [25](#), [26](#), [28](#)
- DEVERDUN, J., L. E. H. VAN DOKKUM, E. LE BARS, G. HERBET, T. MURA, B. D’AGATA, M. C. PICOT, N. MENJOT, F. MOLINO, H. DUFFAU et S. MORITZ GASSER. 2019, «Language reorganization after resection of low-grade gliomas : an fMRI task based connectivity study», *Brain Imaging Behav.* [30](#)
- DIONISIO, A., I. C. DUARTE, M. PATRICIO et M. CASTELO-BRANCO. 2018, «Transcranial Magnetic Stimulation as an Intervention Tool to Recover from Language, Swallowing and Attentional Deficits after Stroke : A Systematic Review», *Cerebrovasc. Dis.*, vol. 46, n° 3-4, p. 178–185. [26](#)
- DOUW, L., M. KLEIN, S. S. FAGEL, J. VAN DEN HEUVEL, M. J. TAPHOORN, N. K. AARONSON, T. J. POSTMA, W. P. VANDERTOP, J. J. MOOIJ, R. H. BOERMAN, G. N. BEUTE, J. D. SLUIMER, B. J. SLOTMAN, J. C. REIJNEVELD et J. J. HEIMANS. 2009, «Cognitive and radiological effects of radiotherapy in patients with low-grade glioma : long-term follow-up», *Lancet Neurol*, vol. 8, n° 9, p. 810–818. [20](#)
- DRAGANSKI, B., C. GASER, V. BUSCH, G. SCHUIERER, U. BOGDAHN et A. MAY. 2004, «Neuroplasticity : changes in grey matter induced by training», *Nature*, vol. 427, n° 6972, p. 311–312. [9](#), [22](#)
- DUFFAU, H. 2001, «Acute functional reorganisation of the human motor cortex during resection of central lesions : a study using intraoperative brain mapping», *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, vol. 70, n° 4, p. 506–513. [22](#), [28](#)

- DUFFAU, H. 2004, «Cartographie fonctionnelle per-opératoire par stimulations électriques directes : Aspects méthodologiques», *Neurochirurgie*, vol. 50, n° 4, p. 474–483. [17](#)
- DUFFAU, H. 2005, «Lessons from brain mapping in surgery for low-grade glioma : insights into associations between tumour and brain plasticity», *Lancet Neurol*, vol. 4, n° 8, p. 476–486. [20](#)
- DUFFAU, H. 2008, «Brain plasticity and tumors», *Adv Tech Stand Neurosurg*, vol. 33, p. 3–33. [21](#), [22](#)
- DUFFAU, H. 2013, «The rationale to perform early resection in incidental diffuse low-grade glioma : toward a "preventive surgical neurooncology"», *World Neurosurg*, vol. 80, n° 5, p. e115–117. [13](#)
- DUFFAU, H. 2014, «Diffuse low-grade gliomas and neuroplasticity», *Diagn Interv Imaging*, vol. 95, n° 10, p. 945–955. [21](#), [30](#)
- DUFFAU, H. 2016, «Long-term outcomes after supratotal resection of diffuse low-grade gliomas : a consecutive series with 11-year follow-up», *Acta Neurochir (Wien)*, vol. 158, n° 1, p. 51–58. [19](#)
- DUFFAU, H. 2017, «Hodotopy, neuroplasticity and diffuse gliomas», *Neurochirurgie*, vol. 63, n° 3, p. 259–265. [20](#), [25](#)
- DUFFAU, H. 2019, «Higher-Order Surgical Questions for Diffuse Low-Grade Gliomas : Supramaximal Resection, Neuroplasticity, and Screening», *Neurosurg. Clin. N. Am.*, vol. 30, n° 1, p. 119–128. [13](#), [19](#), [30](#)
- DUFFAU, H., L. CAPELLE, D. DENVIL, N. SICHEZ, P. GATIGNOL, M. LOPES, M. C. MITCHELL, J. P. SICHEZ et R. VAN EFFENTERRE. 2003, «Functional recovery after surgical resection of low grade gliomas in eloquent brain : hypothesis of brain compensation», *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, vol. 74, n° 7, p. 901–907. [25](#), [28](#)
- DUFFAU, H. et E. MANDONNET. 2013, «The "onco-functional balance" in surgery for diffuse low-grade glioma : integrating the extent of resection with quality of life», *Acta Neurochir (Wien)*, vol. 155, n° 6, p. 951–957. [15](#), [16](#)
- DUFFAU, H., J. PALLUD et E. MANDONNET. 2011, «Evidence for the genesis of WHO grade II glioma in an asymptomatic young adult using repeated MRIs», *Acta Neurochir (Wien)*, vol. 153, n° 3, p. 473–477. [13](#)
- DUFFAU, H., J. P. SICHEZ et S. LEHERICY. 2000, «Intraoperative unmasking of brain redundant motor sites during resection of a precentral angioma : evidence using direct cortical stimulation», *Ann. Neurol.*, vol. 47, n° 1, p. 132–135. [28](#)
- DUFFAU, H. et L. TAILLANDIER. 2015, «New concepts in the management of diffuse low-grade glioma : Proposal of a multistage and individualized therapeutic approach», *Neuro-oncology*, vol. 17, n° 3, p. 332–342. [12](#), [20](#)
- FFYTICHE, D. H. et M. CATANI. 2005, «Beyond localization : from hodology to function», *Philos. Trans. R. Soc. Lond., B, Biol. Sci.*, vol. 360, n° 1456, p. 767–779. [21](#)

- FUCHS, E. et G. FLUGGE. 2014, «Adult neuroplasticity : more than 40 years of research», *Neural Plast.*, vol. 2014, p. 541-870. [21](#), [22](#)
- GALLUZZI, S., C. LANNI, L. PANTONI, M. FILIPPI et G. B. FRISONI. 2008, «White matter lesions in the elderly : pathophysiological hypothesis on the effect on brain plasticity and reserve», *J. Neurol. Sci.*, vol. 273, n° 1-2, p. 3-9. [23](#)
- GERIN, C., J. PALLUD, B. GRAMMATICOS, E. MANDONNET, C. DEROUCLERS, P. VARLET, L. CAPELLE, L. TAILLANDIER, L. BAUCHET, H. DUFFAU et M. BADOUAL. 2012, «Improving the time-machine : estimating date of birth of grade II gliomas», *Cell Prolif.*, vol. 45, n° 1, p. 76-90. [13](#)
- GREFKES, C. et G. R. FINK. 2014, «Connectivity-based approaches in stroke and recovery of function», *Lancet Neurol.*, vol. 13, n° 2, p. 206-216. [24](#)
- HAMBERGER, M. J. et J. COLE. 2011, «Language organization and reorganization in epilepsy», *Neuropsychol Rev.*, vol. 21, n° 3, p. 240-251. [24](#), [25](#)
- VAN HARTEVELT, T. J., J. CABRAL, G. DECO, A. MØLLER, A. L. GREEN, T. Z. AZIZ et M. L. KRINGELBACH. 2014, «Neural plasticity in human brain connectivity : the effects of long term deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease», *PLoS ONE*, vol. 9, n° 1, p. e86496. [24](#)
- HARTWIGSEN, G. et D. SAUR. 2019, «Neuroimaging of stroke recovery from aphasia - Insights into plasticity of the human language network», *Neuroimage*, vol. 190, p. 14-31. [24](#)
- HEISS, W. D., J. KESSLER, A. THIEL, M. GHAEMI et H. KARBE. 1999, «Differential capacity of left and right hemispheric areas for compensation of poststroke aphasia», *Ann. Neurol.*, vol. 45, n° 4, p. 430-438. [23](#)
- ISNARD, J., M. GUENOT, M. SINDOU et F. MAUGUIERE. 2004, «Clinical manifestations of insular lobe seizures : a stereo-electroencephalographic study», *Epilepsia*, vol. 45, n° 9, p. 1079-1090. [12](#)
- JAKOLA, A. S., A. J. SKJULSVIK, K. S. MYRMEL, K. SJAVIK, G. UNSGARD, S. H. TORP, K. AABERG, T. BERG, H. Y. DAI, K. JOHNSEN, R. KLOSTER et O. SOLHEIM. 2017, «Surgical resection versus watchful waiting in low-grade gliomas», *Ann. Oncol.*, vol. 28, n° 8, p. 1942-1948. [18](#)
- JIANG, L., H. XU et C. YU. 2013, «Brain connectivity plasticity in the motor network after ischemic stroke», *Neural Plast.*, vol. 2013, p. 924-932. [24](#)
- JUNGK, C., M. SCHERER, A. MOCK, D. CAPPER, A. RADBRUCH, A. VON DEIMLING, M. BENDSZUS, C. HEROLD-MENDE et A. UNTERBERG. 2016, «Prognostic value of the extent of resection in supratentorial WHO grade II astrocytomas stratified for IDH1 mutation status : a single-center volumetric analysis», *J. Neurooncol.*, vol. 129, n° 2, p. 319-328. [19](#)
- KARIM, A. B., D. AFRA, P. CORNU, N. BLEEHAN, S. SCHRAUB, O. DE WITTE, F. DARCEL, S. STENNING, M. PIERART et M. VAN GLABBEKE. 2002, «Randomized trial on the efficacy of radiotherapy for cerebral low-grade glioma in the adult : European Organization for Research and Treatment of Cancer Study 22845 with the Medical Research Council

- study BRO4 : an interim analysis», *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, vol. 52, n° 2, p. 316–324. [20](#)
- KO, S. B. et B. W. YOON. 2013, «Mechanisms of functional recovery after stroke», *Front Neurol Neurosci*, vol. 32, p. 1–8. [22](#)
- KONG, N. W., W. R. GIBB et M. C. TATE. 2016, «Neuroplasticity : Insights from Patients Harboring Gliomas», *Neural Plast.*, vol. 2016, p. 2365 063. [21](#), [22](#)
- KRAINIK, A., H. DUFFAU, L. CAPELLE, P. CORNU, A. L. BOCH, J. F. MANGIN, D. LE BIHAN, C. MARSAULT, J. CHIRAS et S. LEHERICY. 2004, «Role of the healthy hemisphere in recovery after resection of the supplementary motor area», *Neurology*, vol. 62, n° 8, p. 1323–1332. [25](#)
- LASHLEY, K. S. 1950, «In search of the Engram», *Society for Experimental Biology, Physiological mechanisms in animal behavior. (Society's Symposium IV)*, p. 454–482. [20](#)
- LORING, D. W., V. HORSLEY, J. H. JACKSON et J. WADA. 2010, «History of neuropsychology through epilepsy eyes», *Arch Clin Neuropsychol*, vol. 25, n° 4, p. 259–273. [17](#)
- LOUIS, D. N., D. W. ELLISON, D. J. BRAT, K. ALDAPE, D. CAPPER, C. HAWKINS, W. PAULUS, A. PERRY, G. REIFENBERGER, D. FIGARELLA-BRANGER, A. VON DEIMLING et P. WESSE-LING. 2019, «cIMPACT-NOW : a practical summary of diagnostic points from Round 1 updates», *Brain Pathol.*, vol. 29, n° 4, p. 469–472. [13](#), [15](#)
- LOUIS, D. N., A. PERRY, G. REIFENBERGER, A. VON DEIMLING, D. FIGARELLA-BRANGER, W. K. CAVENEE, H. OHGAKI, O. D. WIESTLER, P. KLEIHUES et D. W. ELLISON. 2016, «The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System : a summary», *Acta Neuropathol.*, vol. 131, n° 6, p. 803–820. [8](#), [13](#), [15](#)
- MANDONNET, E., J. Y. DELATTRE, M. L. TANGUY, K. R. SWANSON, A. F. CARPENTIER, H. DUFFAU, P. CORNU, R. VAN EFFENTERRE, E. C. ALVORD et L. CAPELLE. 2003, «Continuous growth of mean tumor diameter in a subset of grade II gliomas», *Ann. Neurol.*, vol. 53, n° 4, p. 524–528. [12](#), [13](#)
- MANDONNET, E. et H. DUFFAU. 2018, «An attempt to conceptualize the individual onco-functional balance : Why a standardized treatment is an illusion for diffuse low-grade glioma patients», *Crit. Rev. Oncol. Hematol.*, vol. 122, p. 83–91. [13](#), [16](#), [19](#)
- MATEOS-APARICIO, P. et A. RODRIGUEZ-MORENO. 2019, «The Impact of Studying Brain Plasticity», *Front Cell Neurosci*, vol. 13, p. 66. [21](#)
- MOHR, S. B., E. D. GORHAM, C. F. GARLAND, W. B. GRANT et F. C. GARLAND. 2010, «Low ultraviolet B and increased risk of brain cancer : an ecological study of 175 countries», *Neuroepidemiology*, vol. 35, n° 4, p. 281–290. [10](#)
- MURPHY, T. H. et D. CORBETT. 2009, «Plasticity during stroke recovery : from synapse to behaviour», *Nat. Rev. Neurosci.*, vol. 10, n° 12, p. 861–872. [23](#), [26](#)
- OSTROM, Q. T., B. KINNERSLEY, G. ARMSTRONG, T. RICE, Y. CHEN, J. K. WIENCKE, L. S. MCCOY, H. M. HANSEN, C. I. AMOS, J. L. BERNSTEIN, E. B. CLAUS, J. E. ECKEL-PASSOW, D. IL'YASOVA, C. JOHANSEN, D. H. LACHANCE, R. K. LAI, R. T. MERRELL, S. H. OLSON,

- S. SADETZKI, J. M. SCHILDKRAUT, S. SHETE, J. B. RUBIN, U. ANDERSSON, P. RAJARAMAN, S. J. CHANOCK, M. S. LINET, Z. WANG, M. YEAGER, R. S. HOULSTON, R. B. JENKINS, M. R. WRENSCH, B. MELIN, M. L. BONDY et J. S. BARNHOLTZ-SLOAN. 2018, «Age-specific genome-wide association study in glioblastoma identifies increased proportion of 'lower grade glioma'-like features associated with younger age», *Int. J. Cancer*, vol. 143, n° 10, p. 2359–2366. [11](#)
- OTTEN, M. L., C. B. MIKELL, B. E. YOUNGERMAN, C. LISTON, M. B. SISTI, J. N. BRUCE, S. A. SMALL et G. M. MCKHANN. 2012, «Motor deficits correlate with resting state motor network connectivity in patients with brain tumours», *Brain*, vol. 135, n° Pt 4, p. 1017–1026. [29](#)
- PALLUD, J. et G. M. MCKHANN. 2019, «Diffuse Low-Grade Glioma-Related Epilepsy», *Neurosurg. Clin. N. Am.*, vol. 30, n° 1, p. 43–54. [11](#), [12](#)
- PALLUD, J., P. VARLET, B. DEVAUX, S. GEHA, M. BADOUAL, C. DEROULERS, P. PAGE, E. DEZAMIS, C. DAUMAS-DUPORE et F. X. ROUX. 2010, «Diffuse low-grade oligodendrogliomas extend beyond MRI-defined abnormalities», *Neurology*, vol. 74, n° 21, p. 1724–1731. [19](#)
- PICART, T., G. HERBET, S. MORITZ-GASSER et H. DUFFAU. 2019, «Iterative Surgical Resections of Diffuse Glioma With Awake Mapping : How to Deal With Cortical Plasticity and Connectomal Constraints?», *Neurosurgery*, vol. 85, n° 1, p. 105–116. [30](#)
- PREUL, M. C., W. FEINDEL, W. PENFIELD et H. CUSHING. 2001, «"The art is long and the life short" : the letters of Wilder Penfield and Harvey Cushing», *J. Neurosurg.*, vol. 95, n° 1, p. 148–161. [16](#)
- ROBLES, S. G., P. GATIGNOL, S. LEHERICY et H. DUFFAU. 2008, «Long-term brain plasticity allowing a multistage surgical approach to World Health Organization Grade II gliomas in eloquent areas», *J. Neurosurg.*, vol. 109, n° 4, p. 615–624. [30](#)
- ROELZ, R., D. STROHMAIER, R. JABBARLI, R. KRAEUTLE, K. EGGER, V. A. COENEN, A. WEYERBROCK et P. C. REINACHER. 2016, «Residual Tumor Volume as Best Outcome Predictor in Low Grade Glioma - A Nine-Years Near-Randomized Survey of Surgery vs. Biopsy», *Sci Rep*, vol. 6, p. 32 286. [18](#)
- ROSSINI, P. M., C. CALAUTTI, F. PAURI et J. C. BARON. 2003, «Post-stroke plastic reorganization in the adult brain», *Lancet Neurol*, vol. 2, n° 8, p. 493–502. [22](#)
- RUBER, T., G. SCHLAUG et R. LINDENBERG. 2012, «Compensatory role of the cortico-rubro-spinal tract in motor recovery after stroke», *Neurology*, vol. 79, n° 6, p. 515–522. [24](#)
- SARUBBO, S., E. LE BARS, S. MORITZ-GASSER et H. DUFFAU. 2012, «Complete recovery after surgical resection of left Wernicke's area in awake patient : a brain stimulation and functional MRI study», *Neurosurg Rev*, vol. 35, n° 2, p. 287–292. [30](#)
- SAUR, D. et G. HARTWIGSEN. 2012, «Neurobiology of language recovery after stroke : lessons from neuroimaging studies», *Arch Phys Med Rehabil*, vol. 93, n° 1 Suppl, p. 15–25. [24](#)

- THIEBAUT DE SCHOTTEN, M., M. URBANSKI, H. DUFFAU, E. VOLLE, R. LEVY, B. DUBOIS et P. BARTOLOMEO. 2005, «Direct evidence for a parietal-frontal pathway subserving spatial awareness in humans», *Science*, vol. 309, n° 5744, p. 2226–2228. [17](#)
- SEITZ, R. J., N. P. AZARI, U. KNORR, F. BINKOFSKI, H. HERZOG et H. J. FREUND. 1999, «The role of diaschisis in stroke recovery», *Stroke*, vol. 30, n° 9, p. 1844–1850. [22](#)
- SELNES, O. A. 1999, «Recovery from aphasia : activating the "right" hemisphere», *Ann. Neurol.*, vol. 45, n° 4, p. 419–420. [23](#)
- SMITS, A. et A. S. JAKOLA. 2019, «Clinical Presentation, Natural History, and Prognosis of Diffuse Low-Grade Gliomas», *Neurosurg. Clin. N. Am.*, vol. 30, n° 1, p. 35–42. [11](#), [12](#), [13](#)
- SOUTHWELL, D. G., S. L. HERVEY-JUMPER, D. W. PERRY et M. S. BERGER. 2016, «Intraoperative mapping during repeat awake craniotomy reveals the functional plasticity of adult cortex», *J. Neurosurg.*, vol. 124, n° 5, p. 1460–1469. [30](#)
- SURBECK, W., G. HILDEBRANDT et H. DUFFAU. 2015, «The evolution of brain surgery on awake patients», *Acta Neurochir (Wien)*, vol. 157, n° 1, p. 77–84. [16](#)
- TAPHOORN, M. J. et M. KLEIN. 2004, «Cognitive deficits in adult patients with brain tumours», *Lancet Neurol*, vol. 3, n° 3, p. 159–168. [12](#)
- THIEL, A. et S. VAHDAT. 2015, «Structural and resting-state brain connectivity of motor networks after stroke», *Stroke*, vol. 46, n° 1, p. 296–301. [24](#), [26](#)
- TORRES, D. et P. CANOLL. 2019, «Alterations in the Brain Microenvironment in Diffusely Infiltrating Low-Grade Glioma», *Neurosurg. Clin. N. Am.*, vol. 30, n° 1, p. 27–34. [10](#), [12](#)
- TURNER, M. C., D. KREWSKI, B. K. ARMSTRONG, A. CHETRIT, G. G. GILES, M. HOURS, M. L. MCBRIDE, M. E. PARENT, S. SADETZKI, J. SIEMIATYCKI, A. WOODWARD et E. CARDIS. 2013, «Allergy and brain tumors in the INTERPHONE study : pooled results from Australia, Canada, France, Israel, and New Zealand», *Cancer Causes Control*, vol. 24, n° 5, p. 949–960. [10](#)
- TZOURIO-MAZOYER, N., M. PERRONE-BERTOLOTI, G. JOBARD, B. MAZOYER et M. BACIU. 2017, «Multi-factorial modulation of hemispheric specialization and plasticity for language in healthy and pathological conditions : A review», *Cortex*, vol. 86, p. 314–339. [24](#), [25](#)
- VASSAL, M., C. CHARROUD, J. DEVERDUN, E. LE BARS, F. MOLINO, F. BONNETBLANC, A. BOYER, A. DUTTA, G. HERBET, S. MORITZ-GASSER, A. BONAFAE, H. DUFFAU et N. M. DE CHAMPFLEUR. 2017, «Recovery of functional connectivity of the sensorimotor network after surgery for diffuse low-grade gliomas involving the supplementary motor area», *J. Neurosurg.*, vol. 126, n° 4, p. 1181–1190. [29](#)
- YORDANOVA, Y. N., S. MORITZ-GASSER et H. DUFFAU. 2011, «Awake surgery for WHO Grade II gliomas within "noneloquent" areas in the left dominant hemisphere : toward a "supratotal" resection. Clinical article», *J. Neurosurg.*, vol. 115, n° 2, p. 232–239. [19](#)
- ZHUANG, X., P. MAZZONI et U. J. KANG. 2013, «The role of neuroplasticity in dopaminergic therapy for Parkinson disease», *Nat Rev Neurol*, vol. 9, n° 5, p. 248–256. [24](#)

Chapitre 3

Outils expérimentaux dans le suivi longitudinal des gliomes

Sommaire

3.1 Suivi des gliomes diffus de bas grade en imagerie conventionnelle	38
3.1.1 Suivi de la croissance gliale	39
3.1.2 La transformation anaplasique	39
3.1.3 Protocole d'imagerie	40
3.1.4 Intervalles de suivi à l'imagerie	41
3.2 Plasticité, réseaux, gliomes : outils conceptuels et expérimentaux de l'imagerie fonctionnelle	42
3.2.1 Réseaux : introduction à la connectivité	42
3.2.2 Aperçu des différents types de connectivités	44
3.2.3 Un outil fondamental, l'imagerie fonctionnelle basée sur le signal BOLD	47
3.2.4 Types d'imagerie fonctionnelle I : l'imagerie de tâche	54
3.2.5 Types d'imagerie fonctionnelle II : imagerie fonctionnelle de repos	60
3.2.6 Autres méthodes de mesure de la connectivité fonctionnelle	69
3.3 Imagerie de perfusion	70
3.4 Imagerie de diffusion anisotropique	73
3.4.1 Généralités	73
3.4.2 Le tenseur de diffusion	73
3.5 Références	75

3.1 Suivi des gliomes diffus de bas grade en imagerie conventionnelle

Nous allons dans ce chapitre décrire les outils d'imagerie utilisés en routine clinique dans le suivi des gliomes diffus de bas grade, et les informations respectives auxquelles ils donnent accès. Le suivi est réalisé dans le but d'optimiser la prise en charge, en général après une chirurgie première. Il permet de décider d'une nouvelle intervention chirurgicale, de l'introduction d'une chimiothérapie ou radiothérapie en fonction de l'extension du résidu tumoral et/ou de l'apparition d'arguments pour une *transformation anaplasique*.

La *détection la plus précoce possible*, voire l'*anticipation* par des marqueurs fiables, de la transformation anaplasique, constitue l'objectif central des imageries 'conventionnelles' décrites dans cette partie.

3.1.1 Suivi de la croissance gliale

L'évolution des gliomes de bas grade est évaluée sur la séquence *FLAIR* (séquence IRM pondérée T2), où ils apparaissent en *hypersignal*. Basé sur les travaux notamment de Mandonnet et collaborateurs, l'estimation du *diamètre moyen* est devenue initialement la méthode de référence pour évaluer la progression de la maladie. Les diamètres antéro-postérieurs, transverses, et la hauteur maximum sont mesurés, le *diamètre moyen* étant calculé par la racine cubique de leur produit (MANDONNET et collab. [2003]). L'évaluation de la vitesse de croissance à partir du diamètre moyen est importante, car une simple inspection visuelle ne permet pas toujours de détecter une progression sur deux examens successifs, plus particulièrement s'ils sont seulement distants de 3 à 6 mois. Il a été démontré que les gliomes diffus de bas grade croissent en moyenne de 4 mm/an en terme de *diamètre moyen* (MANDONNET et collab. [2003], PALLUD et collab. [2010], COCHEREAU et collab. [2016b]). Cependant les vitesses de croissance sont hétérogènes au sein des gliomes diffus de bas grade, en partie probablement du fait que chaque gliome est observé à un moment différent de son histoire naturelle. Pallud et collaborateurs ont déterminé qu'un seuil de croissance gliale de 8mm/an permet de distinguer au sein du groupe très hétérogène des gliomes diffus de bas grade ceux dont le pronostic est plus défavorable, proche de celui des gliomes anaplasiques en histologie (PALLUD et collab. [2006]). Par ailleurs il existe une accélération de la vitesse de croissance d'un gliome diffus de bas grade dans les mois précédant la transformation anaplasique (REES et collab. [2009]). Cela fait de la vitesse de croissance un prédicteur précoce de la transformation anaplasique. Il est actuellement recommandé de mesurer les volumes des lésions par segmentation manuelle. Effectivement les lésions étant le plus souvent irrégulières et ne formant pas une ellipsoïde, le volume est surestimé par la technique des 3 diamètres. Le volume peut ensuite être converti en diamètre moyen par la formule : Mean tumor diameter (MTD) = $(2 \cdot V)^{1/3}$ (FREYSCHLAG et collab. [2018]).

3.1.2 La transformation anaplasique

Comme vu précédemment, la transformation anaplasique est un événement décisif dans l'histoire de la maladie, et sa reconnaissance implique la mise en place de thérapeutiques appropriées le plus précocement possible.

La transformation anaplasique d'un gliome, comme beaucoup de tumeurs malignes, s'accompagne de la fabrication de nouveaux vaisseaux pour alimenter la tumeur. Cette production de nouveaux vaisseaux se fait de façon anarchique : les vaisseaux néoformés sont malformés et perméables. On assiste alors à une augmentation de la densité vasculaire et à une augmentation de la perméabilité, avec à terme une rupture de la barrière hémato-encéphalique.

Détection directe : le rehaussement

En contexte non pathologique le produit de contraste gadoliné reste confiné dans le secteur vasculaire et ne passe pas à travers la barrière hémato-encéphalique. L'appari-

tion d'un rehaussement après injection de gadolinium traduit alors une rupture de cette barrière. Elle est décrite comme un signe classique de transformation maligne, et donc associée à un plus mauvais pronostic (PALLUD et collab. [2009a]) (Figure 3.1). Pallud et collaborateurs ont observé en effet dans leur étude l'altération du pronostic chez les patients atteints de gliomes diffus de bas grade qui présentaient à l'IRM un rehaussement nodulaire, ou la progression d'un rehaussement au cours du suivi. A noter que dans ce même travail un rehaussement faible ou *patchy* n'était pas reliée à un mauvais pronostic. L'évaluation de ce critère est donc recommandée et réalisée de façon systématique en routine clinique. Cependant le rehaussement n'est pas un marqueur direct de néo-angiogénèse, et le moment de sa survenue au cours du processus de transformation maligne est mal connu. Ce critère n'apparaît finalement pas suffisamment fiable et précoce dans la détection de la transformation anaplasique. Dans le but de mettre en évidence des marqueurs plus précoces, les travaux de recherches se sont tournés vers l'imagerie de perfusion.

Détection précoce : imagerie de perfusion

L'imagerie de perfusion, à travers le paramètre *Cerebral Blood Volume* (CBV), est reliée à la densité vasculaire et à la distribution du diamètre des vaisseaux. La néo-angiogénèse s'exprime par une augmentation du CBV tel que mesuré à l'IRM. Evaluant le CBV relatif (rCBV : rapport tumeur / parenchyme sain) de la tumeur, un seuil de 1,75 a été déterminé pour discriminer les gliomes diffus de bas grade simples des gliomes diffus de bas grade en transformation anaplasique, à un temps donné (LAW et collab. [2008]) (Figure 3.1). Ce seuil a été rapidement transposé en routine clinique. L'augmentation du rCBV lors du suivi longitudinal de la perfusion apparaît également, dans le travail de Danchaivijitr et collaborateurs, comme un marqueur de la transformation anaplasique (DANCHAIVIJITR et collab. [2008]). Cependant cette étude portait sur un faible nombre de patient et des travaux portant sur de plus larges cohortes seraient intéressants pour valider ce dernier marqueur dans le suivi à l'imagerie des gliomes de bas grade.

Autres approches de détection

La spectroscopie peut apporter des arguments précoces sur le risque de transformation anaplasique, par le biais notamment d'une augmentation du rapport des composés à Choline/Créatinine, ou de l'apparition d'un pic de lactate (GUILLEVIN et collab. [2008], HLAHEL et collab. [2010]). Enfin la diffusion (via le coefficient apparent de diffusion) est également un outil utilisé pour discriminer gliomes de bas grade et gliomes de haut grade (WU et collab. [2018]). A noter que les critères de RANO utilisés pour évaluer la réponse aux traitements des gliomes haut grade ne sont pas pleinement applicables aux gliomes diffus de bas grade.

3.1.3 Protocole d'imagerie

En résumé le suivi des gliomes diffus de bas grade nécessite de façon indispensable les séquences suivantes en IRM :

- Des séquences T1 avant et après injection de gadolinium à la recherche d'un rehaussement ;

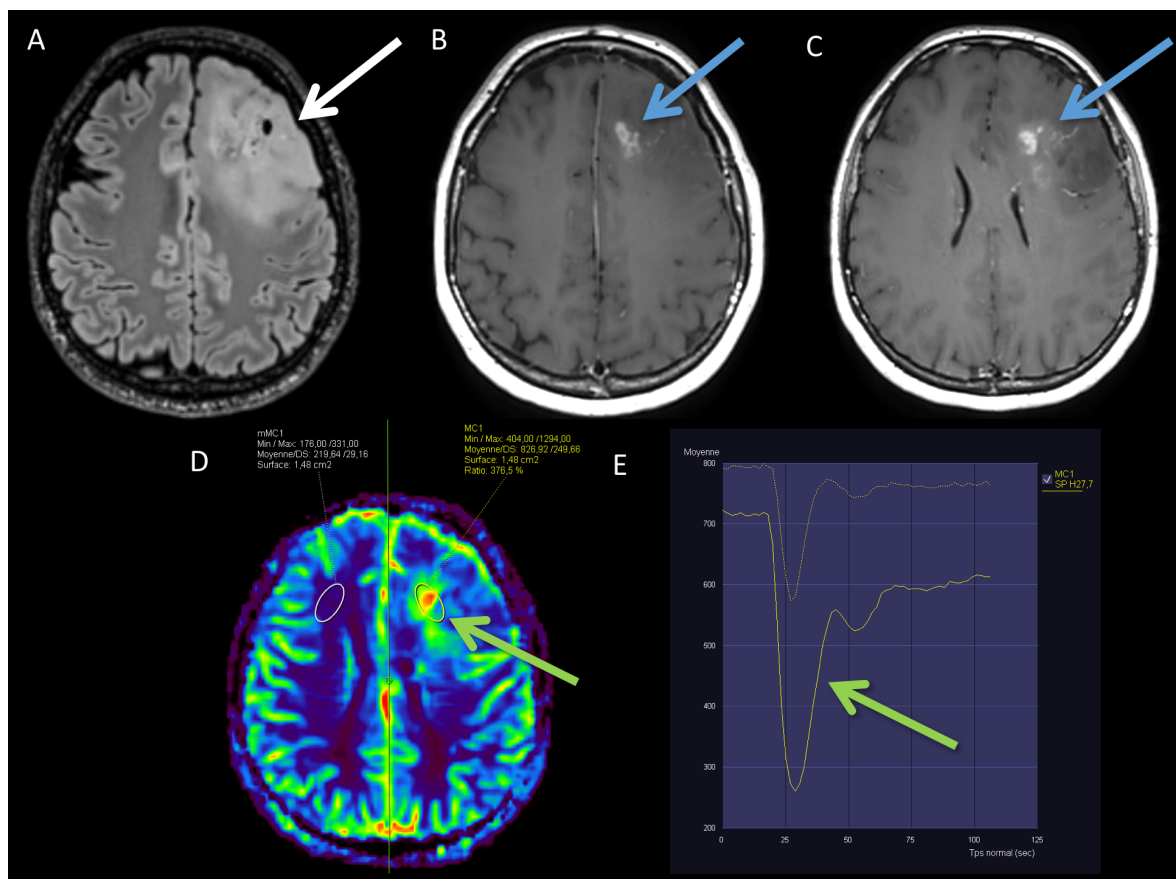


FIGURE 3.1 – **Signes IRM de néo-angiogénèse chez un patient porteur d’une lésion gliale de bas grade.**

- A. Séquence Axiale FLAIR. Gliome diffus de bas grade frontal gauche en hypersignal FLAIR.
- B. Séquence Axiale T1 après injection de gadolinium. Rehaussement (flèche bleue) au sein de la lésion témoignant d’une rupture de barrière hémato-encéphalique.
- C. Séquence Axiale T1 après injection de gadolinium. Autre rehaussement (flèche bleue) au sein de la lésion témoignant d’une rupture de barrière hémato-encéphalique.
- D. Perfusion T2 injectée. Carte paramétrique CBV. Zone ‘hyperperfusée’ (flèche verte) au sein de la lésion ($\times 3,8$ par rapport au parenchyme sain controlatéral).
- E. Courbe de perfusion. L’aire sous la courbe pour la ROI au sein de la lésion (flèche verte) est plus importante que pour la ROI placée au sein du parenchyme sain

- Une séquence FLAIR pour évaluer la croissance du *diamètre moyen*;
- Une séquence de perfusion à la recherche d’une transformation anaplasique.

Les séquences de spectroscopie et de diffusion sont optionnelles.

3.1.4 Intervalles de suivi à l’imagerie

Une IRM post-opératoire dans les 72 h après la chirurgie est recommandée, pour déterminer l’extension de la résection et rechercher d’éventuelles complications. L’intervalle de suivi est ensuite fonction de l’agressivité de la tumeur et peut varier de 3 à 6 mois (FREYSLAG et collab. [2018]).

Particularités de la femme enceinte La grossesse peut induire chez les patientes une augmentation du volume de la tumeur et des transformations malignes (PALLUD et col-lab. [2009b]). Les patientes sont donc suivies de façon rapprochée à l'IRM durant cette période, avec séquence T1 injectée pour rechercher un rehaussement, et avec imagerie de perfusion.

3.2 Plasticité, réseaux, gliomes : outils conceptuels et expérimentaux de l'imagerie fonctionnelle

Au delà de la détection précoce de la transformation anaplasique, la compréhension des *transformations plastiques* induites dans le cerveau par l'évolution des gliomes de bas grade, ainsi que l'optimisation des stratégies innovantes de chirurgie éveillée, demandent de mettre en oeuvre l'ensemble des progrès de la recherche de ces 20 dernières années qui ont éclairé notre description du fonctionnement cérébral (théorie des réseaux).

L'outil fondamental qui s'imposera alors est celui de l'*IRM fonctionnelle*. Dans le paragraphe suivant, nous allons tout d'abord exposer les éléments conceptuels essentiels. Nous pourrions ensuite décrire les différents outils expérimentaux d'exploration fonctionnelle utilisés dans nos travaux, qui s'appuient sur les notions indispensables préalablement établies : celles de *réseau* et de *connectivité*.

3.2.1 Réseaux : introduction à la connectivité

Intégration, ségrégation, réseaux complexes

Nous allons définir tout d'abord les notions de *ségrégation* et d'*intégration fonctionnelle*, qui sont devenues des caractéristiques indispensables à la compréhension du fonctionnement cérébral.

La ségrégation fonctionnelle prend racines dans les théories localisationnistes nées au XIX^{ème} siècle. La théorie de la localisation fonctionnelle impliquait qu'une fonction spécifique soit localisée au sein d'une aire corticale particulière, idée qui fut centrale dans l'histoire de la neurologie et des neurosciences cognitives (FRISTON [2011], JIRSA et MCINTOSH [2007]). La ségrégation, elle, implique qu'une aire corticale est spécialisée, que ce soit dans un processus sensitif ou moteur par exemple, et que cette spécialisation est anatomiquement ségréguée au sein du cortex. La ségrégation fonctionnelle n'a alors de sens qu'au travers de l'intégration fonctionnelle, qui par des connexions longues distances va faire interagir ces régions spécialisées. Selon Olaf Sporn : « La balance ségrégation/intégration est essentielle à la bonne opération des fonctions cognitives par le biais de réseaux spatialement distribués » (SPORNS [2013]).

Certains auteurs décrivent plutôt le fonctionnement cérébral par les notions d'intégration *locale* et d'intégration *globale* en s'appuyant sur l'aspect hiérarchique de l'architecture neuronale. Au sein d'un module, les neurones organisés en colonnes sont intégrés au sein de macrocolonnes, elles mêmes intégrées dans des noeuds ou sous-modules. Cette intégration locale génèrerait des processus fonctionnels spécialisés, médiés à chaque échelle par de nombreuses connexions courtes, tandis que l'intégration globale par le biais de connexions longues distances entre modules met en jeu des processus cogni-

tifs de haut niveau (PARK et FRISTON [2013]).

En réalité, l'ensemble des réseaux cérébraux sont organisés sur un plan anatomique et fonctionnel selon des propriétés de réseaux complexes (BULLMORE et SPORNS [2009], BULLMORE et SPORNS [2012]). Ce type d'organisation n'est pas l'apanage du cerveau en biologie et est retrouvé à différentes échelles, notamment cellulaire ou génétique. Le développement d'un champ des mathématiques appelé *théorie des graphes* a trouvé ces deux dernières décennies une application en neurosciences, et joué un rôle privilégié dans la compréhension du fonctionnement cérébral. La théorie des graphes a été auparavant très utilisée hors du champs de la biologie pour décrire les réseaux sociaux ou technologiques. Un réseau complexe (comme l'est le cerveau) possède presque toujours des caractéristiques particulières de hiérarchie qui le différencient de réseaux simples, par exemple aléatoires. L'objectif de ce type d'organisation, quelque soit le domaine d'étude, est l'optimisation du transfert d'information au coût le plus faible et donc pour le cerveau la promotion de la meilleure intégration fonctionnelle au sein des réseaux neuronaux, par le biais d'un minimum de faisceaux de substance blanche (Figure 3.2).

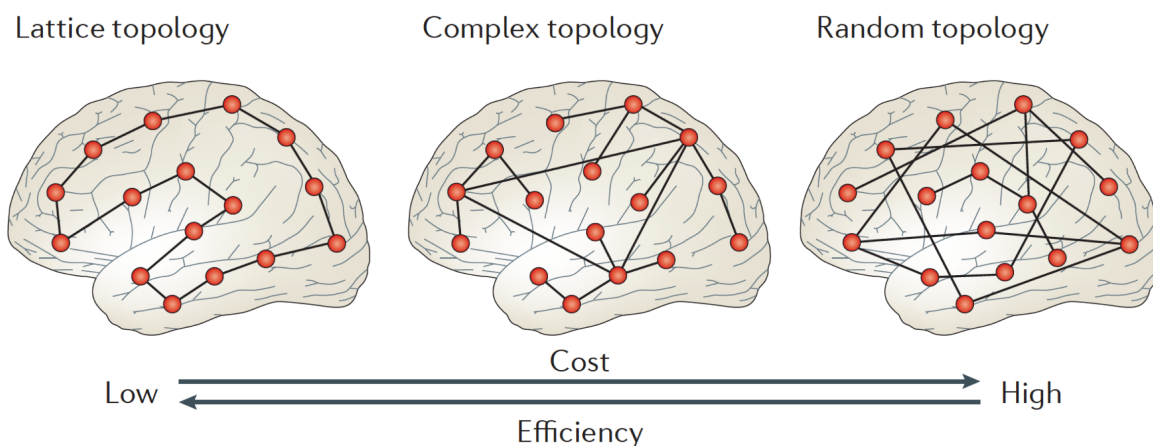


FIGURE 3.2 – **Type de réseau et balance coût/efficacité.** D'après BULLMORE et SPORNS [2012].

Dans un réseau dit *lattice* pour les anglo-saxons, que l'on peut traduire par 'treillis' ou 'grille' indiquant une répartition régulière, chaque noeud n'est connecté qu'à ses plus proches voisins (ici deux sur le schéma). Ce type de configuration est peu coûteux d'un point de vue des connexions physiques (pas de faisceaux de substance blanche!) mais ne permet pas une bonne intégration fonctionnelle. En effet il n'existe alors pas assez de connexions longues distances entre régions spatialement éloignées.

Le réseau permettant la meilleure intégration de l'information est le réseau aléatoire pour lequel chaque noeud est connecté en moyenne à deux autres noeuds du réseau de façon indépendante de la distance. Cependant ce réseau nécessite un trop grand nombre de connexions coûteuses longues distances.

Le cerveau humain, comme d'autres réseaux complexes, semble se situer entre ces deux extrêmes avec un réseau dit de type *small-world*. Ce type de réseau associe des clusters de noeuds spatialement voisins reliés entre eux par de nombreuses liaisons courtes. L'information transite entre clusters spatialement éloignés par un faible nombre de connexions longues. Ce type de réseaux allie alors efficacité en terme de traitement de l'information et coût modéré en termes structuraux.

La propriété la plus connue de certains de ces réseaux est celle du *small-world net-*

work, définie par un haut coefficient de clustering (nombreuses connexions locales entre régions voisines) et un chemin court (en terme de nombre de connexions) entre n'importe quelle paire de noeuds du réseau (SALVADOR et collab. [2005], BASSETT et BULLMORE [2017]). Cette propriété est applicable aux réseaux sociaux comme Facebook : chaque utilisatrice dans le monde entier est reliée à n'importe quelle autre par un nombre faible, en moyenne, de connexions sociales.

La caractéristique essentielle qui distingue les réseaux possédant la propriété *small-world* est la présence de noeuds ou régions localement fortement connectées appelés *hubs* (PARK et FRISTON [2013], BULLMORE et SPORNS [2009]) (Figure 3.3). Prenons comme parallèle l'organisation des aéroports à l'échelle mondiale. L'aéroport de Paris-Roissy représenterait un *hub* fortement connecté localement en France à des aéroports secondaires comme Montpellier, Nantes ou Marseille, par des lignes aériennes 'court-courriers' ou courtes distances, tout en étant par ailleurs relié à d'autres *hubs* comme New-York ou Tokyo, par des lignes aériennes 'long-courriers' ou longues distances. L'intérêt de cette organisation en réseau complexe est dans cet exemple de permettre un transport des voyageurs le plus efficace et le moins coûteux possible entre n'importe quelle ville de la planète.

Un autre déterminant important de la conformation structurelle du connectome est l'existence d'un *Rich-club* (PARK et FRISTON [2013], SPORNS [2013]). Les *hubs* du paragraphe précédent constituent des régions centrales, qui sont de plus *densément interconnectées entre elles*. Ces régions incluent le cortex pariétal supérieure, le précunéus, le cortex cingulaire postérieure et l'insula. Encore une fois ce dernier attribut génèrerait un coût moindre pour le fonctionnement cérébral. Ce cœur de connectivité avec sa position centrale attire et dissémine une grande proportion des communications dans un but d'intégration de l'information entre réseaux et communautés ségréguées (Figure 3.3).

Enfin ces réseaux cérébraux, tant sur le plan structurel que fonctionnel, ne sont pas statiques mais connaissent des modifications constantes spontanées, liées aux contexte sensitif ou sensoriel, ou à l'exécution d'une tâche. Cette notion de dynamisme des réseaux a émergé cette dernière décennie et fait l'objet d'une attention particulière en recherche pour la compréhension du fonctionnement cérébral.

Au sein de ces réseaux, les liens liant les différents noeuds peuvent être décrits selon trois profils de connectivité avec pour chacune des techniques d'analyses différentes : Connectivité fonctionnelle, Connectivité anatomique et Connectivité effective.

3.2.2 Aperçu des différents types de connectivités

La notion de *connectivité* d'un *graphe* étant donc essentielle à la compréhension de la structure dynamique du cerveau, on doit d'abord préciser la nature des liens de connectivité établis entre différentes zones du système nerveux central. Passons-les rapidement en revue, puisque les protocoles d'imagerie mis en oeuvre auront pour but de mettre en évidence ces liens entre zones cérébrales, pour donner une base expérimentale aux concepts précédents.

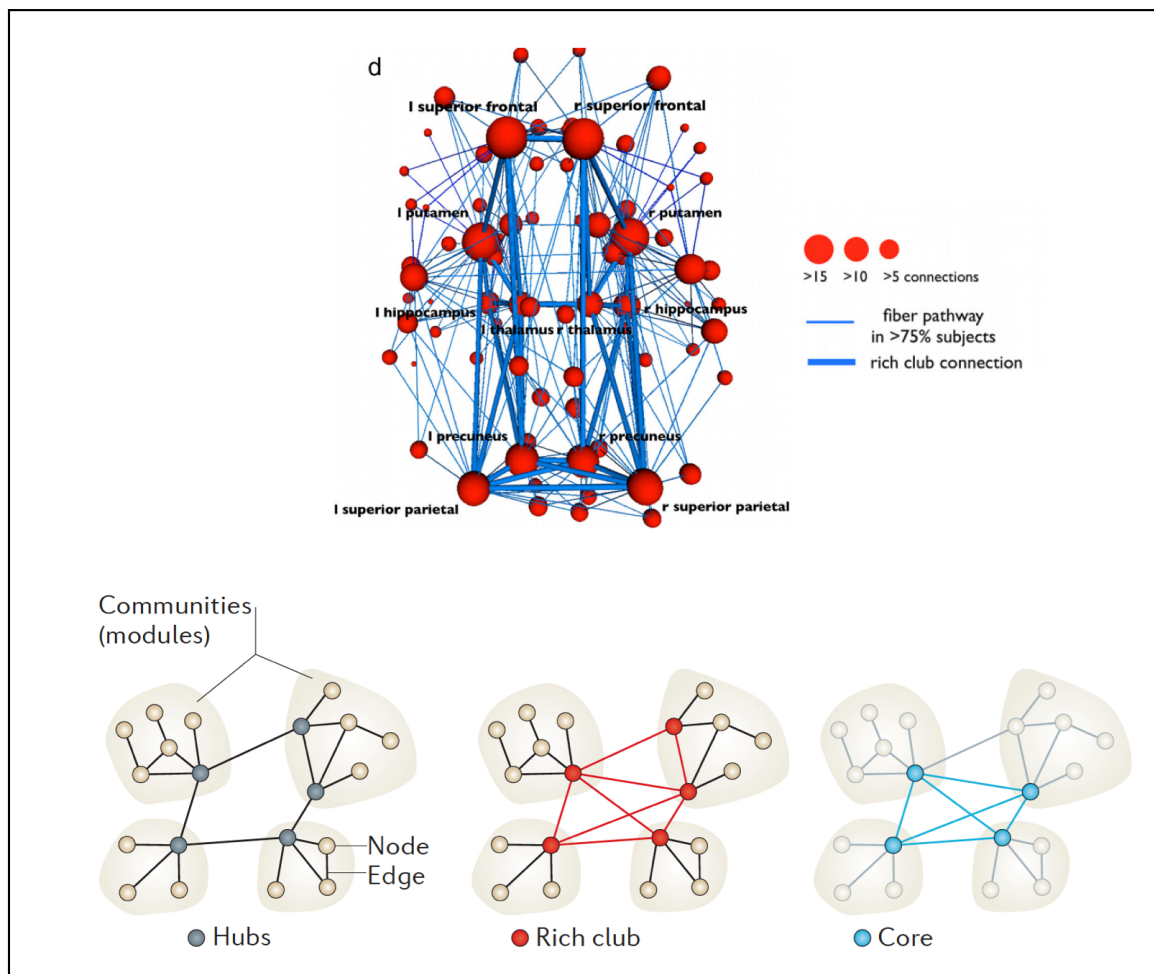


FIGURE 3.3 – **Modularité**

D'après VAN DEN HEUVEL et SPORNS [2011] et BULLMORE et SPORNS [2012]. L'organisation des réseaux cérébraux consiste en regroupements spatiaux de noeuds fortement connectés entre eux que l'on peut nommer *modules*. Comme évoqué plus haut cette configuration permet de conserver un coût modéré d'un point de vue des connexions anatomiques. Au sein des modules, certains de ces noeuds se démarquent par leurs nombres élevés de connexions : ils sont appelés des *hubs*. Ils peuvent présenter une part disproportionnée des projections longues distances vers d'autres régions et occupent alors une place centrale au sein de leur module, un passage obligée vers les autres noeuds : ce sont des *hubs* dits *connecteurs*. Ces *hubs* sont fortement interconnectés entre eux par des connexions coûteuses et forment un 'cœur' essentiel à l'intégration fonctionnelle et au bon transit des flux d'information. Cette ensemble de *hubs* fortement connectés est nommée *rich-club*. Le schéma du haut d'après van de heuvel 2011 montre le connectome composé de *hubs* (sphères les plus volumineuses exemples : précunéus, putamen, région pariétale supérieure) formant le *rich-club* (traits bleus épais). Chaque région du cerveau présente au moins une connexion à un *hub*. Le schéma du bas selon (BULLMORE et SPORNS [2012]) montre la configuration d'un réseau complexe organisé en modules, dont les *hubs* connecteurs forment le *rich-club* que l'on peut lui-même décomposer en excluant les *hubs* les moins densément connectés (en passant ici d'un degré minimum de connexions de 2 à 3) afin d'en extraire le 'cœur' du réseau.

Connectivité fonctionnelle

La notion de *connectivité fonctionnelle* se réfère à l'interdépendance statistique de signaux neurophysiologiques entre deux régions spatialement distinctes (FRISTON [2011],

(PARK et FRISTON [2013], JIRSA et MCINTOSH [2007])(Figure 3.4). Elle ne donne pas d'information sur la direction des effets observés. Elle ne présume pas non plus d'une connectivité anatomique directe, l'information pouvant cheminer par une troisième région connectée aux deux premières. On peut s'intéresser par exemple à la cohérence des signaux d'électro ou de magnétoencéphalographie (EEG et MEG). En IRM fonctionnelle de repos l'analyse porte sur la corrélation des décours temporels de signaux BOLD (Blood Oxygenation Level Dependent) entre deux régions distantes. La connectivité fonctionnelle est principalement utilisée par la communauté scientifique pour des applications cliniques dans un but général de classification diagnostique (FRISTON [2011]). Elle est en revanche moins utilisée pour comprendre la physiologie du fonctionnement cérébral, ne permettant pas d'analyser l'influence causale existant entre régions.

Connectivité effective

La *connectivité effective* introduit, au delà de la corrélation fonctionnelle une notion de *causalité*. Elle est définie comme l'influence qu'une population peut exercer sur une autre. La détermination de la connectivité effective nécessite un *modèle causal* des interactions entre les différents éléments du système neural étudié. Le modèle doit prendre en compte les données externes qui vont perturber le système et les connexions anatomiques par lesquelles les unités neurales vont s'influencer les unes les autres. La technique consiste à estimer les paramètres du modèle qui vont expliquer le mieux les données observées en Imagerie BOLD. La connectivité effective est contrainte par la connectivité anatomique mais la connectivité anatomique ne détermine pas la connectivité effective, qui est dynamique et qui change en fonction du contexte expérimental. Plusieurs méthodes ont été décrites : structural equation modeling (SEM), multivariate autoregressive modeling (MAR) et dynamic causal modeling (DCM) (FRISTON [2011], PARK et FRISTON [2013], JIRSA et MCINTOSH [2007])(Figure 3.4).

L'IRM fonctionnelle est l'outil privilégié d'exploration aussi bien de la connectivité fonctionnelle que de la connectivité effective.

Connectivité anatomique

La *connectivité anatomique* se rapporte aux faisceaux de substance blanche reliant les différentes régions cérébrales. En IRM, c'est le tenseur de diffusion qui permet d'analyser ces faisceaux. Cette technique ne permet en revanche pas de décrire la direction des influx nerveux le long des fibres, à la différence des études par radiotraceurs, réservées à l'expérimentation animale. L'ensemble de ces faisceaux par lesquels chemine l'information forme le connectome. La connectivité anatomique peut enfin être considérée comme une contrainte implémentée dans les modèles de connectivité effective (FRISTON [2011], PARK et FRISTON [2013], JIRSA et MCINTOSH [2007])(Figure 3.4).

Variations de la connectivité fonctionnelle au cours de la vie

Avant d'aller plus loin dans l'exploration des différentes techniques d'exploration de la connectivité fonctionnelle dans le cadre des gliomes de bas grade, notons une importante remarque : celle-ci est par essence un processus *dynamique* au cours de la vie et plusieurs changements ont été décrits (BETZEL et collab. [2014]) :

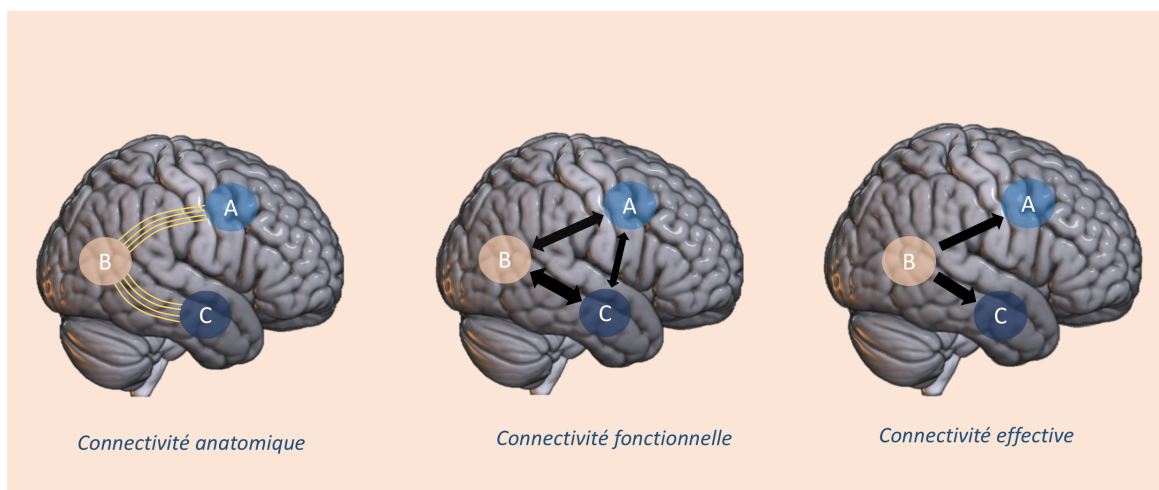


FIGURE 3.4 – **Schéma représentant les différents types de connectivité.**

La connectivité anatomique se rapporte aux faisceaux de substance blanche reliant les différentes régions cérébrales, ici sur le schéma entre A et B et B et C. La connectivité fonctionnelle décrit l'interdépendance statistique des signaux neurophysiologiques, ici du signal BOLD entre régions cérébrales distinctes. Des régions peuvent être fonctionnellement reliées sans substrat anatomique sous-jacent (le cas de A et C ici). L'influence causale d'une région sur une autre n'est envisagée que par le concept de connectivité effective.

- Premièrement il a été observé une diminution de la connectivité au sein des réseaux avec l'âge excepté pour le cortex moteur, alors qu'il existe une augmentation de la connectivité entre les réseaux avec l'âge.
- Les *hubs* restent les mêmes au cours de l'existence mais sont plus concernés par la baisse du nombre de connexions.
- La modularité diminue avec l'âge
- Il existe une diminution du nombre total de faisceaux de substance blanche, associée à une baisse de l'efficacité du transfert d'information entre deux noeuds.
- Les connexions fortes avec l'âge ont tendance à ne plus se faire par des structures anatomiques directes mais par des trajets indirects moins efficaces impliquant des séries de liaisons anatomiques courtes distances.

Ces caractéristiques doivent être conservées à l'esprit dans les études utilisant les techniques que nous allons maintenant décrire.

3.2.3 Un outil fondamental, l'imagerie fonctionnelle basée sur le signal BOLD

Signal BOLD et couplage neurovasculaire

L'IRM fonctionnelle, qu'elle soit de tâche ou de repos, est une technique qui a émergé au début des années 1990 et connu un essor important depuis. Elle repose sur un contraste endogène appelé signal BOLD, et sur le concept de couplage neurovasculaire : l'activité neuronale engendre une réponse à la fois vasculaire et métabolique.

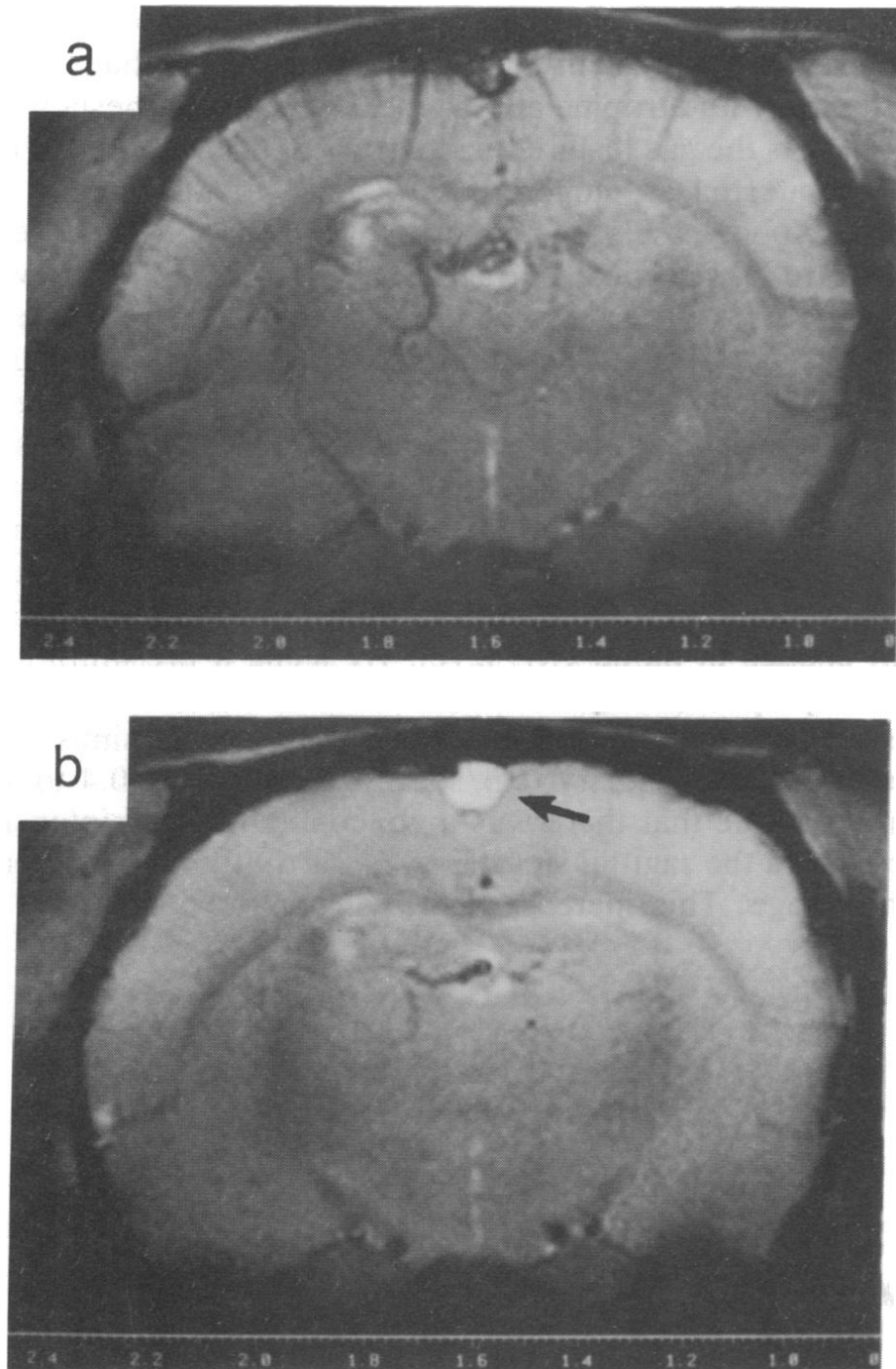


FIGURE 3.5 – Illustration issue de **OGAWA et collab. [1990]** : Effet du taux sanguin de CO₂ sanguin sur le contraste BOLD.

En *a* est montrée une coupe coronale d'un rat anesthésié inhalant un gaz contenant 100% de CO₂. En *b* est montrée une coupe coronale du même rat inhalant un gaz contenant 90% d'O₂ et 10% de CO₂. Le surcroît de CO₂ est à l'origine d'une majoration du débit sanguin cérébral et *in fine* de l'oxygénation, notamment veineuse. On observe particulièrement une augmentation du signal dans le sinus sagittal supérieur (flèche).

Premières démonstrations du contraste BOLD En 1990, Ogawa et collaborateurs est le premier à décrire le contraste BOLD, chez les rongeurs, en montrant des variations de

signal autour des vaisseaux à l'aide de séquences T2 écho de gradient ; variations dépendantes à la fois de l'oxygénation du sang et de la glycémie (OGAWA et collab. [1990]) (Figure 3.5). Il comprend et explique dès lors les implications potentielles chez l'être humain d'une imagerie PET-like reliée à l'activité neurale, sans nécessité d'injection de traceurs. Le même auteur en 1992, fait l'expérience chez l'homme et montre la corrélation entre stimulation sensorielle et variations de signal T2 écho de gradient au sein du cortex visuel (OGAWA et collab. [1992]) (Figure 3.6).

Pour comprendre plus en détail ce phénomène, il nous faut premièrement exposer quelques bases physiologiques.

Bases physiologiques

L'unité neurovasculaire L'unité neurovasculaire est l'unité fonctionnelle du cerveau réunissant un ensemble de cellules qui interagissent fortement entre elles et à la base du couplage neurovasculaire : les neurones, les astrocytes qui vont notamment participer au métabolisme des neurotransmetteurs et à la barrière hématoencéphalique, la microglie qui participe à la défense immunitaire, les cellules endothéliales des vaisseaux et les vaisseaux eux mêmes, et enfin les péricytes (CANTIN et collab. [2014]) (Figure 3.7).

Propriété magnétiques de l'hémoglobine L'hémoglobine est une métalloprotéine formée de 4 sous-unités abritant chacune un groupe polycyclique ferreux qu'on appelle un *hème* (PAULING et CORYELL [1936]). L'oxygène se fixe à chaque *hème* par liaison de coordination avec l'atome de Fer. Lorsque que l'oxygène est lié au fer, tous les électrons sont appariés. L'*hème* est alors dit diamagnétique, ce qui signifie que le champs magnétique n'est pas perturbé : on parle d'oxyhémoglobine. En l'absence d'oxygène, les électrons ne sont pas appariés et perturbent le champs magnétique en créant un champs magnétique supplémentaire. Dans cette configuration l'hème est dite paramagnétique et on parle alors de désoxyhémoglobine (Figure 3.8) (Figure 3.9).

Métabolisme énergétique L'ensemble des processus neuronaux incluant le métabolisme des neurotransmetteurs requiert de l'énergie sous la forme d'adénosine triphosphate (ATP). Pour produire de l'ATP, il est nécessaire de fournir au cerveau du glucose.

Au repos le glucose est essentiellement métabolisé par voie aérobie via le cycle de Krebs. L'apport en Oxygène doit être constant. Au repos, il existe un couplage entre consommation d'oxygène (Cerebral Metabolic Rate of Oxygen (CMRO₂)) et consommation de glucose (Cerebral Metabolic Rate of Glucose (CMR_{gluc})). Lors de l'activation focale, le débit sanguin cérébral augmente d'avantage que la consommation d'oxygène. La faible augmentation de consommation d'oxygène résulte en fait du découplage entre consommation d'oxygène et consommation de glucose. Le supplément d'énergie nécessaire pour l'activation focale serait en effet majoritairement produit via la voie anaérobie (SCHALLER et collab. [2014]) (Figure 3.10).

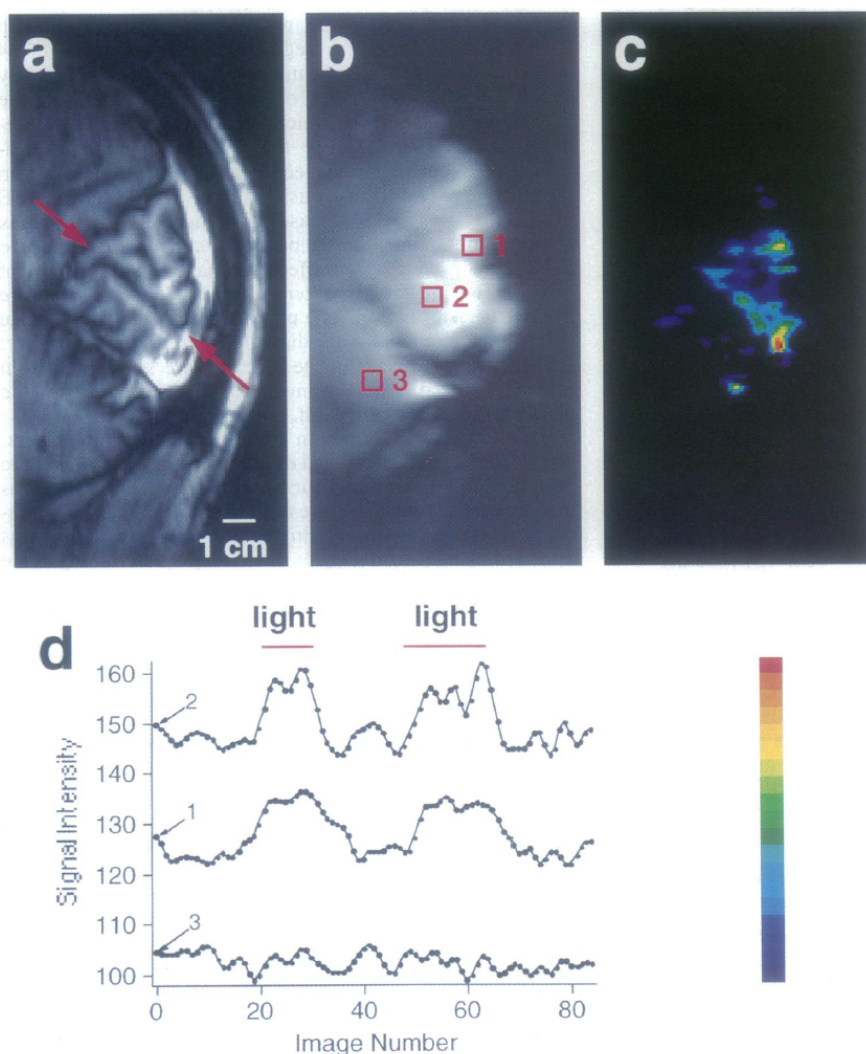


FIGURE 3.6 – Illustration issue (OGAWA et collab. [1992]) : Variations du signal BOLD concomitantes de stimuli lumineux au sein du cortex visuel.

Les sujets étaient soumis à une alternance de stimulations lumineuses et de phases d'obscurité. L'image *a* correspond à une séquence sagittale T1 afin de préciser la localisation de la scissure calcarine (flèches rouges), structure de l'aire visuelle primaire. L'image *b* correspond à la séquence fonctionnelle T2 écho de gradient centrée sur la même localisation. L'image *c* montre une image couleur représentant la différence entre la moyenne du signal acquis pendant la stimulation lumineuse et la moyenne du signal acquis pendant les phases d'obscurité. L'image *d* représente les courbes de signal BOLD au sein de 3 ROIs. Une augmentation transitoire du signal était observée durant les phases de stimulation lumineuses au sein des ROI 1 et 2 correspondant à l'aire visuelle primaire. À l'inverse au sein de la ROI 3 située au sein du cervelet, il n'existait pas de variation significative du signal entre les différentes phases.

Origine du signal BOLD et couplage neurovasculaire Lorsqu'une région cérébrale est activée par une tâche cognitive, elle engendre un besoin supplémentaire en énergie, ce qui se traduit par une extraction sanguine d'oxygène plus importante localement (Oxygen Extraction Fraction (OEF)). Du fait de l'augmentation de la consommation du stock d'oxygène par la glycolyse et l'accumulation des déchets métaboliques qui en découlent, plusieurs signaux moléculaires (CO_2 , NO_2) vont entraîner une réaction vasomotrice du lit capillaire avec dilatation de ces vaisseaux. L'augmentation du débit sanguin permet

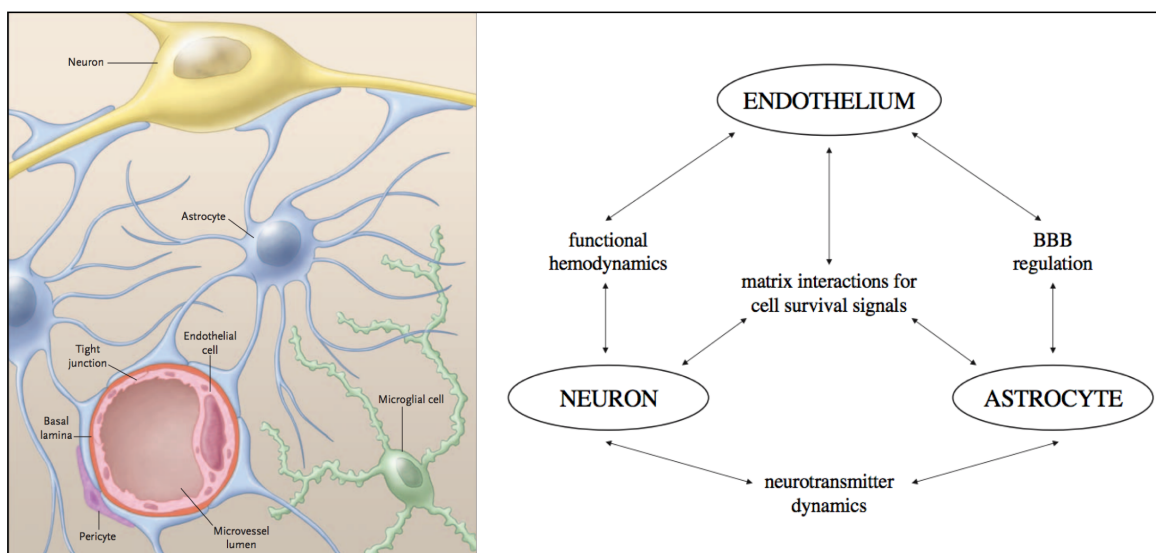


FIGURE 3.7 – **L'unité neurovasculaire.** D'après DEL ZOPPO [2010] et LOK et collab. [2007].

La transduction de l'influx nerveux nécessite une collaboration étroite entre neurones et astrocytes, ces derniers jouant un rôle dans la libération et le recaptage des neurotransmetteurs au niveau de la synapse. L'intégrité de la barrière hémato-encéphalique dépend des voies de signalisation entre les astrocytes et les cellules endothéliales des microvaisseaux cérébraux. Les péricytes sont également des composants essentiels de la barrière hémato-encéphalique d'un point de vue structural. On leur suggère aussi un rôle dans l'autorégulation cérébrale par des voies moléculaires. Le couplage entre activité neurale et réponse vasculaire permet l'adaptation du débit sanguin à la demande métabolique. Ce couplage met en jeu plusieurs mécanismes à différentes échelles : innervation autonome des artères piales, nombreuses molécules vasoconstrictrices ou vasodilatatrices (K^+ , NO, Prostaglandin E2 etc) pour les artérioles et capillaires. Toutes ces cellules communiquent largement par des voies moléculaires via la matrice extracellulaire.

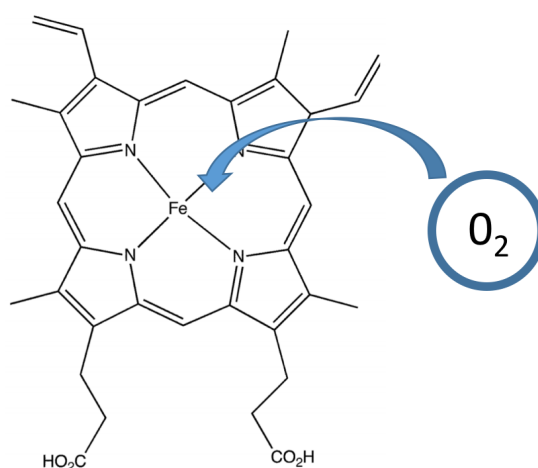


FIGURE 3.8 – Adapté de POULOS [2014]. Structure chimique de l'hème sur lequel vient se fixer l'oxygène.

d'une part de restaurer la concentration locale d'oxygène, mais la quantité d'oxygène délivrée dépasse même largement ce qui est nécessaire pour compenser l'augmentation de

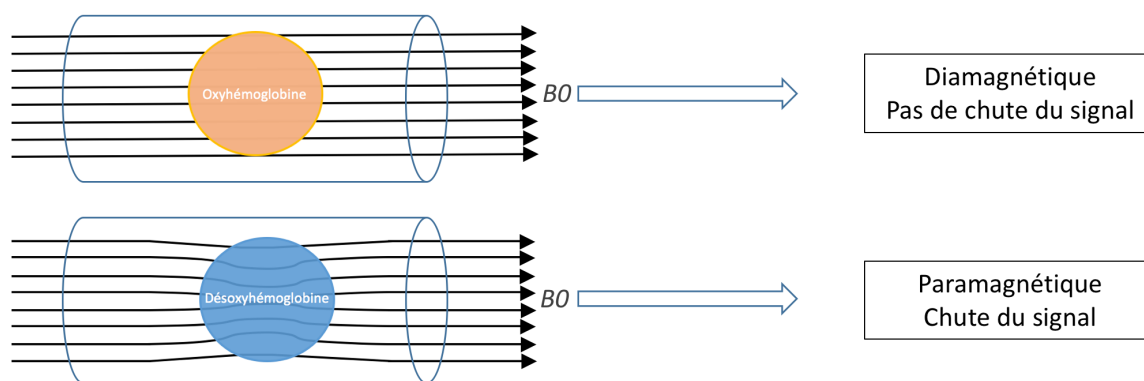


FIGURE 3.9 – **Oxyhémoglobine, désoxyhémoglobine et champs magnétique.**

L'oxyhémoglobine, diamagnétique, ne perturbe pas le champs magnétique. La désoxyhémoglobine, paramagnétique, perturbe le champs magnétique localement, à l'origine d'une chute de signal en IRM.

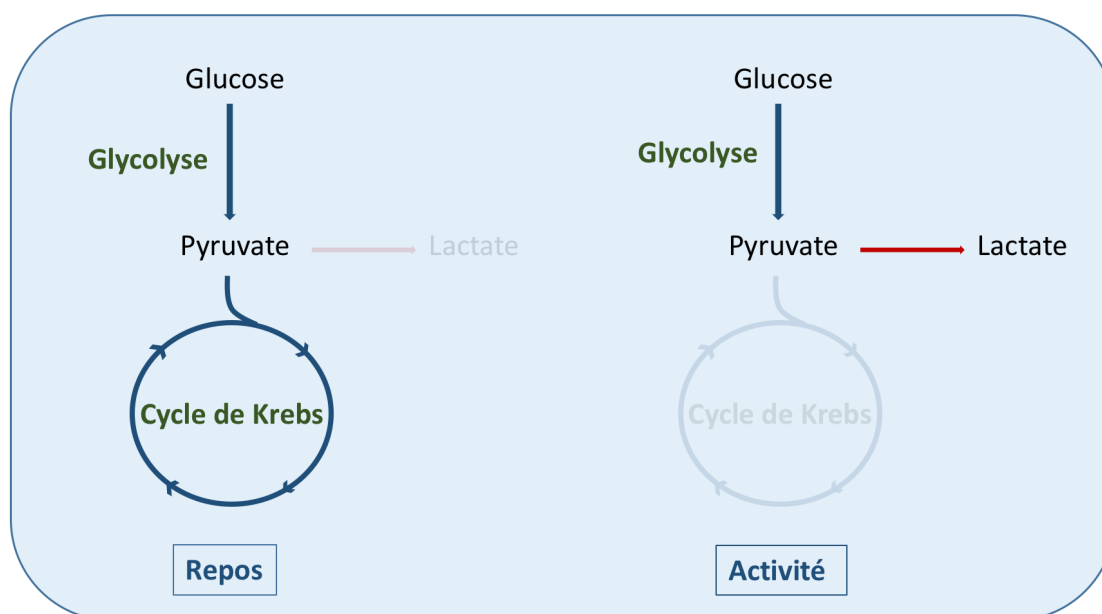


FIGURE 3.10 – **Métabolisme énergétique cérébral au repos et en activité.** Au repos, l'essentiel de l'énergie produite sous la forme d'ATP l'est par la voie aérobie via le cycle de Krebs après la glycolyse. Lors de l'activation neuronale, le supplément d'énergie nécessaire est produit essentiellement via la voie anaérobie.

l'extraction en oxygène (GLOVER [2011], GAUTHIER et FAN [2019], HILLMAN [2014], CHEN et GLOVER [2015]). Pour résumé, l'activation neuronale focale produit initialement une accumulation de désoxyhémoglobine du fait de l'augmentation de l'OEF (augmentation du rapport désoxyhémoglobine/oxyhémoglobine), suivie d'une diminution de la concentration en désoxyhémoglobine ou autrement dit d'une dilution liée au découplage entre l'apport massif d'oxyhémoglobine et la relative faible augmentation de l'OEF (diminution du rapport désoxyhémoglobine/oxyhémoglobine). Cette séquence d'évènement est nommée la fonction de réponse hémodynamique (Figure 3.11).

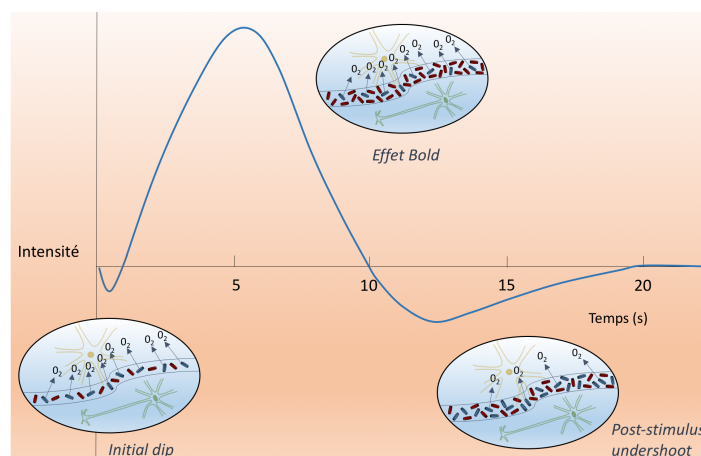


FIGURE 3.11 – Représentation schématique de la fonction de réponse hémodynamique et des phénomènes physiologiques sous-jacents.

La baisse initiale du signal d'intensité ('initial dip') est liée à l'augmentation de l'extraction d'oxygène (OEF) sans majoration du débit sanguin cérébral avec accumulation transitoire de désoxyhémoglobine paramagnétique. La seconde phase (effet BOLD) est expliquée par l'apport massif excessif d'oxyhémoglobine diamagnétique en comparaison de la faible augmentation de l'extraction d'oxygène. Enfin, la dernière phase ('post-stimulus undershoot') pourrait être une conséquence secondaire de la lente diminution du volume sanguin malgré le retour à la normale du débit sanguin cérébral et de l'OEF avec donc un excès de sang veineux.

Cette fonction de réponse hémodynamique est donc composée d'une baisse initiale du signal ('initial dip' ou 'fast response'), du fait du caractère paramagnétique de la désoxyhémoglobine qui est prépondérante durant cette phase. Il est ensuite observé une forte augmentation du signal liée à la fraction prépondérante d'oxyhémoglobine diamagnétique durant cette période. Il s'ensuit une troisième phase composée d'une baisse du signal qui est nommée 'post-stimulus undershoot'. Cette phase est encore mal comprise d'un point de vue physiologique. Elle pourrait être le fait 1) d'une baisse de l'activité neurale avec baisse parallèle du débit sanguin et de l'OEF 2) d'une lente diminution de l'OEF après que le débit sanguin et le volume sanguin soient revenus à la normale 3) d'une lente diminution du volume sanguin cérébral après retour à la normale du débit sanguin cérébral et de l'OEF (BUXTON [2012]). C'est cette dernière hypothèse qui est la plus répandue et que Buxton et collaborateurs ont choisi dans leur modèle prédisant la fonction de réponse hémodynamique, *the balloon model*. D'un point de vue temporel, après une à 2 secondes le signal BOLD augmente pour atteindre un plateau en 5 à 8 secondes, la phase de post-stimulus undershoot s'établit entre 10 et 15 secondes avec un retour à la ligne de base entre 15 et 20 secondes.

BOLD et signal neural L'imagerie fonctionnelle reposant sur l'hypothèse forte que le signal BOLD est un reflet de l'activité neurale, la relation entre signal BOLD et électrophysiologie a largement été étudiée. Dans ces travaux Logothetis et collaborateurs montrent que la réponse BOLD reflète directement la réponse neurale mesurée en électrophysiologie avec une corrélation qui semble en grande partie linéaire (LOGOTHETIS et WANDELL [2004]).

Par ailleurs ces travaux indiquent que le signal BOLD est un bon index de l'activité dendritique locale avec une bonne association entre corrélations BOLD et champs de potentiels locaux (Local Field potential (LFP) mais un moins bon index des sorties neuronales vers d'autres régions (Multi-Unit Activity (MUA) (LOGOTHETIS [2002], HERMES et collab. [2017]) . Le signal BOLD est donc un marqueur indirect de l'activation neuronale, découlant de processus vasculaires et métaboliques complexes. Il ne permet pas de présumer du caractère inhibiteur ou excitateur des interactions.

Acquisitions

En IRM fonctionnelle basée sur le signal BOLD, deux types de techniques existent : L'IRM fonctionnelle de *tâche* et l'IRM fonctionnelle de *repos*. Pour ces deux techniques, une acquisition rapide des images est nécessaire afin d'échantillonner au mieux la réponse hémodynamique. La séquence *echo planar* est celle qui possède la meilleure résolution temporelle (de l'ordre à 20 à 100 ms) et ainsi qui répond au mieux à ce besoin. Elle permet, par comparaison à des séquences conventionnelles, l'acquisition de l'espace de Fourier à chaque temps de répétition (TR) (de l'ordre de 3 secondes). Autrement dit un volume cérébral est obtenu à chaque TR. Ces séquences présentent en revanche une faible résolution spatiale (3 à 5 mm). Par ailleurs, Les variations de taux de désoxyhémoglobine induisent des différences de susceptibilité magnétique qui sont mieux détectés par des séquences T2 écho de gradient. C'est les séquences GE-EPI (Gradient Echo-Echo planar Imaging) qui sont donc utilisées en pratique courante. En effet l'impulsion à 180° des séquences écho de spin compense l'effet BOLD en rephasant les aimantations intravoxels (CANTIN et collab. [2014], KRAINIK [2011]).

3.2.4 Types d'imagerie fonctionnelle I : l'imagerie de tâche

Imagerie fonctionnelle de tâche : stratégies expérimentales

La réalisation d'une IRM fonctionnelle de tâche afin d'identifier les zones cérébrales activées nécessite la mise en place d'un protocole expérimental spécifique (AMARO et BARKER [2006], KRAINIK [2011]). En IRM fonctionnelle, le signal est bruité et faible, obligeant à répéter la mesure. Des paradigmes sont donc mis en place et correspondent à une succession de stimulus alternant avec des états de référence. La plupart des paradigmes reposent sur une approche par soustraction cognitive : on soustrait l'état d'activation d'un état de référence. Un paradigme pour lequel l'état de référence est un état de repos est nommé paradigme simple ; un paradigme pour lequel l'état de référence est un autre état d'activation est nommé paradigme différentiel (CANTIN et collab. [2014]). Selon la distribution temporelle des stimuli deux types de paradigmes sont définis (AMARO et BARKER [2006], KRAINIK [2011]) (Figure 3.12) :

- *Le paradigme en bloc* : Il consiste en l'alternance de phases d'activations et de phases de références. Durant les phases d'activations les stimuli sont répétées de façon rapide durant 15 à 30 secondes (exemple : pince pouce-index). Le but est que la réponse hémodynamique atteigne un plateau, car les stimuli étant rapprochés le signal n'as pas le temps de diminuer. Les états de références doivent être quand à eux suffisamment longs pour permettre un retour à la ligne de base. A noter que lors de l'analyse, dans le cadre de ce paradigme, d'éventuelles variations de performances au cours du bloc ne pourront pas être prises en compte.

Le principal avantage de ce design est qu'il est le plus puissant pour détecter l'ampleur de la réponse BOLD avec un meilleur signal/bruit du fait de la sommation des réponses. Il minimise les changements de tâches mais peut engendrer un phénomène d'habituation.

- *Le paradigme événementiel* (HUETTEL [2012]) : Les paradigmes événementiels sont essentiellement utilisés en recherche et autorisent une grande souplesse de design. Il sont plus efficaces pour estimer la forme de la réponse hémodynamique. Il existe deux types de paradigme événementiel : le paradigme événementiel lent et le paradigme événementiel rapide.

Lors d'un paradigme lent les phases d'activation sont composées d'un stimulus unique. L'intervalle de temps entre chaque stimulus doit être suffisamment long pour permettre un retour à la ligne de base entre chacun.

Au cours d'un paradigme événementiel rapide les phases d'activations sont également composées d'un seul stimuli mais se suivent de façon rapide. Cette alternance rapide peut mener à un phénomène 'd'overlap' avec difficultés à séparer, lors de l'analyse, les différents stimuli. Cela peut être résolu en générant les stimuli de façon aléatoire mais avec une alternance de stimuli de différentes natures et donc d'amplitudes, variables permettant de les distinguer les uns des autres. Il est également utile d'espacer suffisamment les stimuli de même nature. Cette dernière méthode permet d'éviter des baisses de performances liées à l'ennui, minimise l'anticipation et l'habituation.

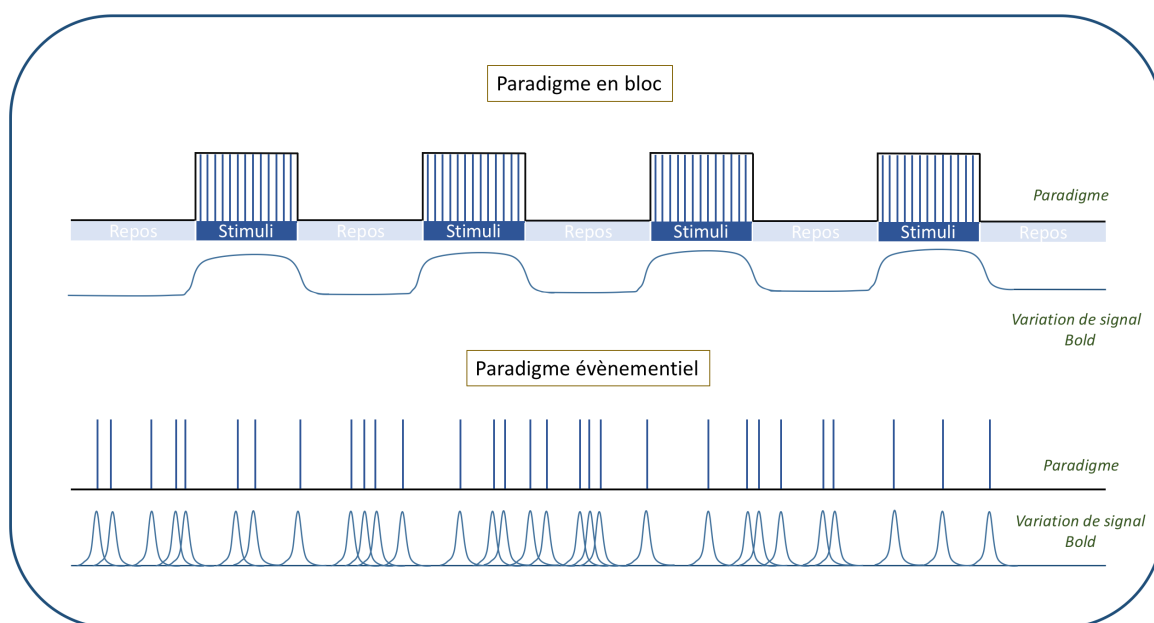


FIGURE 3.12 – **Paradigme en bloc et paradigme événementiel.** Lors d'un paradigme en bloc, des phases d'activations, avec répétition de stimuli, et des phases de références, sont alternées. Durant les phases d'activations le signal BOLD ne revient pas à la ligne de base et forme un plateau. Lors d'un paradigme événementiel, les phases d'activations sont composées d'un stimulus unique permettant un retour du signal à la ligne de base.

Dans tous les cas, pour chaque condition, le nombre de stimuli, la durée des blocs et le

nombre de blocs sont des caractéristiques essentielles à déterminer lors de la conception du design de l'étude.

Stratégies de comparaison Nous avons déjà évoqué la soustraction qui a largement été utilisée au début de l'essor de l'IRM fonctionnelle, et encore aujourd'hui, notamment pour des applications cliniques. Mais celle-ci repose sur des hypothèses qui sont largement débattues puisqu'elles présument que les tâches cognitives sont indépendantes, ce qui est incorrect la plupart du temps (KRAINIK [2011]).

En stratégie de soustraction, on compare donc deux conditions qui diffèrent l'une de l'autre par un processus, pour pouvoir isoler ce processus d'intérêt. La différence entre deux condition est nommée contraste (Figure 3.13).

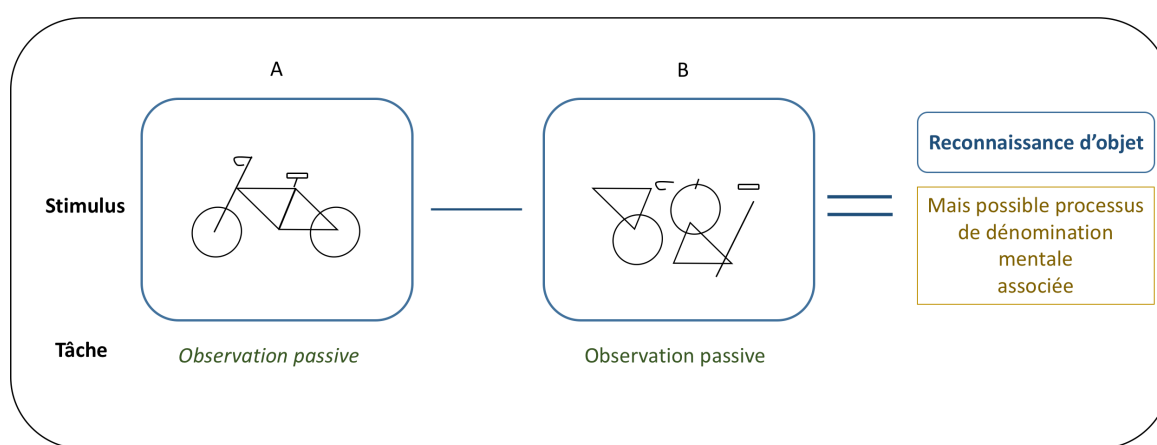


FIGURE 3.13 – Exemple de stratégie de comparaison par soustraction.

La condition **A** consiste en l'observation passive (tâche) d'une image de vélo (stimulus). Les processus cognitifs présumés impliqués dans cette condition sont la reconnaissance d'objet et le traitement de l'information visuelle. Il peut cependant exister un processus caché lors de cette condition : Le sujet peut nommer l'objet mentalement. La condition **B** consiste en l'observation passive (tâche) d'une image déconstruite (stimulus). Le processus présumé impliqué ici est le traitement de l'information visuelle. Le contraste est la soustraction de la condition A par la condition B dans le but d'isoler le processus d'intérêt, c'est à dire la reconnaissance d'objet. Mais la dénomination est un possible processus caché associé. Pour s'affranchir de ce type de biais d'autres designs existent : designs de conjonction, designs factoriels.

D'autres stratégies de comparaison existent notamment pour s'affranchir des biais liés à des processus cognitifs cachés ou des interactions possibles entre processus. Le premier est le design de conjonction pour lequel plusieurs contrastes sont réalisés, le processus d'intérêt étant celui commun à l'ensemble des contrastes (AMARO et BARKER [2006]). Une autre stratégie est le design factoriel dont le principe général repose sur les interactions entre processus cognitifs. L'ensemble de la tâche réalisée représente plus que la simple somme de ses processus sous-jacents. Les tâches réalisées procèdent des processus cognitifs interactifs ou dissociés au cours du paradigme.

Les designs paramétriques consistent en la modification de la difficulté ou du niveau de demande d'une tâche au cours du paradigme sans changer sa nature intrinsèque. L'augmentation de l'effet BOLD lié à l'augmentation de la demande cognitive dans une région

cérébrale donnée implique une association entre cette région et le paramètre modifié. L'analyse permet de séparer cette région particulière des autres aires, impliquées seulement dans la maintenance du processus cognitif étudié (Figure 3.14).

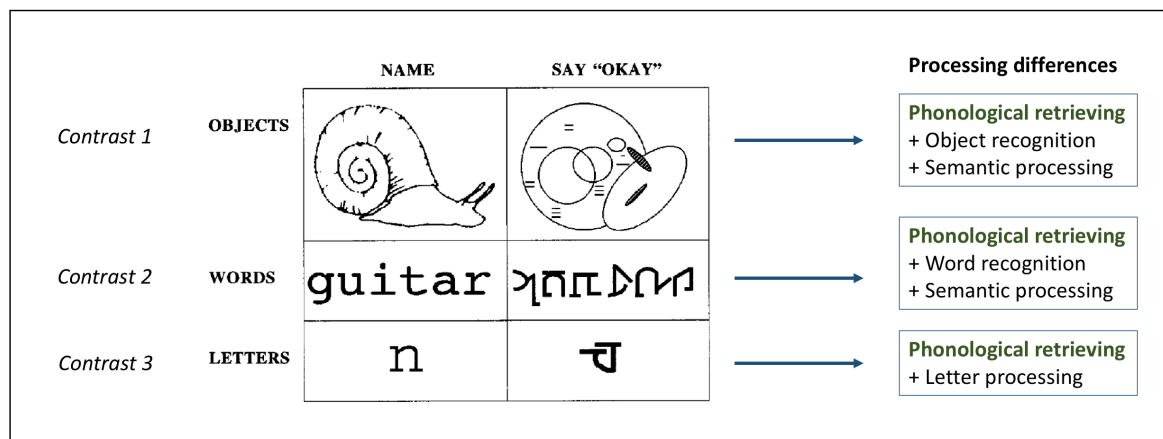


FIGURE 3.14 – Exemple de stratégie de comparaison par design de conjonction. Issu et adapté de PRICE et collab. [1997]. Le design comprend trois contrastes consistant chacune en la soustraction de deux conditions. Le processus d'intérêt isolé est le processus commun aux trois contrastes.

Critères de bonne réussite d'une expérimentation Pour que les performances du patient soient optimales et obtenir la meilleure coopération possible, des explications appuyées avant l'examen doivent être données. Un entraînement aux tâches qui vont être effectuées est également très utile.

Enfin l'installation doit être confortable, la tête insérée dans un coussin adapté avec une protection auditive la meilleure possible (KRAINIK [2011]).

Imagerie fonctionnelle de tâche : Méthodes d'analyse

Prétraitement L'analyse des images, que ce soit à l'échelle d'un sujet ou à l'échelle d'un groupe nécessite tout d'abord plusieurs étapes de prétraitement afin d'éliminer toutes les sources de biais possibles liées à l'acquisition de l'image (mouvements, distortions...) Plusieurs logiciels sont disponibles en libre accès : Statistical Parametric Mapping (SPM), FMRIB Software Library (FSL), Brain Voyager, Analysis of Functional NeuroImages (AFNI).

Les étapes classiques sont toujours les mêmes (CANTIN et collab. [2014]) :

- *Le réalignement* : Il permet une correction des mouvements. Les algorithmes utilisés alignent chaque volume sur un volume cible à l'aide de 6 paramètres correspondant à un déplacement solide global, 3 translations et 3 rotations. Les mouvements sont une source de biais et d'artéfacts importants en IRM fonctionnelle. Le classique 'rim artifact' est généré lorsque des mouvements de la tête involontaires sont réalisés en rythme avec le paradigme (mouvements de la main par exemple) : on visualise alors une fausse image d'activation annulaire périphérique.

- *Le slice-timing* : Au sein d'un volume, la dernière coupe est acquise un TR plus tard que la première coupe (environ 3 secondes). Pour neutraliser les biais potentiels statistiques induits par le décalage temporel de la réponse hémodynamique entre chaque coupe, le slice-timing utilise une interpolation des données de chaque coupe comme si chaque coupe avait été acquise au même moment.
- *La coregistration* à une image anatomique : Les images fonctionnelles sont faiblement résolues. Afin de pouvoir localiser correctement les activations et les présenter de façon satisfaisante, il est nécessaire d'aligner les images fonctionnelles sur des images hautes résolutions telle une séquence volumique 3D T1.
- *La normalisation* : Cette étape n'est nécessaire que pour les études de groupe. Afin de pouvoir réaliser des analyses voxel par voxel, les patients doivent être placés dans un espace commun de dimension fixe qu'on appelle un template. Deux espaces sont utilisés en recherche : l'espace standard Montreal Neurologic Institute (MNI) et l'espace de Talairach and Tournoux.
- *Le lissage* (smoothing) : Un filtre gaussien est appliqué à chaque voxel, pour que chaque voxel plus proche voisin possède la pondération la plus forte dans la moyenne locale. Les voxels voisins ne sont pas indépendants et il est essentiel de le prendre en compte dans les analyses statistiques. Ce lissage va alors éliminer les pixels isolés, augmenter le rapport signal sur bruit, et réduire les effets liés aux comparaisons multiples (voir plus bas, application de la théorie dite des champs aléatoires). L'inconvénient de cette étape est la réduction de la résolution spatiale.
- *Le filtre temporel* : Il permet à l'aide d'un filtre passe-bande d'éliminer les bruits physiologiques non dus à l'activité cérébrale comme les battements cardiaques ou les mouvements respiratoires.

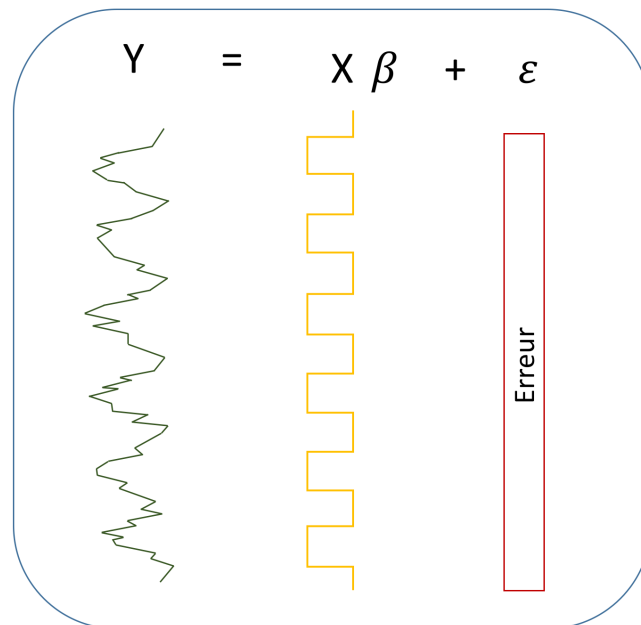


FIGURE 3.15 – **Modèle linéaire généralisé.** Y correspond au décours temporel du signal BOLD enregistré. X correspond au régresseur, c'est à dire à la variation de signal théorique attendue basé ici sur le paradigme. β correspond au paramètre à estimer et ϵ à l'erreur qu'il faut minimiser.

Analyse de donnée de premier niveau (au niveau du sujet) L'objectif de l'analyse va être de localiser les voxels dans lesquels la variation de signal BOLD est parallèle à la présentation des stimuli du paradigme. Il faut donc comparer pour chaque voxel le dérours temporel du signal BOLD avec celui attendu, déduit de notre connaissance du paradigme (CANTIN et collab. [2014]).

Cela repose sur une analyse statistique, dont la plus utilisée est le modèle linéaire général. Le modèle linéaire général définit dans un premier temps des régresseurs qui correspondent à la variation de signal théorique attendue. Ils sont définis à partir du paradigme et de la modélisation de la réponse hémodynamique. Il existe autant de régresseurs que de conditions. Il est également possible de rajouter des régresseurs supplémentaires dits de non intérêt (mouvements, signaux basses fréquences comme les battements cardiaques ou les mouvements respiratoires). Dans un second temps le modèle estime les paramètres. Le signal (Y) est en effet égal au régresseur (X) multiplié par le paramètre β additionné d'une erreur ϵ ($Y = X\beta + \epsilon$). Pour estimer au mieux le paramètre β , il faut minimiser l'erreur par la méthode des moindres carrés. L'analyse est réalisée voxel à voxel (Figure 3.15).

L'étape suivante comprend l'analyse statistique en elle-même. Le but étant de tester les valeurs de β par rapport à 0 ou par rapport à une autre condition. Pour l'exemple le plus simple de la comparaison par rapport à 0, on définit tout d'abord l'hypothèse nulle que l'on veut rejeter : $\beta = 0$. En effet on souhaite prouver qu'il existe une activation au sein du voxel. Selon la formule $Y = X\beta + \epsilon$, plus la valeur de β sera proche de 1 plus le dérours du signal du voxel sera proche de celui de la variation théorique.

Un test de Student est ensuite réalisé permettant de déterminer sous l'hypothèse nulle la probabilité que la valeur statistique T calculée à partir de β ($T = \beta / \text{variation standard de } \beta$), soit supérieure au seuil T_α choisi. Ce seuil choisi en amont, permet d'indiquer le taux acceptable de faux positifs. Autrement dit ce seuil dit *p-value* est la probabilité que $T_{\text{observé}}$ soit supérieur à T_α sous l'hypothèse nulle c'est à dire dans l'hypothèse d'une absence d'activation. En résumé, on rejette l'hypothèse nulle en faveur de l'hypothèse alternative (présence d'une activation) lorsque $T_{\text{observé}}$ est supérieur à T_α (Figure 3.16).

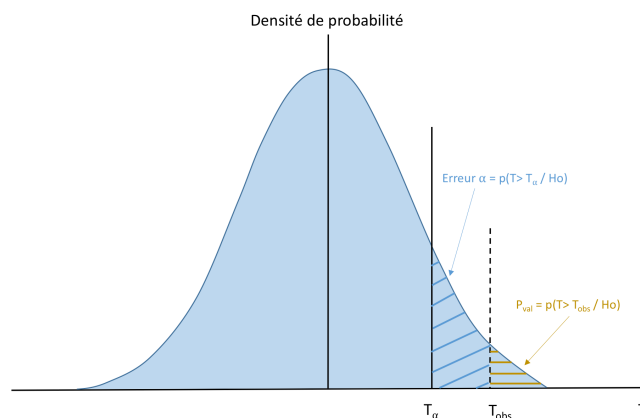


FIGURE 3.16 – Test statistique de Student.

On rejette l'hypothèse nulle si la valeur statistique T (T_{obs}) calculée à partir de la valeur β issue du modèle linéaire généralisée est supérieure au seuil T_α .

En plus du choix de la *p-value*, on effectue un seuillage concernant le nombre minimum de voxels par clusters que l'on souhaite voir apparaître afin d'éliminer les voxels

isolés. Ces seuils restent cependant insuffisants pour minimiser le risque de faux positifs devant le très grand nombre de tests réalisés au sein du cerveau. Des corrections de comparaisons multiples doivent donc être appliquées dont voici différentes techniques : le Family Wise Error Rate (FWER), le False Discovery Rate (FDR), la correction de Bonferroni, la théorie des champs aléatoires (Random Field Theory).

Analyse de données de second niveau (au niveau du groupe) En recherche, pour l'analyse de groupe, deux méthodes peuvent être choisies :

- L'analyse par *effet fixe* : L'analyse se fait sujet par sujet et les résultats sont concaténés. Les sujets sont considérés comme des variables fixes et les variabilités intra-sujet et inter-sujet ne sont pas prises en compte. L'hypothèse nulle est alors que quelque soit le sujet $\beta = 0$. C'est donc l'effet moyen au sein de la cohorte qui est observé. Si une région est fortement activée chez un patient au sein de la cohorte mais absente chez les autres, le résultat moyenné montrera une activation de cette région. Les résultats ne peuvent pas être généralisés à la population d'intérêt.
- L'analyse par *effet aléatoire* : Les sujets sont considérés comme des variables aléatoires et les variabilités inter et intra-sujet sont prises en compte. L'hypothèse nulle est que β de l'ensemble de la cohorte = 0. Dans cette analyse, c'est l'effet commun aux sujets du groupe qui est observé. Les résultats sont extraopposables à l'ensemble de la population.

3.2.5 Types d'imagerie fonctionnelle II : imagerie fonctionnelle de repos

Imagerie de repos : découverte et principe

Biswal et son équipe furent les premiers en 1995 à mettre en évidence, au repos, un haut degré de corrélation entre les décours temporels des signaux IRM au sein des régions sensorimotrices : ces mêmes régions sensorimotrices qui étaient activées lorsque l'on demandait au patient de réaliser des mouvements de tapotement des doigts (BISWAL et collab. [1995]). Ils concluaient que par cette technique on pouvait observer la connectivité fonctionnelle. Cette connectivité fonctionnelle ne semblait pas être la conséquence d'une tâche imaginée, puisqu'alors seule l'aire motrice supplémentaire aurait été le siège d'une activation. Depuis, de nombreux autres réseaux et sous-réseaux ont pu être identifiés comme nous le verrons plus loin. La caractéristique de ces corrélations est qu'elles sont sous-tendues par les composants basses fréquences du signal, en dessous de 0, 1 Hz. Ces fluctuations basses fréquences ont pu être mesurées également par d'autres techniques de vélocimétrie laser et d'imagerie optique (HUDETZ et collab. [1998]). La réalité neurobiologique de ces observations a cependant été initialement largement contestée.

Des travaux se sont donc tout d'abord attachés à examiner les différentes composantes des signaux enregistrés, pour montrer que ces fluctuations basses fréquences n'étaient pas seulement le fruit d'un bruit physiologique (pulsations cardiaques, mouvements respiratoires), ou encore liées à des mouvements de la tête voire à l'instabilité de la machine, mais bien en rapport avec le fonctionnement cérébral (CORDES et collab. [2001], CORDES et collab. [2002]). Biswal et collaborateurs, en 1997, en faisant varier la capnie et la ventilation des sujets, observent des modifications de l'amplitudes des fluctuations basses fréquences et des corrélations interhémisphériques suggérant que la connectivité

de repos est relié au couplage entre le débit sanguin cérébral et le métabolisme (**BISWAL et collab.** [1997a]). C'est cette même équipe qui démontre enfin le rôle prédominant des variations de signal BOLD sur les cartes de connectivité fonctionnelle, en comparant contraste BOLD et flux sanguin, et ainsi réfute la thèse d'une origine essentiellement vasculaire des fluctuations basses fréquences (**BISWAL et collab.** [1997b]). L'hypothèse d'une origine vasculaire unique de ces fluctuations est au début en effet fréquemment opposée aux défenseurs de l'IRM fonctionnelle de repos, l'argument étant que la connectivité était retrouvée plus prononcée au sein des réseaux entre régions homologues, du fait de la symétrie de l'arbre vasculaire. Mais des corrélations fortes sont également observées au sein d'un même hémisphère entre des régions anatomiquement connectées comme l'hippocampe et l'amygdale (**LOWE et collab.** [1998]). De plus les corrélations entre régions au sein de ces réseaux fonctionnels sont modifiées lors de la réalisation d'une tâche : Hampson et collaborateurs mettent en évidence une augmentation de l'amplitude de corrélation entre l'aire de Broca et l'aire de Wernicke lors d'une tâche de discours suggérant là encore la forte part de l'activité neurale sous-jacente à cette connectivité fonctionnelle. Pour finir, certains auteurs ont voulu montrer plus directement les mécanismes neuraux sous-jacents, comme évoqué plus haut, en corrélant le signal BOLD aux données électrophysiologiques (3.2.3).

En résumé l'IRM fonctionnelle de repos consiste en l'étude des corrélations de fluctuations spontanées basses-fréquences de signal BOLD, entre régions spatialement distinctes. Elle repose donc en d'autres termes sur une interdépendance statistique des décours temporels de signal BOLD entre régions d'un même réseau distribué. On analyse donc la connectivité fonctionnelle, qui fournit des informations sur les interactions qui existent entre régions spatialement distantes.

L'IRM fonctionnelle de repos a par la suite connu un grand succès en recherche avec une augmentation exponentielle des publications au cours des années. C'est une technique qui a pour avantage d'être 1) non invasive, 2) robuste, 3) de n'exiger aucune tâche du patient et donc de pouvoir être réalisée chez des patients non coopérant (patient confus, sous anesthésie, enfant, patient déficitaire) 4) de pouvoir examiner l'ensemble des réseaux neuronaux du cerveau d'un patient simultanément avec une seule acquisition.

Imagerie de repos : Réseaux identifiés

Entre 10 à 20 réseaux ont pu être identifiés à l'aide de cette technique de façon constante (**DAMOISEAUX et collab.** [2006]) (Figure 3.17). Ces réseaux concernent des régions connues pour leurs implications dans les fonctions motrice, visuelle, exécutive, auditive, dans la mémoire, et également des régions d'un réseau connu sous le nom de 'réseau en mode par défaut'. Ces patterns sont retrouvés de façon robuste, et apparaissent pertinents d'un point de vue fonctionnel clinique notamment après confrontation à la stimulation électrique corticales et sous-corticale per-opératoire (**COCHEREAU et collab.** [2016a]). Ces réseaux sont préservés à travers les espèces, entre autres bien identifiés chez le singe (**VINCENT et collab.** [2007]). Il existe une bonne correspondance entre connectivité anatomique et fonctionnelle mais les fluctuations de signal BOLD peuvent parfois corrélérer entre régions qui ne sont pas anatomiquement connectées (**VINCENT et collab.** [2007]).

De plus les réseaux neuronaux de repos sont propres à chaque individu : dans leurs travaux, Finn et collaborateurs démontrent le caractère unique et fiable du profil de connec-

tivité fonctionnelle d'un individu, autorisant l'identification quasi-systématique de sujets au sein d'un large groupe d'individus, identification basée essentiellement sur leurs matrices de connectivité. A l'image d'une empreinte digitale, ils parviennent à identifier correctement 93 à 94% des individus parmi 126 sujets sains scannés deux fois à 24h d'intervalle (FINN et collab. [2015]).

Enfin des études ont fait l'hypothèse qu'il existait deux grands systèmes opposés dans le cerveau : d'un côté le réseau en mode par défaut ou dit système intrinsèque et de l'autre côté les réseaux de tâches comme le réseau sensorimoteur, visuel ou de l'attention dénommé système extrinsèque (GOLLAND et collab. [2008]). C'est ce que démontre (MESMOUDI et collab. [2013]) dans un travail corrélant données d'IRM fonctionnelle de repos d'une part et données d'IRM fonctionnelle de tâche, des données anatomiques et enfin à des données de tractographie d'autre part. Les auteurs mettent en évidence une organisation en deux grands groupes de réseaux dits 'anneaux'. Un premier groupe constitué des aires visuelles, motrices somatiques et auditives intégrerait les informations en temps réel (VSA pour visual-somatomotor-auditory). Le deuxième groupe réunissant les régions pariétales, frontales, temporales et cingulaires impliquées dans des fonctions cognitives de haut niveau ainsi que dans les émotions et les besoins vitaux, intégrerait des informations 'multi-temporels' issues de représentations du présent, du passé et du futur (PTF pour parieto-temporo-frontal) (MESMOUDI et collab. [2013]). Cette même équipe montre que cette distribution en deux grands anneaux est fortement corrélée aux disparités topographiques d'expression génétique du cerveau (CIOLI et collab. [2014]). A noter que les ganglions de la base participent eux aussi à ces réseaux fonctionnels de repos (MALHERBE et collab. [2014]).

Le réseau en mode par défaut Initialement identifié en PET (positron emission tomography) par Raichle et collaborateurs (RAICHLE et collab. [2001]), c'est l'un des premiers réseaux à avoir été décrit et l'un des plus étudiés, du fait des nombreuses hypothèses émises sur ses fonctions présumées.

Anatomiquement ce réseau comprend le précunéus, le gyrus cingulaire postérieur, les aires pariétales inféro-latérales et le cortex préfrontal ventro-mésial. Il est considéré comme le réseau de la pensée, lié aux processus d'intégration cognitive, émotionnelle et physique, impliqué donc dans l'introspection et également dans la mémoire épisodique. Sa particularité est d'être particulièrement 'activé' au repos et 'désactivé' durant une tâche spécifique. Il n'est pas propre à l'être humain et a aussi été observé chez les primates.

Le réseau sensori-moteur Il a été étudié pour la première fois par Biswal et collaborateurs. Il inclut le cortex sensori-moteur primaire, l'aire motrice supplémentaire et les aires motrices secondaires (BISWAL et collab. [1995], BARKHOF et collab. [2014]).

Le réseau auditif Anatomiquement ce réseau comprend les gyrus temporaux supérieurs, le gyrus de Heschl, l'insula et les aires associatives post-centrales (BARKHOF et collab. [2014], LEE et collab. [2013]).

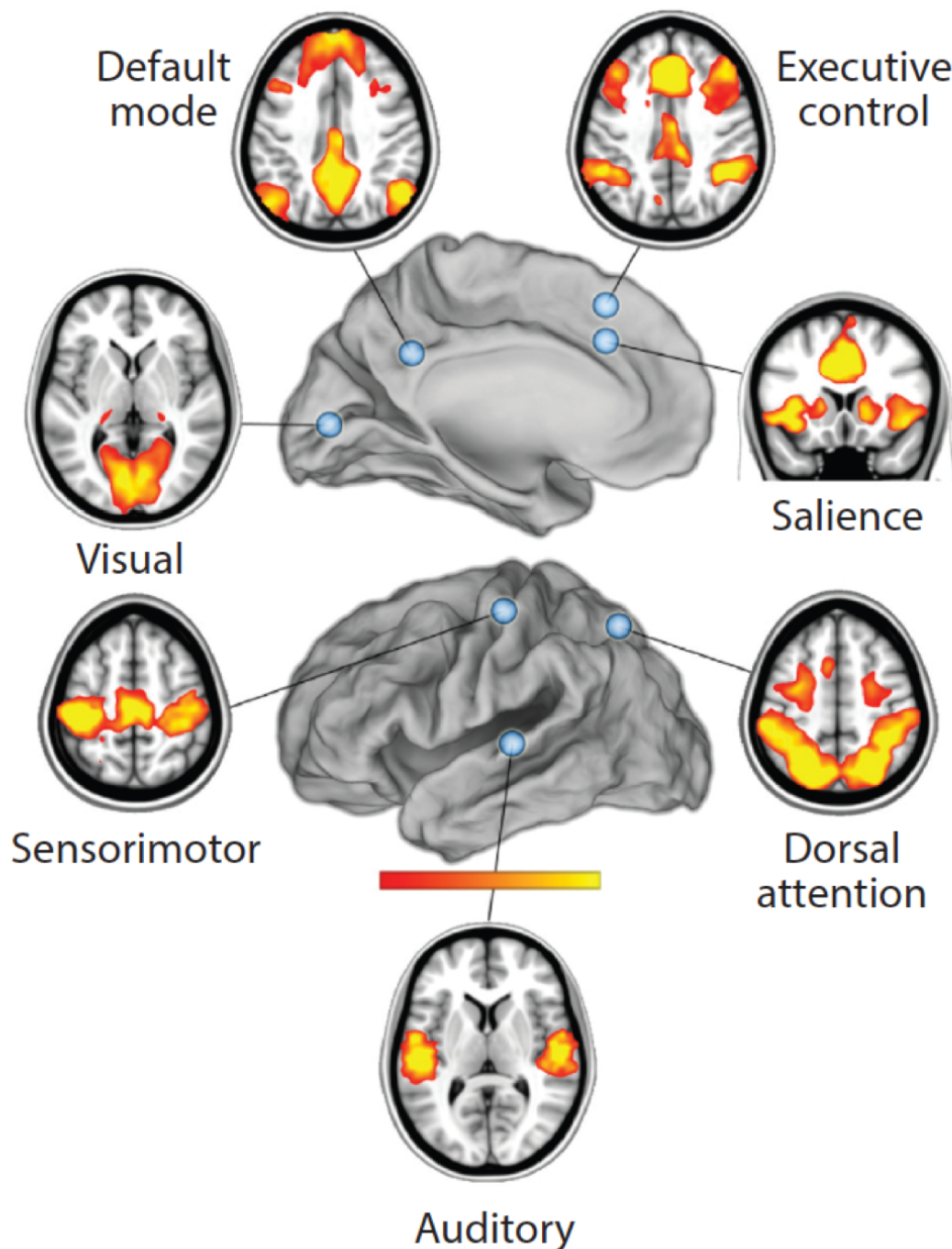


FIGURE 3.17 – Réseaux fonctionnels de repos parmi les plus robustes. D'après RAICHLE [2015].

Le réseau visuel On peut le diviser en réseau mésial et latéral ou central et périphérique. Il inclut le cortex strié, le pôle occipital et les aires visuelles latérales. Il procède au traitement simple de l'information visuelle ainsi qu'à des processus cognitifs de plus haut niveau (BARKHOF et collab. [2014]).

Le réseau du langage Il inclut bien-sûr les aires de Broca et de Wernicke mais s'étend également à de nombreuses régions dont le gyrus frontal inférieur, les aires temporo-pariétales et enfin les noyaux gris centraux (TOMASI et VOLKOW [2012]).

Le réseau du contrôle exécutif Il comprend entre autres le cortex dorsolatéral et préfrontal, les aires pariétales. Il est impliqué dans la réponse flexible aux situations nouvelles ou complexes afin de produire le comportement le mieux adapté tout en gardant à l'esprit et en prenant en compte les stimuli environnementaux et les feedbacks internes. Cela comprend de nombreux processus cognitifs sous-jacents comme l'attention, la mémoire de travail, la planification, la décision, la sélection de la réponse, l'inhibition d'autres réponses ou comportements. (SEELEY et collab. [2007]).

Le réseau dorsal de l'attention Il comprend le sillon intrapariétal et la jonction entre le sillon précentral et le sillon frontal supérieur (frontal-eye fields). Il joue un rôle dans l'orientation volontaire de l'attention indiquant quand, où ou vers quoi le sujet doit diriger son attention s'appuyant sur des indices intrinsèques, et va en conséquence moduler les aires visuelles (effet top-down ou traitement descendant) (FOX et collab. [2006]).

Le réseau ventrale de l'attention C'est un réseau qui est latéralisé à droite et inclut la jonction temporo-pariétale et le cortex frontal ventral. Son activité augmente lors de la détection de stimuli externes, particulièrement si il sont inattendus, survenant dans un endroit imprévu, ou lors de l'apparition ou la modification abrupte de stimuli sensoriels notamment visuels (effet bottom-up ou traitement ascendant) (FOX et collab. [2006]).

Le réseau 'salience' Le réseau 'salience' composé du cortex cingulaire antérieur dorsal et des deux insulas. Parmi les multiples stimuli internes et externes (issus de notre environnement) ce réseau nous permettrait de sélectionner les plus pertinents (SEELEY et collab. [2007]). Il jouerait également un rôle dans la mémoire de travail et l'attention (TWAITE et collab. [2018]). Pour certains ce réseau contrôle le passage dynamique entre le réseau en mode par défaut 'activé' au repos et le réseau du contrôle exécutif 'activé' lors de la réalisation de fonctions cognitives de haut niveau. Il serait donc essentiel à de nombreuses fonctions cérébrales. De façon cohérente il serait lié à l'activation des systèmes de vigilance, d'éveil et d'alerte et impliqué dans le contrôle du système nerveux autonome notamment associé à la dilatation pupillaire (SCHNEIDER et collab. [2016]).

Le réseau fronto-pariétal Il est latéralisé dans les deux hémisphères. Il comprend le cortex préfrontal antérieur, le cortex préfrontal dorsolatéral, le lobule pariétal inférieur antérieur, le cortex frontal supérieur dorsomédial, le cingulum antérieur et la partie antérieure de l'insula. Il est associé à la cognition, la mémoire, le langage, l'attention, les processus visuels, la prise de décision (LEE et collab. [2013]).

Imagerie de repos : Techniques d'analyse

Les étapes de prétraitement sont les mêmes que celles exposées à la section 3.2.4. Pour l'analyse, deux types de méthodes s'opposent : celles qui vont s'intéresser à la connectivité fonctionnelle (Intégration fonctionnelle) et les méthodes qui vont examiner l'activité

neuronale régionale (Ségrégation fonctionnelle) (Figure 3.19).

Identifications des réseaux par méthode de régions d'intérêt C'est la méthode la plus ancienne et la plus simple. Cette analyse repose sur la détermination à priori d'une (ou plusieurs) région(s) d'intérêt, sur la base d'une hypothèse de travail. Le logiciel (exemple : CONN) recherche alors les régions du cerveau dont le décours temporel est corrélé à la région d'intérêt sélectionnée (AZEEZ et BISWAL [2017], Lv et collab. [2018], LEE et collab. [2013]).

Analyse en composantes indépendantes spatiales L'analyse en composantes indépendantes spatiales (Independent Components Analysis (ICA)) fait appel à une décomposition multivariée qui sépare le signal BOLD en plusieurs réseaux fonctionnels indépendants. Elle affiche alors une carte du cerveau exposant les zones du cerveau temporellement corrélées. Plus précisément ce sont des cartes de Z-scores dérivés à la fois de la corrélation entre décours temporels de chaque voxel, et du décours temporel moyen du cerveau. C'est une méthode fiable dite "data driven" qui peut donc être réalisée en limitant les *a priori* au nombre de réseaux à identifier, qu'il faut fixer.

L'ICA extrait tous les réseaux détectables pour un sujet et les présente un par un mais ne permet pas d'analyser les interactions entre les différents réseaux (AZEEZ et BISWAL [2017], Lv et collab. [2018], LEE et collab. [2013]).

Théorie des graphes La théorie des graphes a été largement utilisée pour décrire les réseaux complexes (AZEEZ et BISWAL [2017], Lv et collab. [2018], LEE et collab. [2013]). Pour l'analyse de connectivité, la théorie des graphes va caractériser à l'aide de paramètres l'ensemble des réseaux cérébraux, souvent organisés en recherchant des propriétés d'un réseau *small-world*.

La théorie des graphes, à l'aide d'un logiciel dédié, analyse donc l'organisation locale et globale des réseaux neuronaux. La connectivité fonctionnelle est calculée pour toutes les paires de noeuds possibles par la corrélation de leurs décours temporels de signal BOLD. Une représentation graphique est ensuite utilisée en ayant prédéfini une valeur seuil de connectivité. Plusieurs paramètres permettent de décrire les réseaux (Figure 3.18) :

- *Le coefficient de clustering* : fractions des noeuds connectés qui sont *spatialement* voisins entre eux, ce qui reflète l'importance des connexions locales
- *La longueur du chemin* : décrit le nombre moyen de connexions entre toutes les paires noeuds. C'est la capacité à faire cheminer des informations rapidement. Il reflète l'efficacité du réseau.
- *Le degré de connectivité* : décrit le nombre de connexions d'un noeud. Permet d'identifier les noeuds hautement connectés au sein d'un réseau
- *La centralité* décrit le nombre de connexions courtes distances pour chaque noeud. Les noeuds avec une grande centralité sont ceux qui contribuent le plus à l'efficacité du réseau
- *La modularité* reflète l'existence de sous-réseaux au sein du réseau global

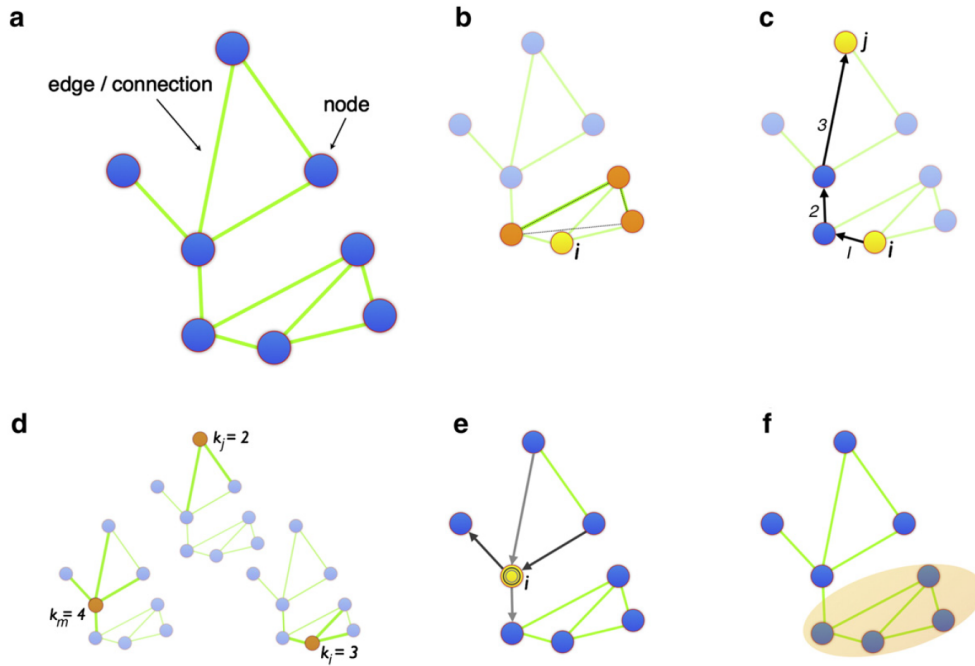


FIGURE 3.18 – Caractéristiques d'un graphe, d'après VAN DEN HEUVEL et HULSHOFF POL [2010].

a) Système complexe dynamique représenté par un graphe $G = (V, E)$, V représentant l'ensemble des noeuds et E l'ensemble des liens (connexions), le tout décrivant les interactions entre différents noeuds.

b) Le coefficient de clustering de i nous donne une information sur le degré de connectivité locale du graphe. Il est calculé comme étant le ratio du nombre de liens effectifs entre voisins directs de i par le nombre maximum de liens possibles entre les voisins de i .

c) La longueur du chemin de i nous donne une information sur la proximité de i avec tous les autres noeuds du réseau et est donnée par la distance $d(i, j)$ qui peut être définie comme le nombre de connexions qu'il faut traverser pour rejoindre le noeud j (tout autre noeud du réseau) en partant de i . La longueur du chemin reflète l'efficacité globale de la communication du réseau.

d) Le niveau de centralité du noeud i indique le nombre de connexions courtes entre les noeuds du réseaux et i . Un haut niveau de centralité révèle que le noeud concerné possède une grande importance en interconnectant différents noeuds du réseau, correspondant potentiellement à un rôle de *hub*.

e) Le degré de connectivité de i est défini comme étant son nombre de connexions total.

f) La modularité mesure la possible formation de communautés au sein du réseau global.

Analyse des fluctuations basses fréquences (ALFF) Cette méthode repose sur l'hypothèse que toute l'information neurologique au sein du signal BOLD peut être représentée par une seul paramètre (AZEED et BISWAL [2017], LV et collab. [2018], LEE et collab. [2013]). Elle reflète l'activité neuronale régionale et ne va donc pas s'intéresser aux interactions entre régions. Elle mesure la puissance totale du signal BOLD au sein des basses fréquences entre 0.01 et 0.1 Hz. Plus précisément une transformée de Fourier est réalisée sur le signal BOLD filtré donnant un spectre de puissance des fluctuations du signal. L'ALFF est finalement obtenue en appliquant la racine carrée du spectre de puissance. L'avantage de cette méthode est qu'elle est simple et ne repose sur aucune hypothèse avec une bonne stabilité temporelle et fiabilité à long terme.

Regional Homogeneity (ReHo) Cette méthode repose sur l'hypothèse qu'un voxel donné est, d'un point de vue temporel, homogène avec ses plus proches voisins et que des modulations lors de tâches cognitives peuvent être observées avec cette analyse (AZEED et BISWAL [2017], LV et collab. [2018], LEE et collab. [2013]). Elle analyse voxel à voxel la synchronie entre un voxel donné et ses plus proches voisins calculé à l'aide du coefficient de concordance de Kendall, et permet la création d'une carte du cerveau affichant les activations. Une haute valeur de ReHo reflète un haut degré de cohérence et de centralité et est associée le plus souvent à une importante activité. La ReHo est elle aussi calculée au sein des basses fréquences entre 0.01Hz et 0.1Hz. Cette méthode ne requiert pas de définition de ROI a priori. Sa fiabilité à long terme est très bonne.

Ces deux dernières méthodes sont cependant moins utilisées, les méthodes intégratives étant préférées et plus appropriées à l'étude du fonctionnement cérébral du fait de son caractère non-local.

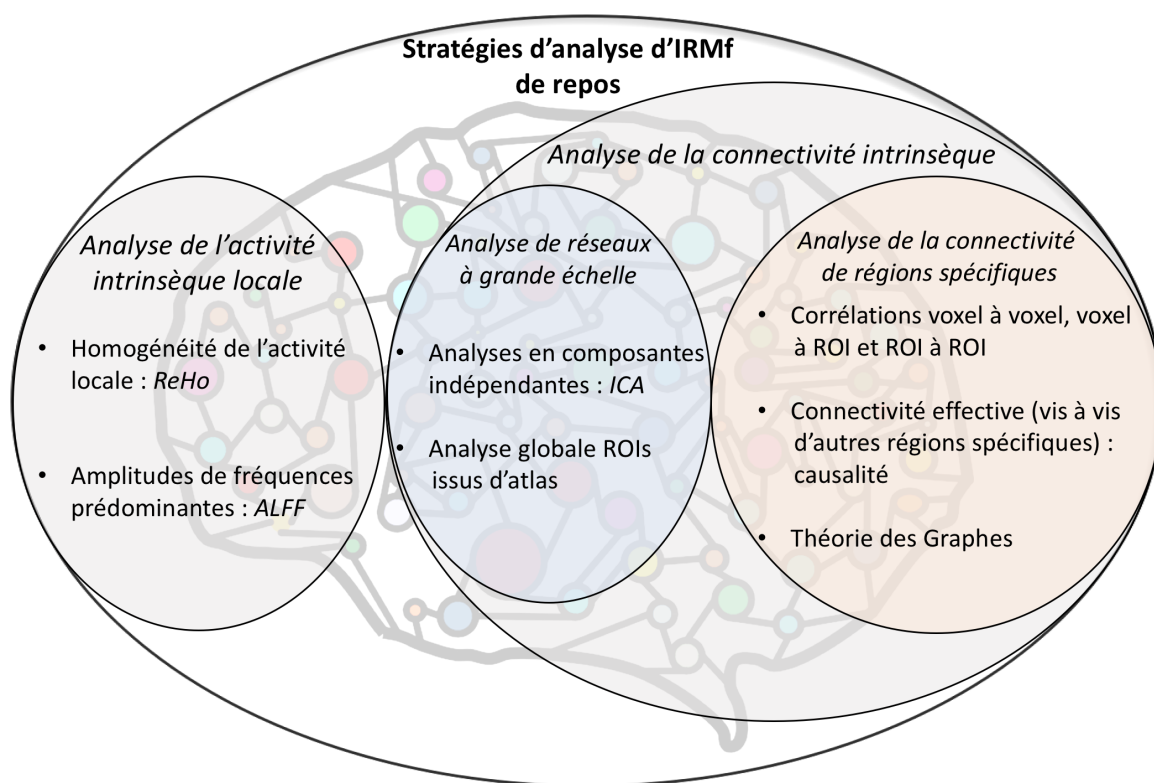


FIGURE 3.19 – Stratégies d'analyse d'IRM fonctionnelle de repos.

Imagerie de repos : Applications

IRM fonctionnelle de repos, cognition et comportement L'IRM fonctionnelle de repos permet de prédire les capacités cognitives d'un individu. En effet, dans leurs travaux, Finn et collaborateurs, en plus de démontrer le caractère unique du profil de connectivité de chaque individu, ont prouvé qu'avec ce profil de connectivité on est en capacité de prédire l'intelligence fluide (pensée logique, capacité de résoudre des problèmes en dehors des connaissances acquises) (FINN et collab. [2015]). Rosenberg et collaborateurs ont démontré qu'à eux que le profil de connectivité peut être un biomarqueur de l'attention

soutenue (ROSENBERG et collab. [2016]). Enfin les corrélations fonctionnelles ont également dans la littérature été reliées au comportement (HAMPSON et collab. [2006]) et à la personnalité (PEZAWAS et collab. [2005]).

IRM fonctionnelle et génétique En 2006, Pezawas et collaborateurs observent un effet du polymorphisme du gène du transporteur de la sérotonine sur la structure et les connexions reliant l'amygdale et les régions sub- et supra-genual du cingulum antérieur, connues pour leurs implications dans la dépression et les émotions négatives (PEZAWAS et collab. [2005]). De plus la mesure de la connectivité au sein de circuit, impacté par le polymorphisme du gène permettait de façon relative de prédire le tempérament anxieux et était lié au risque de dépression. On voit ici un exemple d'un lien entre génétique-connectivité fonctionnelle-fonction-pathologie.

IRM fonctionnelle de repos en pathologie *Cartographie pré-opératoire* : L'IRM fonctionnelle de repos a été proposée dans un but de cartographie pré-opératoire avec pour principal avantage de pouvoir être réalisée chez des patients non coopérants, qu'ils soient jeunes, sous anesthésie ou déficitaires.

L'équipe de Zhang et collaborateurs ont réussi, en prenant comme gold-standard la stimulation électrique cortico-sous-corticale, à localiser les aires motrices chez des patients atteints de tumeurs cérébrales à l'origine de distortions des zones sensori-motrices (ZHANG et collab. [2009]).

Plusieurs autres travaux ont également retrouvés des résultats similaires dans la localisation des réseaux sensori-moteurs (ROSAZZA et collab. [2014], SCHNEIDER et collab. [2016], KOKKONEN et collab. [2009]) mais également pour localiser le réseau du langage (COCHETEAU et collab. [2016a]). Bien que cette technique soit prometteuse, elle présente des niveaux de précisions inférieurs à celle de l'IRM fonctionnelle de tâche dans le cadre de la cartographie préchirurgicale, et insuffisants pour être utilisée en pratique clinique.

Maladie d'Alzheimer et autres démences : Dans la Maladie d'Alzheimer comme pour d'autres démences, il est nécessaire de trouver des biomarqueurs afin de diagnostiquer ces maladies précocément avant le stade de neurodégénérescence. L'IRM fonctionnelle de repos à l'instar du PET est un outil prometteur à cette fin.

La plupart des études retrouvent une activité réduite au sein du réseau en mode par défaut. Greicius et collaborateurs observent une dysconnexion fonctionnelle entre le cortex cingulaire postérieur et l'hippocampe et sont capables, via la détection d'anomalies du réseau du mode par défaut, de distinguer les patients malades de sujets âgés sains avec une sensibilité de 85% et une spécificité de 77% (GREICIUS et collab. [2004]).

Dans le cadre de la démence fronto-temporale, les études montrent que c'est le réseau *saliency* qui est atteint alors que ce même réseau a plutôt tendance à être renforcé à la phase précoce de la maladie d'Alzheimer peut-être du fait d'un phénomène compensatoire selon certains auteurs. L'analyse combinée de ces deux réseaux par IRM fonctionnelle de repos apparaît alors comme une approche séduisante pour distinguer démence fronto-temporale et maladie d'Alzheimer ; distinction difficile à réaliser par l'imagerie morphologique seule (ZHOU et collab. [2010], BARKHOF et collab. [2014]).

De plus, la réduction de la connectivité fonctionnelle s'avère être bien superposée aux dépôts de plaques amyloïdes observés en PET, au stade pré-clinique de la maladie d'Alzheimer. Chez ces individus volontaires en bonne santé chez lesquels un dépôt silencieux

de plaques amyloïdes est en cours, comme chez les patients avec maladie d'Alzheimer déclarée, les noeuds corticaux très connectés (*hubs*) semblent plus fortement impactés, possiblement du fait de la haute activité métabolique de ces régions. (BUCKNER et collab. [2005], BUCKNER et collab. [2009]).

Maladie de Parkinson : La maladie de Parkinson est liée à une dénervation dopaminergique prédominante dans le territoire sensorimoteur du striatum. En connectivité fonctionnelle, il a été retrouvé une altération de la connectivité entre le striatum et le tronc cérébral (HACKER et collab. [2012]) et entre le striatum et les aires motrices (HELMICH et collab. [2010]).

Dans les travaux de Szewczyk-Krolikowski et collaborateurs, une baisse de la connectivité fonctionnelle est constatée entre les ganglions de la base et de nombreuses régions avec une connectivité moyenne des ganglions de la base permettant de façon très intéressante de distinguer patients et témoins avec 100% de sensibilité et 89,5% de spécificité (SZEWCZYK-KROLIKOWSKI et collab. [2014]). Dans cette même étude, les auteurs rapportaient une connectivité améliorée par le traitement ; effet également observé par Esposito et collaborateurs (ESPOSITO et collab. [2013]).

Psychiatrie : Le champs de la psychiatrie est source de très nombreuses publications en IRM fonctionnelle de repos, ce qui est d'une part expliqué par la grande méconnaissance de la physiopathologie de ces maladies et d'autre part du fait de l'absence d'examen paraclinique aidant au diagnostic de certitude en pratique clinique. Ces études, portant majoritairement sur la dépression, les troubles bipolaires et la schizophrénie, reportent des résultats variables (BARKHOF et collab. [2014], WHITFIELD-GABRIELI et collab. [2009], VARGAS et collab. [2013], GREICIUS et collab. [2007]). Cette inconstance est principalement expliquée par la grande complexité des atteintes de connectivité, avec une altération de l'intégrité de plusieurs réseaux, avec de plus probablement une évolution des anomalies au cours de la maladie. On peut toutefois relever une atteinte préférentielle du réseau en mode par défaut et du réseau limbique pour la schizophrénie et les troubles bipolaires.

Maladies de la substance blanche : Dans la sclérose en plaques, le processus de démyélinisation engendre une atteinte des fibres blanches et donc une atteinte structurelle sous-jacente à une atteinte fonctionnelle. Des altérations de réseaux impliqués dans la cognition incluant le réseau en mode par défaut ont été constatées (SCHOONHEIM et collab. [2012], ROCCA et collab. [2010]), ainsi que des altérations du réseau visuel (GALLO et collab. [2012]). Roosendaal et collaborateurs ont eux mis en évidence une majoration de la connectivité globale probablement due à un recrutement de la réserve cognitive (ROSENDAAL et collab. [2010]).

Enfin, bien d'autres pathologies ont fait l'objet d'études en IRM fonctionnelle de repos avec parmi elles la migraine, la douleur, le coma, les troubles du sommeil, les addictions (BARKHOF et collab. [2014]).

3.2.6 Autres méthodes de mesure de la connectivité fonctionnelle

Il existe d'autres méthodes pour explorer la connectivité fonctionnelle avec pour chacune des avantages et inconvénients en comparaison de l'IRM fonctionnelle de repos.

C'est ce que nous exposons succinctement ci-dessous.

Electroencéphalographie

L'électroencéphalographie (EEG) permet d'enregistrer l'activité électrique du cerveau. C'est un examen simple et peu coûteux pouvant être réalisé au lit du patient. Plusieurs électrodes sont apposés sur le scalp du patient puis le signal est enregistré, amplifié et numérisé pour obtenir enfin un tracé au cours du temps des variations des potentiels électriques pour chaque électrode placée. En comparaison de l'IRM fonctionnelle de repos, cet examen présente une très bonne résolution temporelle mais une faible résolution spatiale (FEYISSA et TATUM [2019]).

Magnétoencéphalographie

En magnétoencéphalographie (MEG), l'activité cérébrale est mesurée par le biais des perturbations extracrâniennes du champs magnétique induites par l'activité neuronale et plus précisément par les potentiels post-synaptiques à l'origine d'effets électromagnétiques (BAILLET [2017]). L'examen a lieu dans une pièce blindée, le patient en position assise ou allongée équipé d'un casque pourvu de plus de 200 capteurs. L'atout principal de cette technique est sa très bonne résolution temporelle (de l'ordre de la milliseconde) au plus proche de l'activité neuronale. Elle ne possède en revanche pas une bonne résolution spatiale en comparaison de l'IRM fonctionnelle. C'est de plus un examen coûteux et peu disponible (5 centres en France).

Tomographie par Emission de Positons

La Tomographie par Emission de Positons (TEP) est une méthode d'imagerie nucléaire permettant d'évaluer le fonctionnement cérébral soit 1) par la quantification du débit sanguin cérébral et de l'extraction d'oxygène à l'aide de gaz ou eau marqué à l'¹⁵O, soit 2) en explorant le métabolisme du glucose (¹⁸F-fluorodeoxyglucose), substrat énergétique indispensable du cerveau, qui est un reflet de l'activité cérébrale locale (WATABE et HATAZAWA [2019]). Cet examen bénéficie d'une meilleure résolution spatiale que l'EEG ou la MEG mais moindre que l'IRM. La TEP permet en outre des mesures quantitatives qui ne sont pas accessibles avec les autres modalités d'exploration de l'activité cérébrale. Sa résolution temporelle est par contre faible et il s'agit d'un examen irradiant pour le patient alors mêmes que l'IRM, l'EEG et la MEG sont dépourvus de caractère invasif.

3.3 Imagerie de perfusion

Nous décrivons ici la technique d'imagerie de perfusion appelée DSC-MRI pour *Dynamic susceptibility contrast- magnetic resonance imaging* ou en français perfusion de premier passage (WILLATS et CALAMANTE [2013], GRAND et collab. [2014]).

Le principe de la perfusion DSC repose sur l'analyse de la variation de signal engendrée par l'injection d'un produit de contraste.

Elle nécessite donc :

- Une injection d'un agent de contraste paramagnétique (le gadolinium) qui va entraîner par son passage intravasculaire au travers du lit capillaire un effet de susceptibilité magnétique. Cet effet de susceptibilité magnétique est observable par

imagerie pondérée $T2^*$ au cours du premier passage de l'agent de contraste par une chute de signal transitoire dans l'hypothèse d'une barrière hémato-encéphalique intacte. Classiquement l'injection se fait à une concentration de 0,1mmol/kg et un débit entre 4 et 6 ml/seconde.

- L'acquisition d'une série dynamique afin de monitorer les variations de signal induites par le bolus de produit de contraste. Cela requiert premièrement une séquence avec une excellente résolution temporelle pour échantillonner au mieux le décours du signal ainsi qu'une séquence sensible aux artéfacts de susceptibilité magnétique. C'est la séquence EPI (echo planar imaging) $T2^*$ qui est la plus utilisée à cet effet.

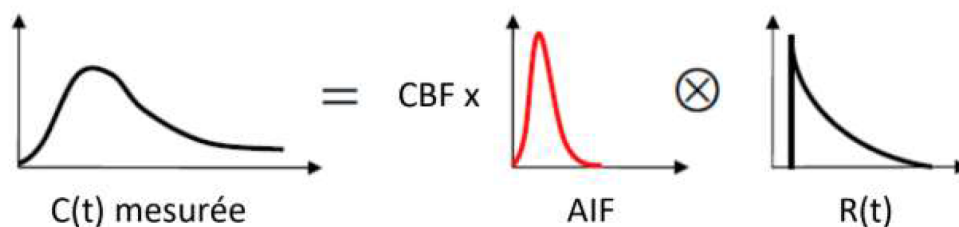
On obtient alors une courbe de signal en fonction du temps $S(t)$ pour laquelle on observe une diminution du signal lors du premier passage, puis un retour à la valeur initiale. La première étape de l'analyse consiste en la conversion de cette courbe du décours temporel du signal en une courbe proportionnelle à l'agent de contraste dans le tissu : C'est la courbe de concentration en fonction du temps $C(t)$ ou concentration-time course (CTC). Un ajustement par fonction *gamma variée* de la courbe de concentration est ensuite appliqué pour s'affranchir des effets $T1$ et afin de minimiser les effets de la recirculation. L'effet $T1$ devient significatif lorsqu'il existe une rupture de barrière hémato-encéphalique, fréquente en cas de tumeur cérébrale, et peut être à l'origine d'une sous-estimation du CBV (Cerebral Blood Volume ou Volume Sanguin Cérébral) en l'absence d'ajustement. Afin d'estimer de façon quantitative le CBV, le CBF, le MTT et pour calculer le TMAX il faut réaliser une déconvolution par la fonction d'entrée artérielle (Arterial Input function (AIF)) (Figure 3.20). L'objectif est de s'affranchir des conditions expérimentales : fonction cardiaque, débit d'entrée différent, mode d'injection variable d'un centre à l'autre. De plus, l'agent de contraste n'est pas injecté sous forme d'un pic de Dirac ou bolus parfait mais dure au mieux 2 à 3 secondes, à l'origine d'effets de dispersion. Il faut donc estimer préalablement l'AIF soit au sein d'une grosse artère afférente (artère sylvienne), c'est l'AIF globale, soit par des méthodes locales ou régionales. L'estimation locale ou régionale de l'AIF permet de se placer en aval de toute anomalie artérielle éventuelle (sténose) et d'éliminer tout biais lié à la dispersion du bolus. La fonction obtenue au décours de la déconvolution est nommée fonction résidue $R(t)$.

Les paramètres que l'on peut extraire sont alors les suivants (WILLATS et CALAMANTE [2013], GRAND et collab. [2014]) :

- *TTP* (Time to Peak) exprimé en secondes : C'est un paramètre facile à calculer à partir de la courbe de signal. Il est défini comme le délai entre le début de l'acquisition et la valeur de signal la plus basse.
- *MTT* (Temps de transit moyen) exprimé en secondes : définit l'intervalle de temps que prend le sang et donc le bolus de produit de contraste pour traverser le lit capillaire. Il ne peut être obtenu sans la déconvolution de l'AIF de $C(t)$. Il correspond à largeur à mi-hauteur de la courbe et est lié au CBV et CBF par la formule $MTT = CBV/CBF$.
- *CBV* (Volume Sanguin Cérébral) exprimé en ml/100g de tissu : volume de sang contenu dans les capillaires par unité de volume tissulaire. C'est une mesure de la densité capillaire ou du volume sanguin microvasculaire qui est proportionnelle à la quantité totale de produit de contraste au sein du tissu. Il est déterminé par l'aire sous la courbe du décours temporel de la concentration. Cette intégrale doit être normalisée par l'AIF et donc bien qu'il ne soit pas requis de déconvolution pour estimer ce

paramètre, il faudra tout au moins une estimation de l'AIF.

- *CBF* (Débit Sanguin Cérébral) exprimé en ml/100g/min : C'est le flux sanguin par unité de masse cérébrale. C'est l'un des paramètres les plus utilisés dans les études pour sa fiabilité d'un point de vue physiopathologique. Son calcul nécessite une déconvolution de l'AIF.
- *TMAX* (Time to maximum) : C'est un paramètre très utilisé dans les études portant sur l'AVC ischémique. Il est défini comme le temps d'arrivée au pic de la fonction résidu. C'est théoriquement le temps d'arrivée entre l'AIF et la courbe de concentration en fonction du temps $C(t)$ du tissu.



$$C_T(t) = CBF \cdot (C_a(t) \otimes R(t))$$

FIGURE 3.20 – Déconvolution de la courbe de concentration par la fonction d'entrée artérielle. Reproduit avec l'aimable autorisation de Pierre Leprêtre.

3.4 Imagerie de diffusion anisotropique

3.4.1 Généralités

Le phénomène de diffusion libre dans un solvant correspond au déplacement aléatoire des molécules dû à l'agitation thermique (mouvement brownien).

Dans les tissus biologiques et donc dans le cerveau la diffusion est restreinte par, de façon non exhaustive, les membranes, les organelles, les dendrites, les fibres myélinisées.

De plus, contrairement à l'eau qui est un milieu homogène isotrope dans lequel les molécules vont pouvoir diffuser de façon identiques dans toutes les directions de l'espace, les tissus biologiques eux ont une structure anisotrope : les molécules vont diffuser différemment selon les directions de l'espace.

Dans le tissu cérébral, c'est les fibres blanches qui vont principalement influencer le mouvement des molécules d'eau. Les mouvements des molécules seront plus lents et restreints perpendiculairement aux fibres blanches alors que la diffusion sera facilitée lorsqu'elle s'effectuera parallèlement aux fibres blanches. Le signal IRM recueilli varie donc en fonction de la direction dans laquelle on mesure les mouvements des protons, et en conséquence l'ADC (Apparent Diffusion Coefficient) de la matière blanche dépend de l'orientation du gradient de diffusion par rapport aux fibres de substance blanche.

L'imagerie de diffusion anisotropique, par l'étude de l'amplitude et de la direction tridimensionnelle des mouvements de l'eau, est un outil qui va permettre d'obtenir indirectement des informations sur l'organisation de la substance blanche (CHOUDHRI et collab. [2014], HAGMANN et collab. [2006], TISSERAND et collab. [2014]).

3.4.2 Le tenseur de diffusion

Nous terminerons en évoquant la technique permettant d'explorer la *connectivité anatomique*, qui se révélera importante dans la suite.

La technique repose sur l'application de gradients de diffusion d'en au moins 6 directions de l'espace (CHOUDHRI et collab. [2014], HAGMANN et collab. [2006], TISSERAND et collab. [2014]). A noter que que l'application d'un plus grand nombre de directions permet une mesure plus précise des mouvements de l'eau dans l'espace.

Cela permet la construction d'une entité mathématique nommée tenseur de diffusion : une matrice orthogonale de 6 éléments (3x3).

Si on se place dans un milieu isotrope alors tous les éléments de ce tenseur sont identiques. A l'inverse au sein d'un milieu anisotrope, il est nécessaire de mesurer le signal dans 6 directions de l'espace pour estimer les composantes de cette matrice.

Par une opération nommée diagonalisation on passe enfin du référentiel de l'IRM (x, y, z) au référentiel du tissu. Cette dernière permet de déterminer la direction de 3 vecteurs et leurs valeurs propres respectives (λ_1 , λ_2 et λ_3). Ces vecteurs (eigenvectors) et leurs valeurs (eigenvalues) décrivent le tenseur de diffusion.

Alors que la diffusion des molécules d'eau est représentée par une sphère pour les voxels isotropes, une ellipsoïde représentera les voxels anisotropes. L'ellipsoïde est caractérisée par ses trois valeurs propres dont la plus grande λ_1 correspond à la directions principale (Figure 3.21).

De ce tenseur diagonalisé, on peut extraire plusieurs paramètres (CHOUDHRI et collab. [2014], HAGMANN et collab. [2006], CICCARELLI et collab. [2008], TISSERAND et collab. [2014]) :

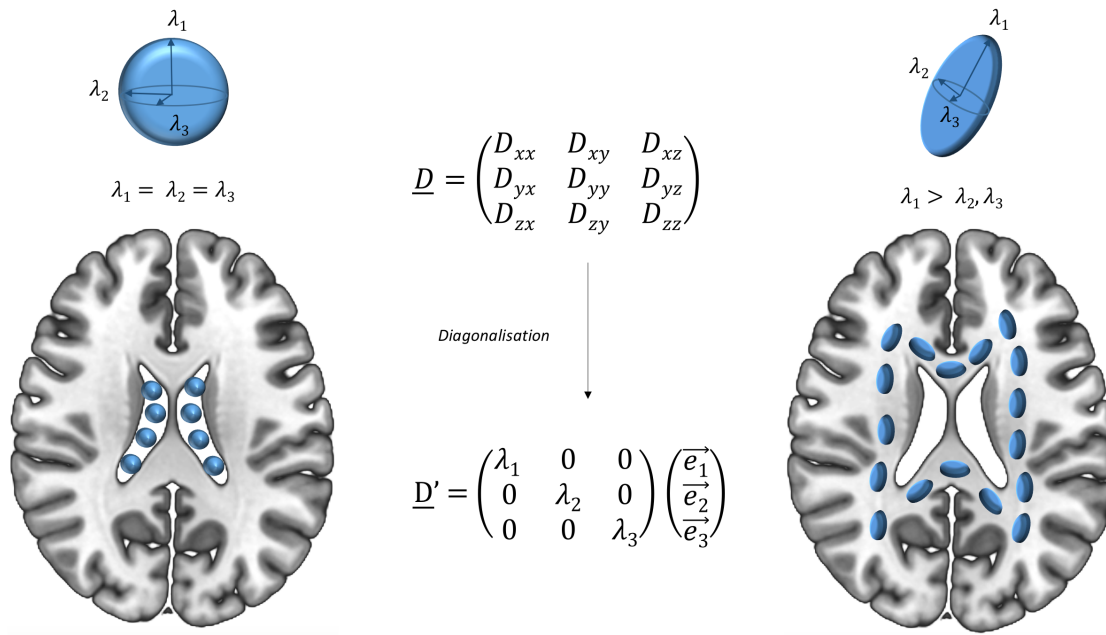


FIGURE 3.21 – **Diagonalisation du tenseur de diffusion, notions d'isotropie et d'anisotropie.**

Au centre, l'étape de diagonalisation du tenseur de diffusion permettant un changement de référentiel et l'obtention de 3 vecteurs ainsi que leurs 3 valeurs propres λ_1 , λ_2 et λ_3 . A gauche, dans un milieu isotrope comme le LCS contenu dans les ventricules, les trois valeurs propres sont égales et le voxel peut être représenté par une sphère.

A droite, à l'inverse dans un milieu anisotrope, contraint dans une direction, ici donné par les fibres, la valeur propre λ_1 est supérieure aux autres et le voxel est représenté par une ellipse.

- *Le coefficient apparent de diffusion* ou *diffusivité moyenne* exprimé en mm^2/sec : il correspond à l'amplitude de la moyenne des mouvements de l'eau par voxel. Il est calculé par la moyenne des 3 valeurs propres.
- *La fraction d'anisotropie (FA)* : C'est le paramètre le plus utilisé en routine clinique. Il caractérise le degré d'unidirectionalité des mouvements de l'eau ou autrement dit le manque d'uniformité des mouvements de diffusion dans les différentes directions de l'espace. Les valeurs vont de 0 à 1 et sont sans dimension. Une valeur tendant vers 0 correspond à un milieu isotrope dans lequel la diffusion n'est pas contrainte dans une direction : c'est le cas d'un verre d'eau, ou des ventricules remplis de liquide cérebrospinal. Une valeur tendant vers 1 correspond au contraire à une direction unique des mouvements de l'eau et donc à un milieu anisotrope : cela n'existe pas dans nos organismes. Au sein du corps calleux, la FA peut atteindre 0, 85 ou plus. La FA aura donc tendance à être élevée au sein de la substance blanche et une baisse de la FA signifiera souvent une perte d'intégrité des fibres sous réserve que l'on ne soit pas en présence d'une zone de croisement de fibres. La FA est représentée sous forme d'une carte paramétrique au sein de laquelle les voxels anisotropes seront affichés en hypersignal (FA haute) et les voxels isotropes en hyposignal (FA basse).
- *La diffusivité axiale* exprimée en mm^2/sec : elle correspond à la valeur propre λ_1 la plus élevée, et donc à la direction principale de l'ellipsoïde. C'est la diffusivité que l'on observe le long des fibres blanches. Son altération pourrait traduire une atteinte axonale (PIERPAOLI et collab. [2001]).
- *La diffusivité radiale* en mm^2/sec : elle correspond à la moyenne des valeurs propres

orthogonales (λ_2 et λ_3) à la direction principale. Une augmentation de la diffusivité radiale pourrait traduire une atteinte de la gaine de myéline (SONG et collab. [2002]).

3.5 Références

- AMARO, E. et G. J. BARKER. 2006, «Study design in fMRI : basic principles», *Brain Cogn*, vol. 60, n° 3, p. 220–232. [54](#), [56](#)
- AZEEZ, A. K. et B. B. BISWAL. 2017, «A Review of Resting-State Analysis Methods», *Neuroimaging Clin. N. Am.*, vol. 27, n° 4, p. 581–592. [65](#), [66](#), [67](#)
- BAILLET, S. 2017, «Magnetoencephalography for brain electrophysiology and imaging», *Nat. Neurosci.*, vol. 20, n° 3, p. 327–339. [70](#)
- BARKHOF, F., S. HALLER et S. A. ROMBOUTS. 2014, «Resting-state functional MR imaging : a new window to the brain», *Radiology*, vol. 272, n° 1, p. 29–49. [62](#), [63](#), [68](#), [69](#)
- BASSETT, D. S. et E. T. BULLMORE. 2017, «Small-World Brain Networks Revisited», *Neuroscientist*, vol. 23, n° 5, p. 499–516. [44](#)
- BETZEL, R. F., L. BYRGE, Y. HE, J. GONI, X. N. ZUO et O. SPORNS. 2014, «Changes in structural and functional connectivity among resting-state networks across the human lifespan», *Neuroimage*, vol. 102 Pt 2, p. 345–357. [46](#)
- BISWAL, B., A. G. HUDEZ, F. Z. YETKIN, V. M. HAUGHTON et J. S. HYDE. 1997a, «Hypercapnia reversibly suppresses low-frequency fluctuations in the human motor cortex during rest using echo-planar MRI», *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, vol. 17, n° 3, p. 301–308. [61](#)
- BISWAL, B., F. Z. YETKIN, V. M. HAUGHTON et J. S. HYDE. 1995, «Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI», *Magn Reson Med*, vol. 34, n° 4, p. 537–541. [60](#), [62](#)
- BISWAL, B. B., J. VAN KYLEN et J. S. HYDE. 1997b, «Simultaneous assessment of flow and BOLD signals in resting-state functional connectivity maps», *NMR Biomed*, vol. 10, n° 4-5, p. 165–170. [61](#)
- BUCKNER, R. L., J. SEPULCRE, T. TALUKDAR, F. M. KRIENEN, H. LIU, T. HEDDEN, J. R. ANDREWS-HANNA, R. A. SPERLING et K. A. JOHNSON. 2009, «Cortical hubs revealed by intrinsic functional connectivity : mapping, assessment of stability, and relation to Alzheimer's disease», *J. Neurosci.*, vol. 29, n° 6, p. 1860–1873. [69](#)
- BUCKNER, R. L., A. Z. SNYDER, B. J. SHANNON, G. LAROSSA, R. SACHS, A. F. FOTENOS, Y. I. SHELINE, W. E. KLUNK, C. A. MATHIS, J. C. MORRIS et M. A. MINTUN. 2005, «Molecular, structural, and functional characterization of Alzheimer's disease : evidence for a relationship between default activity, amyloid, and memory», *J. Neurosci.*, vol. 25, n° 34, p. 7709–7717. [69](#)
- BULLMORE, E. et O. SPORNS. 2009, «Complex brain networks : graph theoretical analysis of structural and functional systems», *Nat. Rev. Neurosci.*, vol. 10, n° 3, p. 186–198. [43](#), [44](#)

- BULLMORE, E. et O. SPORNS. 2012, «The economy of brain network organization», *Nat. Rev. Neurosci.*, vol. 13, n° 5, p. 336–349. [43](#), [45](#)
- BUXTON, R. B. 2012, «Dynamic models of BOLD contrast», *Neuroimage*, vol. 62, n° 2, p. 953–961. [53](#)
- CANTIN, S., D. DORMONT et S. LEHÉRICY. 2014, «Imagerie par résonance magnétique fonctionnelle cérébrale : bases physiologiques, techniques, méthodologiques et applications cliniques», *EMC - Radiologie et imagerie médicale - musculosquelettique - neurologique - maxillofaciale*, vol. 9, n° 4, p. 1–21. [49](#), [54](#), [57](#), [59](#)
- CHEN, J. E. et G. H. GLOVER. 2015, «Functional Magnetic Resonance Imaging Methods», *Neuropsychol Rev*, vol. 25, n° 3, p. 289–313. [52](#)
- CHOUDHRI, A. F., E. M. CHIN, A. M. BLITZ et D. GANDHI. 2014, «Diffusion tensor imaging of cerebral white matter : technique, anatomy, and pathologic patterns», *Radiol. Clin. North Am.*, vol. 52, n° 2, p. 413–425. [73](#)
- CICCARELLI, O., M. CATANI, H. JOHANSEN-BERG, C. CLARK et A. THOMPSON. 2008, «Diffusion-based tractography in neurological disorders : concepts, applications, and future developments», *Lancet Neurol*, vol. 7, n° 8, p. 715–727. [73](#)
- CIOLI, C., H. ABDI, D. BEATON, Y. BURNOD et S. MESMOUDI. 2014, «Differences in human cortical gene expression match the temporal properties of large-scale functional networks», *PLoS ONE*, vol. 9, n° 12, p. e115913. [62](#)
- COCHEREAU, J., J. DEVERDUN, G. HERBET, C. CHARROUD, A. BOYER, S. MORITZ-GASSER, E. LE BARS, F. MOLINO, A. BONAFE, N. MENJOT DE CHAMPFLEUR et H. DUFFAU. 2016a, «Comparison between resting state fMRI networks and responsive cortical stimulations in glioma patients», *Hum Brain Mapp*, vol. 37, n° 11, p. 3721–3732. [61](#), [68](#)
- COCHEREAU, J., G. HERBET, V. RIGAU et H. DUFFAU. 2016b, «Acute progression of untreated incidental WHO Grade II glioma to glioblastoma in an asymptomatic patient», *J. Neurosurg.*, vol. 124, n° 1, p. 141–145. [39](#)
- CORDES, D., V. HAUGHTON, J. D. CAREW, K. ARFANAKIS et K. MARAVILLA. 2002, «Hierarchical clustering to measure connectivity in fMRI resting-state data», *Magn Reson Imaging*, vol. 20, n° 4, p. 305–317. [60](#)
- CORDES, D., V. M. HAUGHTON, K. ARFANAKIS, J. D. CAREW, P. A. TURSKI, C. H. MORITZ, M. A. QUIGLEY et M. E. MEYERAND. 2001, «Frequencies contributing to functional connectivity in the cerebral cortex in "resting-state" data», *AJNR Am J Neuroradiol*, vol. 22, n° 7, p. 1326–1333. [60](#)
- DAMOISEAUX, J. S., S. A. ROMBOUTS, F. BARKHOF, P. SCHELTENS, C. J. STAM, S. M. SMITH et C. F. BECKMANN. 2006, «Consistent resting-state networks across healthy subjects», *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, vol. 103, n° 37, p. 13 848–13 853. [61](#)
- DANCHAIVIJITR, N., A. D. WALDMAN, D. J. TOZER, C. E. BENTON, G. BRASIL CASEIRAS, P. S. TOFTS, J. H. REES et H. R. JAGER. 2008, «Low-grade gliomas : do changes in rCBV measurements at longitudinal perfusion-weighted MR imaging predict malignant transformation?», *Radiology*, vol. 247, n° 1, p. 170–178. [40](#)

- ESPOSITO, F., A. TESSITORE, A. GIORDANO, R. DE MICCO, A. PACCONE, R. CONFORTI, G. PIGNATARO, L. ANNUNZIATO et G. TEDESCHI. 2013, «Rhythm-specific modulation of the sensorimotor network in drug-naïve patients with Parkinson's disease by levodopa», *Brain*, vol. 136, n° Pt 3, p. 710–725. [69](#)
- FEYISSA, A. M. et W. O. TATUM. 2019, «Adult EEG», *Handb Clin Neurol*, vol. 160, p. 103–124. [70](#)
- FINN, E. S., X. SHEN, D. SCHEINOST, M. D. ROSENBERG, J. HUANG, M. M. CHUN, X. PAPADEMETRIS et R. T. CONSTABLE. 2015, «Functional connectome fingerprinting : identifying individuals using patterns of brain connectivity», *Nat. Neurosci.*, vol. 18, n° 11, p. 1664–1671. [62](#), [67](#)
- FOX, M. D., M. CORBETTA, A. Z. SNYDER, J. L. VINCENT et M. E. RAICHLE. 2006, «Spontaneous neuronal activity distinguishes human dorsal and ventral attention systems», *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, vol. 103, n° 26, p. 10 046–10 051. [64](#)
- FREYSCHLAG, C. F., S. M. KRIEG, J. KERSCHBAUMER, D. PINGGERA, M. T. FORSTER, D. CORDIER, M. ROSSI, G. MICELI, A. ROUX, A. REYES, S. SARUBBO, A. SMITS, J. SIERPOWSKA, P. A. ROBE, G. J. RUTTEN, T. SANTARIUS, T. MATYS, M. ZANELLO, F. ALMAIRAC, L. MONDOT, A. S. JAKOLA, M. ZETTERLING, A. ROFES, G. VON CAMPE, R. GUILLEVIN, D. BAGATTO, V. LUBRANO, M. RAPP, J. GOODDEN, P. C. DE WITT HAMER, J. PALLUD, L. BELLO, C. THOME, H. DUFFAU et E. MANDONNET. 2018, «Imaging practice in low-grade gliomas among European specialized centers and proposal for a minimum core of imaging», *J. Neurooncol.*, vol. 139, n° 3, p. 699–711. [39](#), [41](#)
- FRISTON, K. J. 2011, «Functional and effective connectivity : a review», *Brain Connect*, vol. 1, n° 1, p. 13–36. [42](#), [45](#), [46](#)
- GALLO, A., F. ESPOSITO, R. SACCO, R. DOCIMO, A. BISECCO, M. DELLA CORTE, A. D'AMBROSIO, D. CORBO, N. ROSA, M. LANZA, S. CIRILLO, S. BONAVITA et G. TEDESCHI. 2012, «Visual resting-state network in relapsing-remitting MS with and without previous optic neuritis», *Neurology*, vol. 79, n° 14, p. 1458–1465. [69](#)
- GAUTHIER, C. J. et A. P. FAN. 2019, «BOLD signal physiology : Models and applications», *Neuroimage*, vol. 187, p. 116–127. [52](#)
- GLOVER, G. H. 2011, «Overview of functional magnetic resonance imaging», *Neurosurg. Clin. N. Am.*, vol. 22, n° 2, p. 133–139. [52](#)
- GOLLAND, Y., P. GOLLAND, S. BENTIN et R. MALACH. 2008, «Data-driven clustering reveals a fundamental subdivision of the human cortex into two global systems», *Neuropsychologia*, vol. 46, n° 2, p. 540–553. [62](#)
- GRAND, S., F. TAHON, I. TROPES, A. ATTYE et A. KRAINIK. 2014, «Technique d'imagerie de perfusion encéphalique chez l'adulte - principales applications cliniques», *EMC - Radiologie et imagerie médicale - musculosquelettique - neurologique - maxillofaciale*, vol. 9, n° 2, p. 1–22. [70](#), [71](#)
- GREICIUS, M. D., B. H. FLORES, V. MENON, G. H. GLOVER, H. B. SOLVASON, H. KENNA, A. L. REISS et A. F. SCHATZBERG. 2007, «Resting-state functional connectivity in major depression : abnormally increased contributions from subgenual cingulate cortex and thalamus», *Biol. Psychiatry*, vol. 62, n° 5, p. 429–437. [69](#)

- GREICIUS, M. D., G. SRIVASTAVA, A. L. REISS et V. MENON. 2004, «Default-mode network activity distinguishes Alzheimer's disease from healthy aging : evidence from functional MRI», *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, vol. 101, n° 13, p. 4637–4642. [68](#)
- GUILLEVIN, R., C. MENUUEL, H. DUFFAU, M. KUJAS, L. CAPELLE, A. AUBERT, S. TAILLIBERT, A. IDBAIH, J. PALLUD, G. DEMARCO, R. COSTALAT, K. HOANG-XUAN, J. CHIRAS et J. N. VALLEE. 2008, «Proton magnetic resonance spectroscopy predicts proliferative activity in diffuse low-grade gliomas», *J. Neurooncol.*, vol. 87, n° 2, p. 181–187. [40](#)
- HACKER, C. D., J. S. PERLMUTTER, S. R. CRISWELL, B. M. ANCES et A. Z. SNYDER. 2012, «Resting state functional connectivity of the striatum in Parkinson's disease», *Brain*, vol. 135, n° Pt 12, p. 3699–3711. [69](#)
- HAGMANN, P., L. JONASSON, P. MAEDER, J. P. THIRAN, V. J. WEDEEN et R. MEULI. 2006, «Understanding diffusion MR imaging techniques : from scalar diffusion-weighted imaging to diffusion tensor imaging and beyond», *Radiographics*, vol. 26 Suppl 1, p. S205–223. [73](#)
- HAMPSON, M., F. TOKOGLU, Z. SUN, R. J. SCHAFER, P. SKUDLARSKI, J. C. GORE et R. T. CONSTABLE. 2006, «Connectivity-behavior analysis reveals that functional connectivity between left BA39 and Broca's area varies with reading ability», *Neuroimage*, vol. 31, n° 2, p. 513–519. [68](#)
- HELMICH, R. C., L. C. DERIKX, M. BAKKER, R. SCHEERINGA, B. R. BLOEM et I. TONI. 2010, «Spatial remapping of cortico-striatal connectivity in Parkinson's disease», *Cereb. Cortex*, vol. 20, n° 5, p. 1175–1186. [69](#)
- HERMES, D., M. NGUYEN et J. WINAWER. 2017, «Neuronal synchrony and the relation between the blood-oxygen-level dependent response and the local field potential», *PLoS Biol.*, vol. 15, n° 7, p. e2001461. [54](#)
- VAN DEN HEUVEL, M. P. et H. E. HULSHOFF POL. 2010, «Exploring the brain network : a review on resting-state fMRI functional connectivity», *Eur Neuropsychopharmacol*, vol. 20, n° 8, p. 519–534. [66](#)
- VAN DEN HEUVEL, M. P. et O. SPORNS. 2011, «Rich-club organization of the human connectome», *J. Neurosci.*, vol. 31, n° 44, p. 15775–15786. [45](#)
- HILLMAN, E. M. 2014, «Coupling mechanism and significance of the BOLD signal : a status report», *Annu. Rev. Neurosci.*, vol. 37, p. 161–181. [52](#)
- HLAIHEL, C., L. GUILLOTON, J. GUYOTAT, N. STREICHENBERGER, J. HONNORAT et F. COTTON. 2010, «Predictive value of multimodality MRI using conventional, perfusion, and spectroscopy MR in anaplastic transformation of low-grade oligodendrogliomas», *J. Neurooncol.*, vol. 97, n° 1, p. 73–80. [40](#)
- HUDETZ, A. G., B. B. BISWAL, H. SHEN, K. K. LAUER et J. P. KAMPINE. 1998, «Spontaneous fluctuations in cerebral oxygen supply. An introduction», *Adv. Exp. Med. Biol.*, vol. 454, p. 551–559. [60](#)
- HUETTEL, S. A. 2012, «Event-related fMRI in cognition», *Neuroimage*, vol. 62, n° 2, p. 1152–1156. [55](#)

- JIRSA, V. K. et A. R. MCINTOSH. 2007, *Handbook of brain connectivity*, vol. 321, Springer. [42](#), [46](#)
- KOKKONEN, S. M., J. NIKKINEN, J. REMES, J. KANTOLA, T. STARCK, M. HAAPEA, J. TUOMINEN, O. TERVONEN et V. KIVINIEMI. 2009, «Preoperative localization of the sensorimotor area using independent component analysis of resting-state fMRI», *Magn Reson Imaging*, vol. 27, n° 6, p. 733–740. [68](#)
- KRAINIK, A. 2011, «Functional mri», dans *Brain Mapping*, Springer, p. 45–59. [54](#), [56](#), [57](#)
- LAW, M., R. J. YOUNG, J. S. BABB, N. PECCERELLI, S. CHHEANG, M. L. GRUBER, D. C. MILLER, J. G. GOLFINOS, D. ZAGZAG et G. JOHNSON. 2008, «Gliomas : predicting time to progression or survival with cerebral blood volume measurements at dynamic susceptibility-weighted contrast-enhanced perfusion MR imaging», *Radiology*, vol. 247, n° 2, p. 490–498. [40](#)
- LEE, M. H., C. D. SMYSER et J. S. SHIMONY. 2013, «Resting-state fMRI : a review of methods and clinical applications», *AJNR Am J Neuroradiol*, vol. 34, n° 10, p. 1866–1872. [62](#), [64](#), [65](#), [66](#), [67](#)
- LOGOTHETIS, N. K. 2002, «The neural basis of the blood-oxygen-level-dependent functional magnetic resonance imaging signal», *Philos. Trans. R. Soc. Lond., B, Biol. Sci.*, vol. 357, n° 1424, p. 1003–1037. [54](#)
- LOGOTHETIS, N. K. et B. A. WANDELL. 2004, «Interpreting the BOLD signal», *Annu. Rev. Physiol.*, vol. 66, p. 735–769. [53](#)
- LOK, J., P. GUPTA, S. GUO, W. J. KIM, M. J. WHALEN, K. VAN LEYEN et E. H. LO. 2007, «Cell-cell signaling in the neurovascular unit», *Neurochem. Res.*, vol. 32, n° 12, p. 2032–2045. [51](#)
- LOWE, M. J., B. J. MOCK et J. A. SORENSON. 1998, «Functional connectivity in single and multislice echoplanar imaging using resting-state fluctuations», *Neuroimage*, vol. 7, n° 2, p. 119–132. [61](#)
- LV, H., Z. WANG, E. TONG, L. M. WILLIAMS, G. ZAHARCHUK, M. ZEINEH, A. N. GOLDSTEIN-PIEKARSKI, T. M. BALL, C. LIAO et M. WINTERMARK. 2018, «Resting-State Functional MRI : Everything That Nonexperts Have Always Wanted to Know», *AJNR Am J Neuroradiol*, vol. 39, n° 8, p. 1390–1399. [65](#), [66](#), [67](#)
- MALHERBE, C., A. MESSE, E. BARDINET, M. PELEGRINI-ISSAC, V. PERLBARG, G. MARRELEC, Y. WORBE, J. YELNIK, S. LEHERICY et H. BENALI. 2014, «Combining spatial independent component analysis with regression to identify the subcortical components of resting-state FMRI functional networks», *Brain Connect*, vol. 4, n° 3, p. 181–192. [62](#)
- MANDONNET, E., J. Y. DELATTRE, M. L. TANGUY, K. R. SWANSON, A. F. CARPENTIER, H. DUFFAU, P. CORNU, R. VAN EFFENTERRE, E. C. ALVORD et L. CAPELLE. 2003, «Continuous growth of mean tumor diameter in a subset of grade II gliomas», *Ann. Neurol.*, vol. 53, n° 4, p. 524–528. [39](#)
- MESMOUDI, S., V. PERLBARG, D. RUDRAUF, A. MESSE, B. PINSARD, D. HASBOUN, C. CIOLI, G. MARRELEC, R. TORO, H. BENALI et Y. BURNOD. 2013, «Resting state networks' corticotomy : the dual intertwined rings architecture», *PLoS ONE*, vol. 8, n° 7, p. e67444. [62](#)

- OGAWA, S., T. M. LEE, A. R. KAY et D. W. TANK. 1990, «Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation», *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, vol. 87, n° 24, p. 9868–9872. [iii](#), [48](#), [49](#)
- OGAWA, S., D. W. TANK, R. MENON, J. M. ELLERMANN, S. G. KIM, H. MERKLE et K. UGUR-BIL. 1992, «Intrinsic signal changes accompanying sensory stimulation : functional brain mapping with magnetic resonance imaging», *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, vol. 89, n° 13, p. 5951–5955. [iii](#), [49](#), [50](#)
- PALLUD, J., L. CAPELLE, L. TAILLANDIER, D. FONTAINE, E. MANDONNET, R. GUILLEVIN, L. BAUCHET, P. PERUZZI, F. LAIGLE-DONADEY, M. KUJAS, J. GUYOTAT, M. H. BARON, K. MOKHTARI et H. DUFFAU. 2009a, «Prognostic significance of imaging contrast enhancement for WHO grade II gliomas», *Neuro-oncology*, vol. 11, n° 2, p. 176–182. [40](#)
- PALLUD, J., H. DUFFAU, R. A. RAZAK, P. BARBARINO-MONNIER, L. CAPELLE, D. FONTAINE, M. FRENAY, F. GUILLET-MAY, E. MANDONNET et L. TAILLANDIER. 2009b, «Influence of pregnancy in the behavior of diffuse gliomas : clinical cases of a French glioma study group», *J. Neurol.*, vol. 256, n° 12, p. 2014–2020. [42](#)
- PALLUD, J., E. MANDONNET, H. DUFFAU, M. KUJAS, R. GUILLEVIN, D. GALANAUD, L. TAILLANDIER et L. CAPELLE. 2006, «Prognostic value of initial magnetic resonance imaging growth rates for World Health Organization grade II gliomas», *Ann. Neurol.*, vol. 60, n° 3, p. 380–383. [39](#)
- PALLUD, J., P. VARLET, B. DEVAUX, S. GEHA, M. BADOUAL, C. DEROUCLERS, P. PAGE, E. DEZAMIS, C. DAUMAS-DUPORE et F. X. ROUX. 2010, «Diffuse low-grade oligodendrogliomas extend beyond MRI-defined abnormalities», *Neurology*, vol. 74, n° 21, p. 1724–1731. [39](#)
- PARK, H. J. et K. FRISTON. 2013, «Structural and functional brain networks : from connections to cognition», *Science*, vol. 342, n° 6158, p. 1238–1241. [43](#), [44](#), [46](#)
- PAULING, L. et C. D. CORYELL. 1936, «The Magnetic Properties and Structure of Hemoglobin, Oxyhemoglobin and Carbonmonoxyhemoglobin», *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, vol. 22, n° 4, p. 210–216. [49](#)
- PEZAWAS, L., A. MEYER-LINDENBERG, E. M. DRABANT, B. A. VERCHINSKI, K. E. MUNOZ, B. S. KOLACHANA, M. F. EGAN, V. S. MATTAY, A. R. HARIRI et D. R. WEINBERGER. 2005, «5-HTTLPR polymorphism impacts human cingulate-amygdala interactions : a genetic susceptibility mechanism for depression», *Nat. Neurosci.*, vol. 8, n° 6, p. 828–834. [68](#)
- PIERPAOLI, C., A. BARNETT, S. PAJEVIC, R. CHEN, L. R. PENIX, A. VIRTA et P. BASSER. 2001, «Water diffusion changes in Wallerian degeneration and their dependence on white matter architecture», *Neuroimage*, vol. 13, n° 6 Pt 1, p. 1174–1185. [74](#)
- POULOS, T. L. 2014, «Heme enzyme structure and function», *Chem. Rev.*, vol. 114, n° 7, p. 3919–3962. [51](#)
- PRICE, C. J., C. J. MOORE et K. J. FRISTON. 1997, «Subtractions, conjunctions, and interactions in experimental design of activation studies», *Hum Brain Mapp*, vol. 5, n° 4, p. 264–272. [57](#)
- RAICHEL, M. E. 2015, «The brain's default mode network», *Annu. Rev. Neurosci.*, vol. 38, p. 433–447. [63](#)

- RAICHLE, M. E., A. M. MACLEOD, A. Z. SNYDER, W. J. POWERS, D. A. GUSNARD et G. L. SHULMAN. 2001, «A default mode of brain function», *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, vol. 98, n° 2, p. 676–682. [62](#)
- REES, J., H. WATT, H. R. JAGER, C. BENTON, D. TOZER, P. TOFTS et A. WALDMAN. 2009, «Volumes and growth rates of untreated adult low-grade gliomas indicate risk of early malignant transformation», *Eur J Radiol*, vol. 72, n° 1, p. 54–64. [39](#)
- ROCCA, M. A., P. VALSASINA, M. ABSINTA, G. RICCITELLI, M. E. RODEGHER, P. MISCI, P. ROSSI, A. FALINI, G. COMI et M. FILIPPI. 2010, «Default-mode network dysfunction and cognitive impairment in progressive MS», *Neurology*, vol. 74, n° 16, p. 1252–1259. [69](#)
- ROOSEDAAL, S. D., M. M. SCHOONHEIM, H. E. HULST, E. J. SANZ-ARIGITA, S. M. SMITH, J. J. GEURTS et F. BARKHOF. 2010, «Resting state networks change in clinically isolated syndrome», *Brain*, vol. 133, n° Pt 6, p. 1612–1621. [69](#)
- ROSAZZA, C., D. AQUINO, L. D'INCERTI, R. CORDELLA, A. ANDRONACHE, D. ZACA, M. G. BRUZZONE, G. TRINGALI et L. MINATI. 2014, «Preoperative mapping of the sensorimotor cortex : comparative assessment of task-based and resting-state FMRI», *PLoS ONE*, vol. 9, n° 6, p. e98 860. [68](#)
- ROSENBERG, M. D., E. S. FINN, D. SCHEINOST, X. PAPADEMETRIS, X. SHEN, R. T. CONSTABLE et M. M. CHUN. 2016, «A neuromarker of sustained attention from whole-brain functional connectivity», *Nat. Neurosci.*, vol. 19, n° 1, p. 165–171. [68](#)
- SALVADOR, R., J. SUCKLING, M. R. COLEMAN, J. D. PICKARD, D. MENON et E. BULLMORE. 2005, «Neurophysiological architecture of functional magnetic resonance images of human brain», *Cereb. Cortex*, vol. 15, n° 9, p. 1332–1342. [44](#)
- SCHALLER, B., L. XIN, K. O'BRIEN, A. W. MAGILL et R. GRUETTER. 2014, «Are glutamate and lactate increases ubiquitous to physiological activation? A (1)H functional MR spectroscopy study during motor activation in human brain at 7Tesla», *Neuroimage*, vol. 93 Pt 1, p. 138–145. [49](#)
- SCHNEIDER, F. C., M. PAILLER, I. FAILLENOT, F. VASSAL, J. GUYOTAT, F. G. BARRAL et C. BOUTET. 2016, «Presurgical Assessment of the Sensorimotor Cortex Using Resting-State fMRI», *AJNR Am J Neuroradiol*, vol. 37, n° 1, p. 101–107. [64](#), [68](#)
- SCHOONHEIM, M. M., H. E. HULST, D. LANDI, O. CICCARELLI, S. D. ROOSEDAAL, E. J. SANZ-ARIGITA, H. VRENKEN, C. H. POLMAN, C. J. STAM, F. BARKHOF et J. J. GEURTS. 2012, «Gender-related differences in functional connectivity in multiple sclerosis», *Mult. Scler.*, vol. 18, n° 2, p. 164–173. [69](#)
- SEELEY, W. W., V. MENON, A. F. SCHATZBERG, J. KELLER, G. H. GLOVER, H. KENNA, A. L. REISS et M. D. GREICIUS. 2007, «Dissociable intrinsic connectivity networks for salience processing and executive control», *J. Neurosci.*, vol. 27, n° 9, p. 2349–2356. [64](#)
- SONG, S. K., S. W. SUN, M. J. RAMSBOTTOM, C. CHANG, J. RUSSELL et A. H. CROSS. 2002, «Dysmyelination revealed through MRI as increased radial (but unchanged axial) diffusion of water», *Neuroimage*, vol. 17, n° 3, p. 1429–1436. [75](#)
- SPORNS, O. 2013, «Network attributes for segregation and integration in the human brain», *Curr. Opin. Neurobiol.*, vol. 23, n° 2, p. 162–171. [42](#), [44](#)

- SZEWCZYK-KROLIKOWSKI, K., R. A. MENKE, M. ROLINSKI, E. DUFF, G. SALIMI-KHORSHIDI, N. FILIPPINI, G. ZAMBONI, M. T. HU et C. E. MACKAY. 2014, «Functional connectivity in the basal ganglia network differentiates PD patients from controls», *Neurology*, vol. 83, n° 3, p. 208–214. [69](#)
- TISSERAND, M., C. MALHERBE, C. MELLERIO, M. EDJLALI, O. NAGGARA, J. MEDER et C. OPPENHEIM. 2014, «Imagerie par résonance magnétique de diffusion de l'encéphale chez l'adulte : technique, résultats normaux et pathologiques», *EMC - Radiologie et imagerie médicale - musculosquelettique - neurologique - maxillofaciale*, vol. 9, n° 4, p. 1–20. [73](#)
- TOMASI, D. et N. D. VOLKOW. 2012, «Resting functional connectivity of language networks : characterization and reproducibility», *Mol. Psychiatry*, vol. 17, n° 8, p. 841–854. [63](#)
- TWAIT, E., R. FARAH et T. HOROWITZ-KRAUS. 2018, «Decreased functional connectivity of the salience network during narrative comprehension in children with reading difficulties : An fMRI study», *Neuroimage Clin*, vol. 20, p. 987–992. [64](#)
- VARGAS, C., C. LOPEZ-JARAMILLO et E. VIETA. 2013, «A systematic literature review of resting state network–functional MRI in bipolar disorder», *J Affect Disord*, vol. 150, n° 3, p. 727–735. [69](#)
- VINCENT, J. L., G. H. PATEL, M. D. FOX, A. Z. SNYDER, J. T. BAKER, D. C. VAN ESSEN, J. M. ZEMPEL, L. H. SNYDER, M. CORBETTA et M. E. RAICHLE. 2007, «Intrinsic functional architecture in the anaesthetized monkey brain», *Nature*, vol. 447, n° 7140, p. 83–86. [61](#)
- WATABE, T. et J. HATAZAWA. 2019, «Evaluation of Functional Connectivity in the Brain Using Positron Emission Tomography : A Mini-Review», *Front Neurosci*, vol. 13, p. 775. [70](#)
- WHITFIELD-GABRIELI, S., H. W. THERMENOS, S. MILANOVIC, M. T. TSUANG, S. V. FARRAONE, R. W. MCCARLEY, M. E. SHENTON, A. I. GREEN, A. NIETO-CASTANON, P. LAVIOLETTE, J. WOJCIK, J. D. GABRIELI et L. J. SEIDMAN. 2009, «Hyperactivity and hyperconnectivity of the default network in schizophrenia and in first-degree relatives of persons with schizophrenia», *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, vol. 106, n° 4, p. 1279–1284. [69](#)
- WILLATS, L. et F. CALAMANTE. 2013, «The 39 steps : evading error and deciphering the secrets for accurate dynamic susceptibility contrast MRI», *NMR Biomed*, vol. 26, n° 8, p. 913–931. [70](#), [71](#)
- WU, C. C., R. JAIN, A. RADMANESH, L. M. POISSON, W. Y. GUO, D. ZAGZAG, M. SNUDERL, D. G. PLACANTONAKIS, J. GOLFINOS et A. S. CHI. 2018, «Predicting Genotype and Survival in Glioma Using Standard Clinical MR Imaging Apparent Diffusion Coefficient Images : A Pilot Study from The Cancer Genome Atlas», *AJNR Am J Neuroradiol*, vol. 39, n° 10, p. 1814–1820. [40](#)
- ZHANG, D., J. M. JOHNSTON, M. D. FOX, E. C. LEUTHARDT, R. L. GRUBB, M. R. CHICOINE, M. D. SMYTH, A. Z. SNYDER, M. E. RAICHLE et J. S. SHIMONY. 2009, «Preoperative sensorimotor mapping in brain tumor patients using spontaneous fluctuations in neuronal activity imaged with functional magnetic resonance imaging : initial experience», *Neurosurgery*, vol. 65, n° 6 Suppl, p. 226–236. [68](#)

ZHOU, J., M. D. GREICIUS, E. D. GENNATAS, M. E. GROWDON, J. Y. JANG, G. D. RABINOVICI, J. H. KRAMER, M. WEINER, B. L. MILLER et W. W. SEELEY. 2010, «Divergent network connectivity changes in behavioural variant frontotemporal dementia and Alzheimer's disease», *Brain*, vol. 133, n° Pt 5, p. 1352–1367. [68](#)

DEL ZOPPO, G. J. 2010, «The neurovascular unit in the setting of stroke», *J. Intern. Med.*, vol. 267, n° 2, p. 156–171. [51](#)

Chapitre 4

L'homotopie fonctionnelle

Sommaire

4.1 Méthodes	84
4.1.1 Population	84
4.1.2 Acquisition IRM	85
4.1.3 Analyses de données	85
4.2 Une observation inattendue	87
4.3 Définition et principes de l'homotopie fonctionnelle	93
4.4 Les ruptures d'homotopie fonctionnelle en contexte pathologique	94
4.5 Les causes possibles d'une rupture d'homotopie fonctionnelle	96
4.6 Stratégies et approches expérimentales	97
4.7 Références	98

4.1 Méthodes

Nous décrivons ici les différentes étapes des méthodes nous ayant permis d'analyser les modifications péri-opératoires de connectivité fonctionnelle chez des patients porteurs de gliomes diffus de bas grade.

4.1.1 Population

82 patients porteurs de lésions gliales de bas grade ont été inclus dans notre étude. Ils ont été sélectionnés à partir d'une large base de données de patients porteurs de gliomes diffus de bas grade, enregistrés de façon prospective lorsqu'ils sont pris en charge dans notre centre.

Les critères d'inclusions étaient les suivants : 1) Résection de la lésion lors d'une chirurgie en condition éveillée 2) Anatomopathologie de la lésion disponible 3) Suivi IRM sur la même machine lors de chaque point temporel du suivi.

Les données cliniques péri-opératoires sont également collectées rétrospectivement à partir des comptes-rendus d'hospitalisation. Les déficits neurologiques étaient classés en aphasie, déficit sensori-moteur et cognitif. A noter que tous les déficits étaient post-opératoires et transitoires.

Tous les participants avaient donné leur consentement écrit avant l'inclusion.

Cette étude a été approuvée par le comité local d'étude et en adéquation avec la déclaration d'Helsinki.

4.1.2 Acquisition IRM

Les acquisitions IRM ont été réalisées avant la chirurgie (IRM-1), immédiatement après la chirurgie dans les 36h (IRM-2) et 3 mois après la chirurgie (IRM-3). Toutes les IRM étaient effectuées pour chaque patient sur la même machine au cours du suivi, soit un système IRM 3.0 Tesla (Skyra, Siemens, Erlangen, Allemagne), soit un système IRM 1.5 Tesla (Avanto, Siemens) et avec une antenne 32 canaux.

L'imagerie conventionnelle comprenait une séquence T1 et une séquence Flair. Une carte de champs était réalisée à l'aide d'une séquence imagerie écho de gradient - echoplanar (GE-EPI) (TE1/TE2 4.92/7.38 ms, TR 436 ms, taille du voxel $2.56 \times 2.56 \times 3 \text{ mm}^3$, angle de bascule 60° , 39 coupes).

Les séquences d'IRM fonctionnelle de repos étaient réalisées dans le plan axial avec les paramètres suivants :

- Pour l'IRM 3.0 T : 200 volumes, 39 coupes jointives, taille du voxel $2.39 \times 2.39 \times 3 \text{ mm}^3$, TR 2400 ms, TE 30 ms, angle de bascule de 90° , bande passante 1875 Hz/pixel, facteur d'accélération (PAT) 2, Temps d'acquisition de 8 minutes

- Pour l'IRM 1.5 T : 200 volumes, 28 coupes jointives, taille du voxel $3 \times 3 \times 5.5 \text{ mm}^3$, TR 2400 ms, TE 50 ms, angle de bascule de 90° , bande passante 2003 Hz/pixel, facteur d'accélération (PAT) 2, temps d'acquisition de 8 minutes

Il était demandé aux patients de rester allongé les yeux clos, de ne se concentrer ou de ne penser à rien en particulier.

4.1.3 Analyses de données

L'analyse des données d'IRM fonctionnelle de repos a été pratiquée sur l'ensemble des 82 patients. Pour commencer, les cinq premiers volumes de chaque acquisition fonctionnelle étaient écartées, pour s'assurer à la fois de la stabilisation du champ magnétique, et pour tenir compte du temps d'adaptation du patient à son environnement. Les données ont ensuite été pré-traitées avant de procéder à une exploration de la connectivité fonctionnelle à deux échelles différentes : entre régions d'intérêt (ROI) et de voxel à voxel.

Cette dernière a été adjointe pour confirmer les premiers résultats surprenants obtenus par l'analyse avec ROIs. Nous avons enfin confronté ces résultats aux caractéristiques cliniques et lésionnelles.

Prétraitement des données

Le prétraitement a été réalisé à l'aide du logiciel SPM¹ fonctionnant sur MATLAB (R2014a ; The Mathworks Inc.) selon 8 étapes :

- 1) Réorientation sur la commissure antérieure
- 2) Segmentation T1 (substance grise, substance blanche et LCR)
- 3) Slice-timing

1. SPM12 ; <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software>

- 4) Unwrapping / Déroulement de phase
- 5) Correction de mouvements
- 6) Coregistration à la séquence T1
- 7) Normalisation basée sur la séquence T1
- 8) Lissage (FWHM 6×6×6 mm)

Puisque les cavités de résection et les tumeurs peuvent mener à des artéfacts lors de la normalisation, nous avons appliqué une approche dite *DARTEL* sans masquage de la tumeur, basée sur des études précédentes sur le sujet ([RIPOLLÉS et collab. \[2012\]](#)). De plus chaque image normalisée était vérifiée pour exclure de potentiels déformations excessives.

Analyse des données fonctionnelles

L'analyse de connectivité fonctionnelle ROI à ROI a été pratiquée en utilisant le logiciel CONN v16.a² ([WHITFIELD-GABRIELI et NIETO-CASTANON \[2012\]](#)). Au préalable à l'aide de ce logiciel, les images étaient temporellement ajustées (detrending) pour corriger la dérive linéaire du signal puis filtrées par un filtre passe bande ([0.008 0.09]). Une approche par régression multivariée ROI à ROI a été effectuée. Le seuil statistique était défini à 0.05 avec correction du taux de fausses découvertes (false discovery rate (FDR)) en analysis-level, et analyse unilatérale. Lors de cette analyse l'ensemble des connectivités fonctionnelles ont été considérées (intra-hémisphériques, connectivités interhémisphériques hétérotopiques et homotopiques).

En se concentrant ensuite sur la connectivité interhémisphérique, une analyse fine de la connectivité voxel à voxel a été effectuée via une analyse de connectivité homotopique des voxels miroirs (voxel mirrored homotopic connectivity analysis (VMHC)). Cette méthode permet d'examiner la connectivité fonctionnelle homotopique en quantifiant la connectivité fonctionnelle entre un voxel et son voxel miroir, homologue dans l'hémisphère contralatéral ([ZUO et collab. \[2010\]](#)). Les images fonctionnelles pré-traitées ont été utilisées pour l'analyse de VMHC grâce au logiciel REST³ ([SONG et collab. \[2011\]](#)), incluant un filtre passe-bande [0.008 ; 0.09]. À noter que pour les analyses avec les logiciels CONN et REST à la fois les augmentations et les diminutions de connectivité entre les différents points temporels ont été testées.

Tumeurs et cavités de résection

Les tumeurs et cavités de résection ont été délimitées et leurs volumes calculés pour chaque patient et à chaque point temporel manuellement en utilisant le logiciel Mricron⁴. Les masques obtenus ont été normalisés dans l'espace *MNI* (Montreal Neurological Institute) à l'aide des paramètres dérivés de la normalisation T1.

Nous allons exposer dans la section suivante les résultats obtenus.

2. <https://www.nitrc.org/projects/conn>

3. <http://restfmri.net/forum/index.php>

4. <http://people.cas.sc.edu/rorden/mricron/>

4.2 Une observation inattendue

Avec comme objectif initial de la thèse d'observer et d'analyser les *fluctuations péri-opératoires de connectivité fonctionnelle*, en utilisant les données d'IRM de repos, nous avons dans un premier temps réalisé une *approche réseau par réseau*, à l'aide du logiciel CONN. Lors de ces premières analyses nous avons rapidement constaté la forte variation prédominante d'un certain type de connectivité, notamment au sein du réseaux visuel et moteur : la connectivité *entre régions miroirs* ou régions *homologues*. Cette connectivité est identifiée dans la littérature sous le nom d'*homotopie fonctionnelle*.

Notre travail s'est alors concentré sur l'exploration des variations de connectivité fonctionnelle en considérant globalement l'ensemble des régions cérébrales, et donc des réseaux, et les différents domaines spatiaux de connectivité (connectivités intrahémisphériques, connectivités interhémisphériques homotopiques et hétérotopiques). Cette exploration s'est faite toujours avec le logiciel CONN.

Pour rappel 82 patients étaient inclus dans cet étude : 60 patients sur la machine IRM à 3.0 Tesla et 22 sur la machine à 1.5 Tesla. Tous ces patients étaient porteurs de lésions gliales de bas grades prouvées histologiquement, avaient été opérés en chirurgie éveillée et avaient bénéficié d'un suivi IRM comprenant :

1. une IRM pré-opératoire (IRM 1),
2. une IRM post-opératoire immédiate dans les 36h après la chirurgie (IRM 2),
3. une IRM de suivi à 3 mois (IRM 3).

Les caractéristiques des patients sont exposées dans le Tableau 4.1.

De façon surprenante nous avons observé une *baisse significative, importante et quasi-exclusive de l'homotopie fonctionnelle en post-opératoire immédiat*, baisse qui était globale et concernait l'ensemble des régions sus-tentorielles de l'encéphale. A 3 mois, nous avons mis en évidence une *récupération complète* de cette homotopie fonctionnelle, de sorte qu'aucune différence de connectivité fonctionnelle n'était observée entre le temps pré-opératoire et le suivi à 3 mois.

Les régions concernées par la baisse d'homotopie fonctionnelle au temps post-opératoire immédiat (IRM 2) étaient les suivantes : régions frontale, pariétale, occipitale, insulaire, cingulaire, les thalamus, les putamens et les noyaux caudés.

Les résultats des comparaisons de connectivité fonctionnelle entre IRM 1 et IRM 2, puis entre IRM 2 et IRM3, sont respectivement exposés en détail dans les tableaux 4.2 et 4.3. En comparant les données prises en post-opératoire immédiat et celles correspondant au suivi à 3 mois, on visualise la réaugmentation de l'homotopie fonctionnelle au sein de régions similaires, bien qu'en moins grand nombre (Figure 4.1, Tableau 4.3).

Il est à noter qu'*aucune différence* n'était mise en évidence entre les différents temps concernant la connectivité interhémisphérique entre régions hétérotopiques ou non miroirs.

Caractéristiques des Patients		Nombre	Moyenne (DS)
Tous les Patients		82	
Age			38.11 (8.71)
Champ	3.0 T	60	73.17%
	1.5 T	22	26.83%
Sexe	Homme	40	48.78%
	Femme	42	51.22%
Latéralité	Droitier	67	81.71%
	Gaucher	8	9.76%
	Ambidextre	7	8.54%
Coté de la tumeur	Hémisphère droit	29	35.37%
	Hémisphère gauche	53	64.63%
Localisation	Lobe frontal	30	36.59%
	Fronto-insulaire	7	8.54%
	Lobe temporal	10	12.2%
	Temporo-insulaire	6	7.32%
	Insula	5	6.1%
	Fronto-temporo-insulaire	19	23.17%
	Pariétal	5	6.1%
Anatomopathologie	Oligoastrocytome, Grade II	66	80.49%
	Oligoastrocytome, Grade III	2	2.44%
	Oligodendrogliome, Grade II	7	8.54%
	Oligodendrogliome, Grade III	3	3.66%
	Gliome diffus de bas grade	2	2.44%
	Gangliogliome, Grade I	2	2.44%
Volumes moyens			
IRM 1	Tumeur en pré-opératoire		52.26 (40.23)
IRM2	Cavité opératoire		38.14 (23.67)
	Reliquat tumoral		13.82 (15.44)
IRM 3	Cavité opératoire		33.11 (23.36)
	Reliquat tumoral		14.23 (15.92)
Déficits transitoires post-opératoires immédiats			
	Aphasie	33	40.24%
	Déficit sensorimoteur	11	13.41%
	Déficit cognitif	1	1.22%
	Pas de déficit	40	1.22%

TABLEAU 4.1 – Caractéristiques des patients. Noter que l'anatomopathologie est rapportée à la classification des tumeurs du système nerveux central WHO 2007 (Louis et collab. [2007]). Pour chaque patient une IRM était réalisée avant la chirurgie (IRM 1), immédiatement après la chirurgie (IRM 2), et trois mois après la chirurgie (IRM 3).

ROI	Coordonnées MNI	ROI	Coordonnées MNI	T	p-value
Angular_L	(-44 ; -61 ; 36)	Angular_R	(46 ; -60 ; 39)	4.57	<0.01
Angular_R	(46 ; -60 ; 39)	Angular_L	(-44 ; -61 ; 36)	3.96	0.04
Calcarine_R	(16 ; -73 ; 9)	Calcarine_L	(-7 ; -79 ; 6)	4.02	0.03
Caudate_L	(-11 ; 11 ; 9)	Caudate_R	(15 ; 12 ; 9)	4.59	0.01
Caudate_R	(15 ; 12 ; 9)	Caudate_L	(-11 ; 11 ; 9)	5.03	<0.01
Cingulum_Ant_L	(-4 ; 35 ; 14)	Cingulum_Ant_R	(8 ; 37 ; 16)	4.19	0.02
Cingulum_Ant_R	(8 ; 37 ; 16)	Cingulum_Ant_L	(-4 ; 35 ; 14)	4.04	0.03
Cingulum_Mid_L	(-5 ; -15 ; 42)	Cingulum_Mid_R	(8 ; -9 ; 40)	4.60	0.01
Cingulum_Mid_R	(8 ; -9 ; 40)	Cingulum_Mid_L	(-5 ; -15 ; 42)	4.60	0.01
Cingulum_Post_L	(-5 ; -43 ; 25)	Cingulum_Post_R	(7 ; -42 ; 22)	5.90	<0.01
Cingulum_Post_R	(7 ; -42 ; 22)	Cingulum_Post_L	(-5 ; -43 ; 25)	5.69	<0.01
Frontal_Inf_Tri_L	(-46 ; 30 ; 14)	Frontal_Inf_Tri_R	(50 ; 30 ; 14)	4.69	0.01
Frontal_Inf_Tri_R	(50 ; 30 ; 14)	Frontal_Inf_Tri_L	(-46 ; 30 ; 14)	3.84	<0.05
Frontal_Mid_L	(-33 ; 33 ; 35)	Frontal_Mid_R	(38 ; 33 ; 34)	4.65	0.01
Frontal_Mid_R	(38 ; 33 ; 34)	Frontal_Mid_L	(-33 ; 33 ; 35)	4.62	0.01
Frontal_Mid_Orb_R	(33 ; 53 ; -11)	Frontal_Sup_R	(22 ; 31 ; 44)	3.98	0.03
Frontal_Sup_R	(22 ; 31 ; 44)	Frontal_Mid_Orb_R	(33 ; 53 ; -11)	4.00	0.03
Frontal_Sup_Medial_L	(-5 ; 49 ; 31)	Frontal_Med_Orb_L	(-5 ; 54 ; -7)	4.11	0.03
Insula_L	(-35 ; 7 ; 3)	Insula_R	(39 ; 6 ; 2)	4.33	0.01
Insula_R	(39 ; 6 ; 2)	Insula_L	(-35 ; 7 ; 3)	4.41	0.01
Occipital_Mid_R	(37 ; -80 ; 19)	Occipital_Mid_L	(-32 ; -81 ; 16)	5.76	<0.01
Parietal_Inf_R	(46 ; -46 ; 50)	Parietal_Inf_L	(-43 ; 46 ; 47)	3.89	0.04
Postcentral_L	(-42 ; -23 ; 49)	Postcentral_R	(41 ; -25 ; 53)	8.17	<0.01
Postcentral_R	(41 ; -25 ; 53)	Postcentral_L	(-42 ; -23 ; 49)	7.00	<0.01
Precuneus_L	(-7 ; -56 ; 48)	Precuneus_R	(10 ; -56 ; 44)	5.87	<0.01
Precuneus_R	(10 ; -56 ; 44)	Precuneus_L	(-7 ; -56 ; 48)	5.34	<0.01
Putamen_L	(-24 ; 4 ; 2)	Putamen_R	(28 ; 5 ; 2)	6.01	<0.01
Putamen_R	(28 ; 5 ; 2)	Putamen_L	(-24 ; 4 ; 2)	6.00	<0.01
SupraMarginal_L	(-56 ; -34 ; 30)	SupraMarginal_R	(58 ; -32 ; 34)	5.27	<0.01
SupraMarginal_R	(58 ; -32 ; 34)	SupraMarginal_L	(-56 ; -34 ; 30)	4.23	0.02
Thalamus_L	(-11 ; -18 ; 8)	Thalamus_R	(13 ; -18 ; 8)	5.30	<0.01
Thalamus_R	(13 ; -18 ; 8)	Thalamus_L	(-11 ; -18 ; 8)	5.48	<0.01

TABEAU 4.2 – Analyse de connectivité fonctionnelle en comparant IRM 1 et IRM 2 à l'aide du logiciel CONN. Toutes les p-values reportées sont significatives avec correction FDR 'analysis-level' pour l'hypothèse d'une diminution de connectivité fonctionnelle entre IRM 1 et IRM 2. Les noms des ROIs sont ceux de l'atlas AAL. Abréviations : L : left ; R : right.

Quelques variations transitoires étaient cependant retrouvées concernant la connectivité intrahémisphérique au sein des lobes frontaux (Tableau 4.2 et 4.3).

Cette diminution d'homotopie fonctionnelle était indépendante des paramètres suivants implémentés comme covariables dans le logiciel CONN :

- âge,
- sexe,
- machine IRM,
- délai entre la chirurgie et l'IRM-2,
- délai entre l'arrêt du propofol et l'IRM-2,
- durée de la chirurgie,
- dose de propofol,

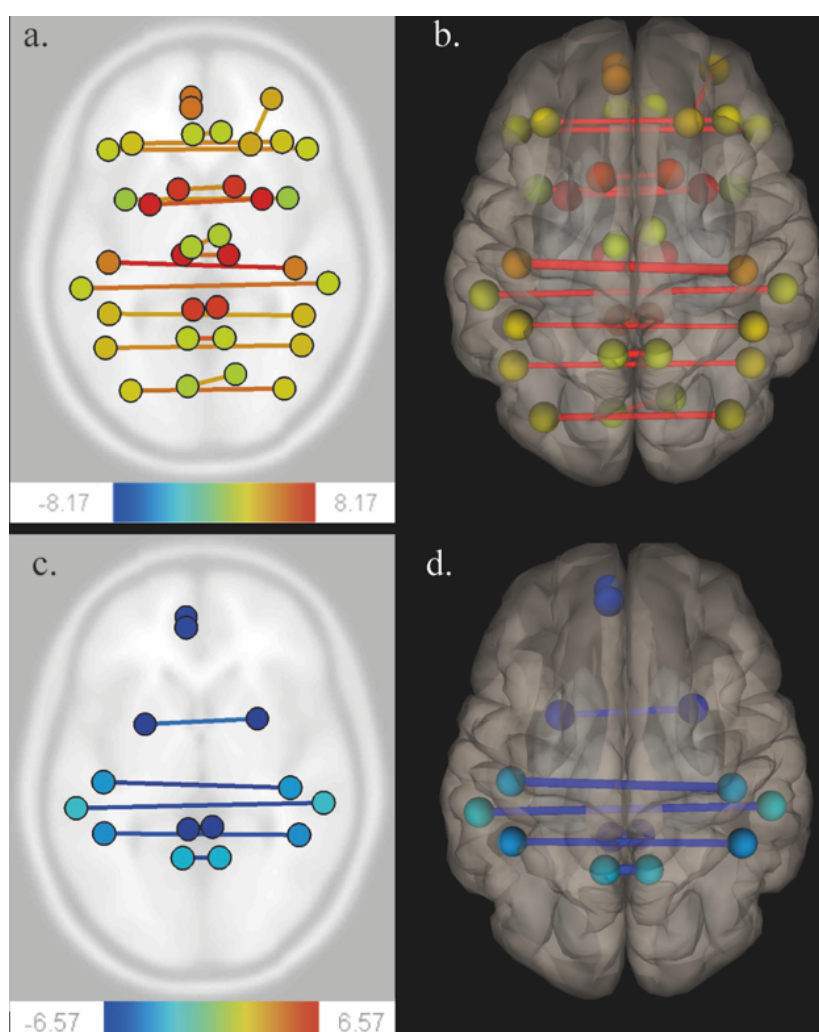


FIGURE 4.1 – **Variations péri-opératoires de la connectivité fonctionnelle.** Pour chaque patient une IRM était réalisée avant la chirurgie (IRM 1), immédiatement après la chirurgie (IRM 2), et trois mois après la chirurgie (IRM 3). Une analyse ROI-to-ROI par régression multivariée a été effectuée à l'aide du logiciel CONN (seuil à 0.05, analysis-level FDR correction). En comparant IRM 1 et IRM 2 (Fig. A, coupe axiale) (Fig. B, vue supérieure en 3D) on visualise une baisse de l'homotopie fonctionnelle (lignes de couleurs chaudes). En comparant IRM 2 et IRM 3 (Fig. C, coupe axiale) (Fig. D, vue supérieure en 3D) on visualise une ré-augmentation de l'homotopie fonctionnelle (lignes bleues).

- volume de la tumeur,
- volume de la cavité de résection,
- latéralité manuelle,
- localisation tumorale,
- hémisphère lésé.

Nous avons par ailleurs étudié avec le logiciel CONN un sous-groupe de patients porteurs de lésions de localisations frontales ($N = 30$) montrant une baisse de l'homotopie fonctionnelle également largement distribuée. Malheureusement, nous n'avons pas pu effectuer cette analyse pour les autres sous-groupes du fait d'effectifs insuffisants.

Nous avons confirmé ces résultats à l'aide d'un logiciel nommé VMHC (pour *Voxel Mirrored Homotopic Connectivity*) dont l'analyse est centrée sur la connectivité fonctionnelle entre régions homologues en examinant les corrélations voxel à voxel (Zuo et collab. [2010]). Une baisse significative de l'homotopie fonctionnelle était retrouvée dans les régions frontales, pariétales, occipitales, insulaires, temporales, cingulaire, au sein des thalamus et également en sous-tentorial entre les hémisphères cérébelleux (Figure 4.2) avec de même une absence de différence observée entre le temps pré-opératoire et le suivi à 3 mois. En comparant les temps post-opératoire immédiat et le suivi à 3 mois, la réaugmentation de cette connectivité était observée au sein des lobes frontaux, pariétaux et des thalamus. Ces résultats étaient indépendants des covariables âge, sexe et machine IRM.

Enfin nous avons voulu vérifier si cette rupture d'homotopie fonctionnelle pouvait être reliée à des déficits neurologiques transitoires post-opératoires. Ces déficits ont donc été implémentés comme covariables pour les analyses à la fois avec le logiciel CONN et le logiciel VMHC. Aucune corrélation entre déficit neurologique et rupture de la connectivité fonctionnelle n'a été mise en évidence.

En résumé nous avons mis en évidence une *forte diminution largement distribuée de l'homotopie fonctionnelle immédiatement après une chirurgie éveillée avec récupération complète de cette connectivité à 3 mois*. Nous allons dans les chapitres suivants à l'aide d'éléments de la littérature et d'une approche expérimentale, utilisant d'autres modalités IRM de tenter d'expliquer et de comprendre cette observation inattendue. Dans la suite de ce chapitre, nous faisons le point sur l'importance de la notion d'homotopie fonctionnelle, en contexte normal et pathologique.

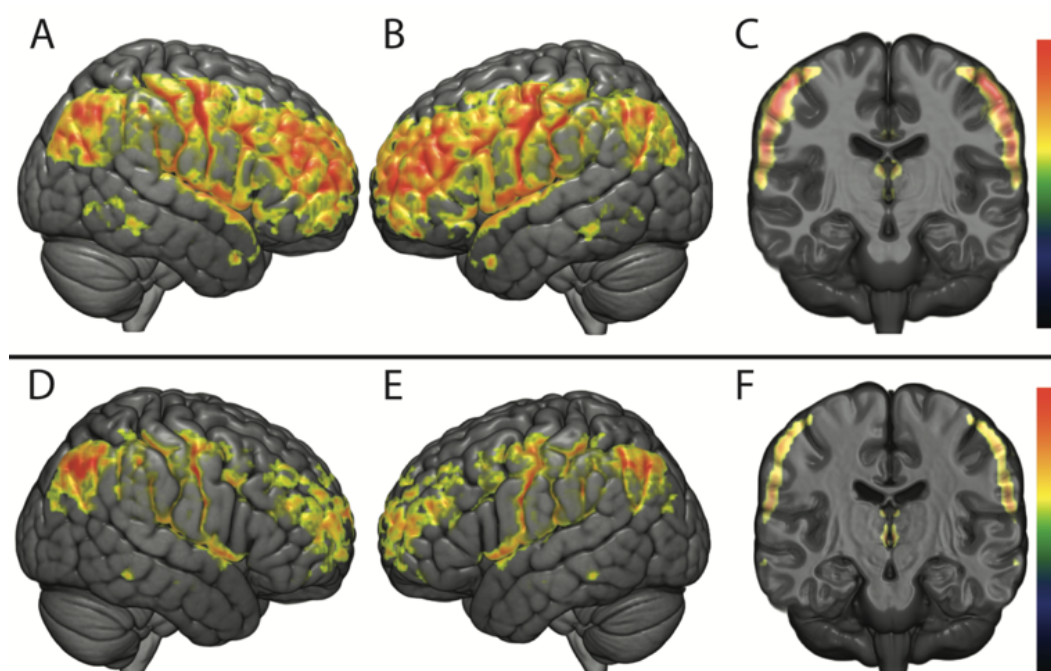


FIGURE 4.2 – Analyse de connectivité fonctionnelle en utilisant la méthode VMHC et en comparant les IRM 1, IRM 2 et IRM 3 ($P < 0.05$; FWE-corrected). La rangée supérieure présente la comparaison entre l'IRM 1 et l'IRM 2 (Fig. A : Vue latérale droite ; Fig. B : Vue latérale gauche ; Fig. C : Coupe coronale). Une diminution significative de l'homotopie fonctionnelle est observée au sein des régions corticales supratentorielles et au sein des thalami. La rangée inférieure présente la comparaison entre l'IRM 2 et l'IRM 3 (Fig. D : Vue latérale droite ; Fig. E : Vue latérale gauche ; Fig. F : Coupe coronale). Une augmentation significative de l'homotopie fonctionnelle a été observée au sein des régions frontales, pariétales et des thalamus.

ROI	Coordonnées MNI	ROI	Coordonnées MNI	T	p-value
Cingulum_Post_L	(-5 ; -43 ; 25)	Cingulum_Post_R	(7 ; -42 ; 22)	-4.87	<0.01
Cingulum_Post_R	(7 ; -42 ; 22)	Cingulum_Post_L	(-5 ; -43 ; 25)	-4.91	<0.01
Frontal_Sup_Medial_L	(-5 ; 49 ; 31)	Frontal_Med_Orb_L	(-5 ; 54 ; -7)	-5.35	<0.01
Parietal_Inf_L	(-43 ; 46 ; 47)	Parietal_Inf_R	(46 ; -46 ; 50)	-4.93	<0.01
Parietal_Inf_R	(46 ; -46 ; 50)	Parietal_Inf_L	(-43 ; 46 ; 47)	-4.57	0.01
Postcentral_L	(-42 ; -23 ; 49)	Postcentral_R	(41 ; -25 ; 53)	-5.84	<0.01
Postcentral_R	(41 ; -25 ; 53)	Postcentral_L	(-42 ; -23 ; 49)	-4.97	<0.01
Precuneus_L	(-7 ; -56 ; 48)	Precuneus_R	(10 ; -56 ; 44)	-6.57	<0.01
Precuneus_R	(10 ; -56 ; 44)	Precuneus_L	(-7 ; -56 ; 48)	-6.52	<0.01
Putamen_L	(-24 ; 4 ; 2)	Putamen_R	(28 ; 5 ; 2)	-4.18	0.04
Putamen_R	(28 ; 5 ; 2)	Putamen_L	(-24 ; 4 ; 2)	-4.44	0.02
SupraMarginal_L	(-56 ; -34 ; 30)	SupraMarginal_R	(58 ; -32 ; 34)	-5.36	<0.01
SupraMarginal_R	(58 ; -32 ; 34)	SupraMarginal_L	(-56 ; -34 ; 30)	-4.30	0.03

TABLEAU 4.3 – Analyse de connectivité fonctionnelle en comparant IRM 2 et IRM 3 à l'aide du logiciel CONN. Toutes les P-values reportées sont significatives avec correction FDR analysis-level pour l'hypothèse d'une augmentation de connectivité fonctionnelle entre IRM 2 et IRM 3. Les noms des ROIs sont ceux de l'atlas AAL. Abréviations : L : left ; R : right.

4.3 Définition et principes de l'homotopie fonctionnelle

Le rôle des notions de *symétrie* et d'*asymétrie* dans l'architecture morphologique et fonctionnelle du cerveau, ainsi que dans son développement, semble fondamental. Architectures structurale et fonctionnelle du cerveau sont on le sait fortement liées, et il ne paraît pas étonnant qu'il puisse exister une connectivité inter-hémisphérique entre régions géométriquement symétriques, au vu du grand nombre de fibres transitant par le corps calleux qui connectent les régions miroirs ou homologues (INNOCENTI [1986], JARBO et collab. [2012]).

Biswal fut en 1995 le premier à mettre en évidence une connectivité fonctionnelle de repos interhémisphérique forte et robuste entre les 2 hémisphères au sein du réseau moteur en IRM (BISWAL et collab. [1995], BISWAL et collab. [2010], SANTARNECCHI et collab. [2015]). L'IRM fonctionnelle de repos a alors ouvert la voie à l'étude à l'échelle du cerveau entier de cette connectivité interhémisphérique et plus particulièrement entre régions homotopiques.

Le terme d'homotopie fonctionnelle a été introduit récemment dans le travail de Zuo et collaborateurs. Il définit l'homotopie fonctionnelle comme correspondant "au haut degré de synchronie de l'activité spontanée entre régions symétriques interhémisphériques" (ZUO et collab. [2010]). Ces corrélations ne tiennent pas compte du caractère excitateur ou inhibiteur des interactions entre les deux hémisphères. Dans ce même article Zuo et collaborateurs décrivent une nouvelle technique dédiée, la *Voxel Mirrored Homotopic Connectivity* (VMHC), permettant d'analyser les données d'IRM fonctionnelle de repos en se focalisant sur analyse voxel à voxel de la connectivité entre régions miroirs.

Dans les premiers travaux concernant cette connectivité, les auteurs soulignent sa robustesse et démontrent qu'elle apparaît significativement plus forte que la connectivité interhémisphérique hétérotopique et également plus forte que la connectivité intrahémisphérique (STARK et collab. [2008], SALVADOR et collab. [2005]).

L'homotopie fonctionnelle est donc *ubiquitaire* et apparaît comme une *caractéristique intrinsèque essentielle de l'architecture fonctionnelle du cerveau*.

A l'instar de la connectivité fonctionnelle de repos, l'homotopie fonctionnelle évolue au cours de la vie et participe au (ou témoigne du) processus de *maturation* cérébrale. Une augmentation linéaire de l'homotopie fonctionnelle est observée avec l'âge dans des régions prémotrices et sensitivomotrices, ce qui reflèterait l'importance et la majoration au cours de la vie de la coopération des deux hémisphères sous-jacents à la réalisation de tâches motrices complexes, notamment pour la coordination de mouvements bimanuels (ZUO et collab. [2010]). A l'inverse, une décroissance linéaire de l'homotopie fonctionnelle est constatée dans les régions supportant des processus cognitifs de haut niveau, ce qui pourrait traduire la spécialisation hémisphérique de tâche telles que l'encodage et le rappel pour la mémoire (ZUO et collab. [2010]). D'autres régions impliquées dans des fonctions cognitives complexes comme le langage, la lecture ou l'attention spatiale sont quant à elles le siège d'une évolution de l'homotopie fonctionnelle plus complexe avec décroissance initiale puis renforcement à un âge plus avancé. Les deux hypothèses émises pour expliquer cette réémergence de la bilatéralité chez des personnes plus âgées sont, d'une part la recrudescence avec l'âge de connections homotopiques interférentes,

à l'origine de performances sous-optimales, ou au contraire à un phénomène compensatoire par le biais du recrutement de l'hémisphère non-dominant (ZUO et collab. [2010]).

Des variations régionales de l'homotopie fonctionnelle ont été également mises en évidence. L'homotopie fonctionnelle apparaît plus intense au sein des cortex sensorimoteurs et visuels et plus faible au sein des cortex préfrontaux et temporo-pariétaux (ZUO et collab. [2010], STARK et collab. [2008]). Une homotopie forte est là encore interprétée comme un processus coordonné, alors qu'une homotopie faible correspond à un processus indépendant, latéralisé. On comprend que certains processus telle que la vision nécessitent une communication prononcée entre les deux hémisphères afin de permettre une bonne perception de notre champs visuel (STARK et collab. [2008]). La relative faiblesse de l'homotopie constatée au sein de régions *associatives* reflète au contraire le fait qu'elles opèrent de façon indépendantes (STARK et collab. [2008]). Le langage et l'attention spatiale sont des exemples de fonctions de haut niveau fortement latéralisés et spécialisés, le langage à gauche et l'attention spatiale à droite (STARK et collab. [2008]).

Ces observations sont concordantes avec l'étude des réseaux neuraux en IRM fonctionnelle de repos : parmi les dix réseaux identifiés par Damoiseaux et collaborateurs, seulement deux apparaissent latéralisés, comprenant les régions préfrontales-dorsolatérales et pariétales. Ces dernières régions étant le lit de fonctions cognitives de haut niveau et donc fonctionnellement latéralisées, les auteurs font l'hypothèse que ces résultats reflètent la spécialisation hémisphérique (DAMOISEAUX et collab. [2006], STARK et collab. [2008]).

On note également que ces corrélations interhémisphériques ont un caractère dynamique et semblent évoluer en fonction de la tâche effectuée, la coordination interhémisphérique pouvant par exemple s'intensifier lors de tâches de calculs complexes (STARK et collab. [2008], BELGER et BANICH [1992]).

Par ailleurs des différences dans l'évolution de l'homotopie fonctionnelle liées au sexe ont également été observées (ZUO et collab. [2010]). Des travaux ont récemment porté sur la relation entre intelligence et homotopie fonctionnelle. Les auteurs retrouvaient une réduction de l'homotopie fonctionnelle entre les régions visuelles et sensibles (SANTARNECCHI et collab. [2015]) venant corroborer le rôle de la spécialisation hémisphérique dans l'intelligence. La spécialisation hémisphérique et l'asymétrie fonctionnelle sont en effet considérés par beaucoup d'auteurs comme un indicateur de bon développement notamment sur le plan cognitif (GESCHWIND et GESCHWIND [2010], ROGERS et collab. [2004], SANTARNECCHI et collab. [2015]). Par conséquent l'homotopie fonctionnelle apparaît comme un moyen adéquat de mesurer le bon fonctionnement cérébral, étant un témoin indirect de cette asymétrie hémisphérique. C'est donc naturellement que de nombreuses études ont cherché à évaluer directement ou indirectement l'homotopie fonctionnelle comme prédicteur ou biomarqueurs dans différents contextes pathologiques.

4.4 Les ruptures d'homotopie fonctionnelle en contexte pathologique

Les résultats les plus intéressants en contexte pathologique sont retrouvés dans le cadre de l'accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique. La connectivité interhémisphé-

rique particulièrement entre régions homologues, a été évaluée dans ce contexte afin d'identifier un biomarqueur capable de prédire la récupération fonctionnelle du patient dès la phase précoce post-AVC, et ainsi de pouvoir adapter la rééducation (SHAN et collab. [2018], CARTER et collab. [2010], THIEL et VAHDAT [2015], WANG et collab. [2015]).

Il est retrouvé de façon commune dans ces études, à la phase aiguë de l'AVC, une *diminution* de l'homotopie fonctionnelle au sein des régions *sensitivomotrices*, corrélée à l'atteinte clinique. A la phase subaiguë puis chronique de l'AVC, cette connectivité inter-hémisphérique entre régions homologues sensitivomotrices tend à revenir à la normale pour les patients dont la récupération est bonne, au contraire de patients qui gardent un déficit, et dont le handicap est alors corrélé à la baisse d'homotopie fonctionnelle. Les modifications de connectivité intrahémisphérique observées dans ce contexte ne sont quant à elles pas corrélées à la récupération clinique (THIEL et VAHDAT [2015]). Cela souligne l'importance de la connectivité interhémisphérique au sein du réseau moteur, et la nécessité d'intégration et de coordination bi-hémisphérique dans la réalisation de tâche motrice qui sont parfois bimanuelles (STARK et collab. [2008]). Comme vu plus haut ces variations de connectivité interhémisphérique après un AVC semblent par ailleurs refléter les variations de la balance excitation/inhibition entre les deux hémisphères. En effet les études de connectivité effective décrivent une réduction en phase aiguë des effets inhibiteurs du cortex moteur primaire sur sa région homologue controlatérale, un effet excitateur de l'aire motrice primaire controlatérale sur l'aire homolatérale à la phase subaiguë suggérant un rôle favorisant pour la récupération fonctionnelle, et un retour à la normale à la phase chronique de l'inhibition de l'aire motrice primaire homolatérale sur son homologue controlatérale (GREFKES et FINK [2014]).

L'IRM fonctionnelle de repos a une grande place en recherche dans le domaine de la psychiatrie, là où l'imagerie conventionnelle fait défaut. De nombreuses études rapportent des ruptures d'homotopie fonctionnelle dans le cadre de la dépression, de troubles bipolaires et de la schizophrénie. En se basant sur l'hypothèse d'un syndrome de dysconnexion avec potentiellement une atteinte du corps calleux et donc d'une atteinte de la connectivité interhémisphérique chez les patients schizophrènes, Liu et collaborateurs, ainsi que Guo et collaborateurs, ont observé une diminution de l'homotopie fonctionnelle dans de nombreuses régions impliquées entre autres dans la perception auditive (cortex temporal supérieur), les processus émotionnels (insula), les processus sensoriels (gyrus post-central) et les processus cognitifs telle que le langage (cortex temporal supérieur, gyrus angulaire) (LIU et collab. [2018], GUO et collab. [2014], GUO et collab. [2013]).

Dans le cadre de la dépression, des altérations de l'homotopie fonctionnelle corrélées à la clinique ont été mises en évidence au sein de l'insula, du putamen et la substance blanche frontale (YANG et collab. [2018], GUO et collab. [2014]), ainsi qu'au sein du cortex cingulaire postérieure, des gyrus lingual et fusiforme et du cervelet (WANG et collab. [2015]) : l'atteinte du cortex cingulaire postérieure expliquant les troubles de la mémoire chez ces patients dépressifs, et l'altération des gyrus lingual et fusiforme générant des troubles dans la reconnaissance visuelle des émotions faciales. Chez des patients atteints de troubles bipolaires, Zhao et collaborateurs ont mis en évidence une rupture d'homotopie fonctionnelle au sein du lobe préfrontal, qui possède un rôle dans les émotions et la perception de l'environnement intérieur et extérieur (ZHAO et collab. [2017]). D'autres études ont également traité de l'homotopie fonctionnelle dans le cadre des troubles du sommeil (ZHOU et collab. [2018]) chez les jeunes hommes fumeurs (YU et collab. [2018]) et enfin dans les troubles autistiques (ANDERSON et collab. [2011]).

Des lésions du corps calleux sont fréquentes dans la sclérose en plaques et pourrait expliquer la diminution globale de l'homotopie fonctionnelle démontrée par Zhou et al chez des patients atteints de sclérose en plaques avec atteintes cliniques significatives (déficits sensitif, moteur, visuel ou cognitif) (ZHOU et collab. [2018])).

4.5 Les causes possibles d'une rupture d'homotopie fonctionnelle

Le corps calleux est un important faisceau de substance blanche reliant les deux hémisphères cérébraux. Il se divise d'avant en arrière, en rostre, genou, corps, isthme et splénium. Une large et prédominante proportion de ses fibres relie de part et d'autre les régions homotopiques (INNOCENTI [1986], JARBO et collab. [2012]). Ce faisceau apparaît donc logiquement comme l'élément structural principal supportant l'homotopie fonctionnelle. La stabilité temporelle de ces interactions interhémisphériques est expliquée et facilitée par les connections anatomiques directes, et varie de façon concordante avec le diamètre, la myélinisation et donc les propriétés conductives des fibres du corps calleux le long de l'axe antéro-postérieur de l'encéphale (SHEN et collab. [2015], CAMINITI et collab. [2009], CAMINITI et collab. [2013]). De plus, des altérations de la connectivité interhémisphérique ont été observées dans plusieurs pathologies impliquant une atteinte du corps calleux comme l'agénésie du corps calleux (QUIGLEY et collab. [2003]) ou la sclérose en plaques (LOWE et collab. [2008], ZHOU et collab. [2018]).

Bien que le corps calleux semble avoir une place centrale à l'origine de la synchronie interhémisphérique, il existe des arguments en faveur de l'implication d'autres structures et d'autres voies, en particulier sous-corticales. Uddin et collaborateurs rapportent par exemple la persistance d'une homotopie fonctionnelle chez un patient après callosotomie complète (section complète du corps calleux) (UDDIN et collab. [2008]). À l'inverse, de façon surprenante, une baisse de l'homotopie fonctionnelle a été constatée chez des patients ayant subi un AVC du tronc cérébral isolé (SALVADOR et collab. [2005], SHAN et collab. [2018]). Il existerait donc une ou plusieurs *région(s) relais*, qui pourrait être le tronc cérébral, les thalamus et/ou le striatum, ce dernier étant relié au cortex contralatéral par des fibres transcalleuses cortico-striatales (DE BENEDICTIS et collab. [2016]).

Salvador et collaborateurs font l'hypothèse intéressante de l'implication du *système activateur ascendant* dans la coordination de l'activité entre régions homologues. Le système activateur ascendant possède un rôle bien connu dans l'éveil et la vigilance. Le système activateur ascendant localisé au sein de structures sous corticales telles que le thalamus et le tronc cérébral (LIU et collab. [2018]) serait à l'origine d'un message noradrénergique, sérotoninergique cholinergique ou dopaminergique régulant l'activation neurale locale couplée aux variations de débit sanguin cérébral. Ce système pourrait également affecter le débit sanguin cérébral par l'intermédiaire de neurotransmetteurs directement libérés dans la microvascularisation. De plus, étant donné la distribution hétérogène des récepteurs post-synaptiques (ZILLES et collab. [2002]), le système activateur ascendant pourrait avoir des effets différents selon les régions cérébrales. Ces effets seraient probablement symétriques entre les deux hémisphères et expliqueraient ainsi la connectivité interhémisphérique. L'atteinte de ce système dans le cadre notamment d'un AVC ischémique (SALVADOR et collab. [2005]) engendrerait l'altération de l'homotopie fonctionnelle

observée. On constate dans cette hypothèse que système activateur ascendant, débit sanguin cérébral et activité neuronale sont fortement liés, avec une place centrale de la perfusion cérébrale dans ces processus.

Les variations de signal BOLD, que mesure l'imagerie fonctionnelle de repos, ne relèvent pas directement l'activité neuronale, comme nous l'avons rappelé plus haut, et relèvent de mécanismes complexes. Le signal BOLD est notamment fortement lié à la perfusion cérébrale et plus précisément au débit sanguin cérébral (MARK et collab. [2015]). Le travail de Marshall et collaborateurs illustre cette relation en montrant une baisse de l'homotopie fonctionnelle transitoire chez des patients durant une hypercapnie (augmentation du CO₂ dans le sang) ; cette hypercapnie engendrant une modification du débit sanguin cérébral (MARSHALL et collab. [2015]). L'analyse des fluctuations du débit sanguin cérébral apparaît par ailleurs comme un paramètre permettant en imagerie SPECT de cartographier les réseaux neuraux en retrouvant l'ensemble des caractéristiques connues de l'architecture fonctionnelle du cerveau notamment l'homotopie fonctionnelle ou les propriétés de 'small-world' (3.2.1) (MELIE-GARCIA et collab. [2013]). Nous pouvons donc faire l'hypothèse qu'une altération hémodynamique pourrait engendrer des modifications de fluctuations du signal BOLD et ainsi une baisse de l'homotopie fonctionnelle, s'il existe une asymétrie perfusionnelle entre les deux hémisphères.

Ces variations hémodynamiques pourraient être la conséquence de la chirurgie, mais également de la procédure anesthésique. En effet, les études animales ont montré que les agents anesthésiques pouvaient entraîner des ruptures de connectivité interhémisphérique (HUTCHISON et collab. [2014], JONCKERS et collab. [2014]). Chez nos patients c'est le propofol intraveineux qui était employé durant la chirurgie. C'est un agent anesthésique largement utilisé en neurochirurgie qui a pour bénéfice de réduire le débit sanguin cérébral et la pression intracrânienne (SEBEL et LOWDON [1989]). Chez l'être humain, il semble affecter la connectivité thalamo-corticale et du tronc cérébral (GILI et collab. [2013], GULDENMUND et collab. [2013], SONG et YU [2015]). Le propofol possède une demi-vie d'élimination allant de 13.1 à 44.7 h (MORGAN et collab. [1990]), et l'IRM-2 post-opératoire immédiate était dans notre étude réalisée dans ce délai. Cependant, ni la dose de propofol, ni le délai entre arrêt du propofol et l'IRM-2 n'avait d'influence sur nos résultats fonctionnels, ne nous permettant pas de confirmer cette théorie.

Enfin, nous avons également écarté la possibilité de résultats liées aux artéfacts de susceptibilité en IRM générés par la présence de sang au sein de la cavité après la chirurgie. Cet effet aurait dû être nettement majoré sur la machine 3.0 teslas, or aucun impact du type de machine sur la rupture d'homotopie fonctionnelle observée n'a été mise en évidence.

4.6 Stratégies et approches expérimentales

En résumé, nous voyons s'esquisser *deux grandes hypothèses* pouvant expliquer la rupture d'homotopie fonctionnelle transitoire post-opératoire immédiate observée chez ces patients porteurs de gliomes de bas grade :

1. Une *altération des fibres du corps calleux* pourrait être à l'origine des ces résultats. Afin de vérifier cette hypothèse, nous proposons dans un premier temps de mesu-

rer au moyen de l'imagerie de diffusion anisotrope l'évolution péri-opératoire au sein du corps calleux d'un paramètre bien connu : la *fraction d'anisotropie*. Ce paramètre est le reflet de l'intégrité des fibres blanches. Nous pensons qu'il pourrait exister une perte de fonction transitoire du corps calleux après chirurgie engendrant la rupture de synchronie interhémisphérique.

2. Une *altération hémodynamique* serait à l'origine des modifications de connectivité fonctionnelle péri-opératoires observées. Deux axes émergent au sein de cette hypothèse :
 - Il existerait une *asymétrie perfusionnelle* entre l'hémisphère droit et gauche au temps post-opératoire immédiat, expliquant la rupture transitoire d'homotopie fonctionnelle. Pour vérifier cette théorie, nous allons évaluer l'évolution péri-opératoire des paramètres de la perfusion de façon globale entre les deux hémisphères. Nous faisons l'hypothèse qu'il existe un défaut de perfusion au temps post-opératoire immédiat du côté de la chirurgie par rapport au côté controlatéral, dont l'évolution est similaire à celle de l'homotopie fonctionnelle.
 - Il existe des *modifications perfusionnelles transitoires* au sein de *structures sous-corticales* telles que les noyaux gris centraux ou le tronc cérébral générant une *baisse d'homotopie fonctionnelle à l'étage cortical* immédiatement après la chirurgie. Afin d'explorer cette hypothèse, nous proposons d'observer l'évolution péri-opératoire des paramètres perfusionnels région par région. Nous pensons qu'il pourrait exister des anomalies perfusionnelles au sein de structures sous-corticales dont l'évolution serait similaire à celle de l'homotopie fonctionnelle. Nous rechercherons également, par une cartographie des délais de signal BOLD par rapport au signal moyen (AMEMIYA et collab. [2014]), des zones cérébrales dont le profil d'évolution péri-opératoire serait semblable à celui de l'homotopie fonctionnelle, afin d'identifier une potentielle structure gouvernant la synchronie interhémisphérique.

4.7 Références

- AMEMIYA, S., A. KUNIMATSU, N. SAITO et K. OHTOMO. 2014, «Cerebral hemodynamic impairment : assessment with resting-state functional MR imaging», *Radiology*, vol. 270, n° 2, p. 548–555. [98](#)
- ANDERSON, J. S., T. J. DRUZGAL, A. FROELICH, M. B. DUBRAY, N. LANGE, A. L. ALEXANDER, T. ABILDSKOV, J. A. NIELSEN, A. N. CARIELLO, J. R. COOPERRIDER, E. D. BIGLER et J. E. LAINHART. 2011, «Decreased interhemispheric functional connectivity in autism», *Cereb. Cortex*, vol. 21, n° 5, p. 1134–1146. [95](#)
- BELGER, A. et M. T. BANICH. 1992, «Interhemispheric interaction affected by computational complexity», *Neuropsychologia*, vol. 30, n° 10, p. 923–929. [94](#)
- BISWAL, B., F. Z. YETKIN, V. M. HAUGHTON et J. S. HYDE. 1995, «Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI», *Magn Reson Med*, vol. 34, n° 4, p. 537–541. [93](#)
- BISWAL, B. B., M. MENNES, X. N. ZUO, S. GOHEL, C. KELLY, S. M. SMITH, C. F. BECKMANN, J. S. ADELSTEIN, R. L. BUCKNER, S. COLCOMBE, A. M. DOGONOWSKI, M. ERNST,

- D. FAIR, M. HAMPSON, M. J. HOPTMAN, J. S. HYDE, V. J. KIVINIEMI, R. KOTTER, S. J. LI, C. P. LIN, M. J. LOWE, C. MACKAY, D. J. MADDEN, K. H. MADSEN, D. S. MARGULIES, H. S. MAYBERG, K. MCMAHON, C. S. MONK, S. H. MOSTOFKY, B. J. NAGEL, J. J. PEKAR, S. J. PELTIER, S. E. PETERSEN, V. RIEDL, S. A. ROMBOUTS, B. RYPMA, B. L. SCHLAGGAR, S. SCHMIDT, R. D. SEIDLER, G. J. SIEGLE, C. SORG, G. J. TENG, J. VEIJOLA, A. VILLRINGER, M. WALTER, L. WANG, X. C. WENG, S. WHITFIELD-GABRIELI, P. WILLIAMSON, C. WINDISCHBERGER, Y. F. ZANG, H. Y. ZHANG, F. X. CASTELLANOS et M. P. MILHAM. 2010, «Toward discovery science of human brain function», *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, vol. 107, n° 10, p. 4734–4739. [93](#)
- CAMINITI, R., F. CARDUCCI, C. PIERVINCENZI, A. BATTAGLIA-MAYER, G. CONFALONE, F. VISCO-COMANDINI, P. PANTANO et G. M. INNOCENTI. 2013, «Diameter, length, speed, and conduction delay of callosal axons in macaque monkeys and humans : comparing data from histology and magnetic resonance imaging diffusion tractography», *J. Neurosci.*, vol. 33, n° 36, p. 14 501–14 511. [96](#)
- CAMINITI, R., H. GHAZIRI, R. GALUSKE, P. R. HOF et G. M. INNOCENTI. 2009, «Evolution amplified processing with temporally dispersed slow neuronal connectivity in primates», *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, vol. 106, n° 46, p. 19 551–19 556. [96](#)
- CARTER, A. R., S. V. ASTAFIEV, C. E. LANG, L. T. CONNOR, J. RENGACHARY, M. J. STRUBE, D. L. POPE, G. L. SHULMAN et M. CORBETTA. 2010, «Resting interhemispheric functional magnetic resonance imaging connectivity predicts performance after stroke», *Ann. Neurol.*, vol. 67, n° 3, p. 365–375. [95](#)
- DAMOISEAUX, J. S., S. A. ROMBOUTS, F. BARKHOF, P. SCHELTENS, C. J. STAM, S. M. SMITH et C. F. BECKMANN. 2006, «Consistent resting-state networks across healthy subjects», *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, vol. 103, n° 37, p. 13 848–13 853. [94](#)
- DE BENEDICTIS, A., L. PETIT, M. DESCOTEAUX, C. E. MARRAS, M. BARBARESCHI, F. CORSINI, M. DALLABONA, F. CHIOFFI et S. SARUBBO. 2016, «New insights in the homotopic and heterotopic connectivity of the frontal portion of the human corpus callosum revealed by microdissection and diffusion tractography», *Hum Brain Mapp*, vol. 37, n° 12, p. 4718–4735. [96](#)
- GESCHWIND, N. et N. GESCHWIND. 2010, «Disconnexion syndromes in animals and man : Part I. 1965», *Neuropsychol Rev*, vol. 20, n° 2, p. 128–157. [94](#)
- GILI, T., N. SAXENA, A. DIUKOVA, K. MURPHY, J. E. HALL et R. G. WISE. 2013, «The thalamus and brainstem act as key hubs in alterations of human brain network connectivity induced by mild propofol sedation», *J. Neurosci.*, vol. 33, n° 9, p. 4024–4031. [97](#)
- GREFKES, C. et G. R. FINK. 2014, «Connectivity-based approaches in stroke and recovery of function», *Lancet Neurol*, vol. 13, n° 2, p. 206–216. [95](#)
- GULDENMUND, P., A. DEMERTZI, P. BOVEROUX, M. BOLY, A. VANHAUDENHUYSE, M. A. BRUNO, O. GOSSERIES, Q. NOIRHOMME, J. F. BRICHANT, V. BONHOMME, S. LAUREYS et A. SODDU. 2013, «Thalamus, brainstem and salience network connectivity changes during propofol-induced sedation and unconsciousness», *Brain Connect*, vol. 3, n° 3, p. 273–285. [97](#)

- GUO, W., J. JIANG, C. XIAO, Z. ZHANG, J. ZHANG, L. YU, J. LIU et G. LIU. 2014, «Decreased resting-state interhemispheric functional connectivity in unaffected siblings of schizophrenia patients», *Schizophr. Res.*, vol. 152, n° 1, p. 170–175. [95](#)
- GUO, W., F. LIU, Z. XUE, K. GAO, Z. LIU, C. XIAO, H. CHEN et J. ZHAO. 2013, «Decreased interhemispheric coordination in treatment-resistant depression : a resting-state fMRI study», *PLoS ONE*, vol. 8, n° 8, p. e71368. [95](#)
- HUTCHISON, R. M., M. HUTCHISON, K. Y. MANNING, R. S. MENON et S. EVERLING. 2014, «Isoflurane induces dose-dependent alterations in the cortical connectivity profiles and dynamic properties of the brain's functional architecture», *Hum Brain Mapp*, vol. 35, n° 12, p. 5754–5775. [97](#)
- INNOCENTI, G. M. 1986, «Postnatal development of corticocortical connections», *Ital J Neurol Sci*, vol. Suppl 5, p. 25–28. [93](#), [96](#)
- JARBO, K., T. VERSTYNEN et W. SCHNEIDER. 2012, «In vivo quantification of global connectivity in the human corpus callosum», *Neuroimage*, vol. 59, n° 3, p. 1988–1996. [93](#), [96](#)
- JONCKERS, E., R. DELGADO Y PALACIOS, D. SHAH, C. GUGLIELMETTI, M. VERHOYE et A. VAN DER LINDEN. 2014, «Different anesthesia regimes modulate the functional connectivity outcome in mice», *Magn Reson Med*, vol. 72, n° 4, p. 1103–1112. [97](#)
- LIU, X., J. A. DE ZWART, M. L. SCHOLVINCK, C. CHANG, F. Q. YE, D. A. LEOPOLD et J. H. DUYN. 2018, «Subcortical evidence for a contribution of arousal to fMRI studies of brain activity», *Nat Commun*, vol. 9, n° 1, p. 395. [95](#), [96](#)
- LOUIS, D. N., H. OHGAKI, O. D. WIESTLER, W. K. CAVENEE, P. C. BURGER, A. JOUVET, B. W. SCHEITHAUER et P. KLEIHUES. 2007, «The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system», *Acta Neuropathol.*, vol. 114, n° 2, p. 97–109. [88](#)
- LOWE, M. J., E. B. BEALL, K. E. SAKAIE, K. A. KOENIG, L. STONE, R. A. MARRIE et M. D. PHILLIPS. 2008, «Resting state sensorimotor functional connectivity in multiple sclerosis inversely correlates with transcallosal motor pathway transverse diffusivity», *Hum Brain Mapp*, vol. 29, n° 7, p. 818–827. [96](#)
- MARK, C. I., E. L. MAZEROLLE et J. J. CHEN. 2015, «Metabolic and vascular origins of the BOLD effect : Implications for imaging pathology and resting-state brain function», *J Magn Reson Imaging*, vol. 42, n° 2, p. 231–246. [97](#)
- MARSHALL, O., J. UH, D. LURIE, H. LU, M. P. MILHAM et Y. GE. 2015, «The influence of mild carbon dioxide on brain functional homotopy using resting-state fMRI», *Hum Brain Mapp*, vol. 36, n° 10, p. 3912–3921. [97](#)
- MELIE-GARCIA, L., G. SANABRIA-DIAZ et C. SANCHEZ-CATASUS. 2013, «Studying the topological organization of the cerebral blood flow fluctuations in resting state», *Neuroimage*, vol. 64, p. 173–184. [97](#)
- MORGAN, D. J., G. A. CAMPBELL et D. P. CRANKSHAW. 1990, «Pharmacokinetics of propofol when given by intravenous infusion», *Br J Clin Pharmacol*, vol. 30, n° 1, p. 144–148. [97](#)

- QUIGLEY, M., D. CORDES, P. TURSKI, C. MORITZ, V. HAUGHTON, R. SETH et M. E. MEYER-RAND. 2003, «Role of the corpus callosum in functional connectivity», *AJNR Am J Neuroradiol*, vol. 24, n° 2, p. 208–212. [96](#)
- RIPOLLÉS, P., J. MARCO-PALLARÉS, R. DE DIEGO-BALAGUER, J. MIRÓ, M. FALIP, M. JUNCADILLA, F. RUBIO et A. RODRIGUEZ-FORNELLS. 2012, «Analysis of automated methods for spatial normalization of lesioned brains», *Neuroimage*, vol. 60, n° 2, p. 1296–1306. [86](#)
- ROGERS, L. J., P. ZUCCA et G. VALLORTIGARA. 2004, «Advantages of having a lateralized brain», *Proc. Biol. Sci.*, vol. 271 Suppl 6, p. S420–422. [94](#)
- SALVADOR, R., J. SUCKLING, M. R. COLEMAN, J. D. PICKARD, D. MENON et E. BULLMORE. 2005, «Neurophysiological architecture of functional magnetic resonance images of human brain», *Cereb. Cortex*, vol. 15, n° 9, p. 1332–1342. [93](#), [96](#)
- SANTARNECCHI, E., E. TATTI, S. ROSSI, V. SERINO et A. ROSSI. 2015, «Intelligence-related differences in the asymmetry of spontaneous cerebral activity», *Hum Brain Mapp*, vol. 36, n° 9, p. 3586–3602. [93](#), [94](#)
- SEBEL, P. S. et J. D. LOWDON. 1989, «Propofol : a new intravenous anesthetic», *Anesthesiology*, vol. 71, n° 2, p. 260–277. [97](#)
- SHAN, Y., Y. S. WANG, M. ZHANG, D. D. RONG, Z. L. ZHAO, Y. X. CAO, P. P. WANG, Z. Z. DENG, Q. F. MA, K. C. LI, X. N. ZUO et J. LU. 2018, «Homotopic Connectivity in Early Pontine Infarction Predicts Late Motor Recovery», *Front Neurol*, vol. 9, p. 907. [95](#), [96](#)
- SHEN, K., B. MISIC, B. N. CIPOLLINI, G. BEZGIN, M. BUSCHKUEHL, R. M. HUTCHISON, S. M. JAEGLI, E. KROSS, S. J. PELTIER, S. EVERLING, J. JONIDES, A. R. MCINTOSH et M. G. BERMAN. 2015, «Stable long-range interhemispheric coordination is supported by direct anatomical projections», *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, vol. 112, n° 20, p. 6473–6478. [96](#)
- SONG, X. W., Z. Y. DONG, X. Y. LONG, S. F. LI, X. N. ZUO, C. Z. ZHU, Y. HE, C. G. YAN et Y. F. ZANG. 2011, «REST : a toolkit for resting-state functional magnetic resonance imaging data processing», *PLoS ONE*, vol. 6, n° 9, p. e25 031. [86](#)
- SONG, X. X. et B. W. YU. 2015, «Anesthetic effects of propofol in the healthy human brain : functional imaging evidence», *J Anesth*, vol. 29, n° 2, p. 279–288. [97](#)
- STARK, D. E., D. S. MARGULIES, Z. E. SHEHZAD, P. REISS, A. M. KELLY, L. Q. UDDIN, D. G. GEE, A. K. ROY, M. T. BANICH, F. X. CASTELLANOS et M. P. MILHAM. 2008, «Regional variation in interhemispheric coordination of intrinsic hemodynamic fluctuations», *J. Neurosci.*, vol. 28, n° 51, p. 13 754–13 764. [93](#), [94](#), [95](#)
- THIEL, A. et S. VAHDAT. 2015, «Structural and resting-state brain connectivity of motor networks after stroke», *Stroke*, vol. 46, n° 1, p. 296–301. [95](#)
- UDDIN, L. Q., E. MOOSHAGIAN, E. ZAIDEL, A. SCHERES, D. S. MARGULIES, A. M. KELLY, Z. SHEHZAD, J. S. ADELSTEIN, F. X. CASTELLANOS, B. B. BISWAL et M. P. MILHAM. 2008, «Residual functional connectivity in the split-brain revealed with resting-state functional MRI», *Neuroreport*, vol. 19, n° 7, p. 703–709. [96](#)

- WANG, Y., S. ZHONG, Y. JIA, Z. ZHOU, B. WANG, J. PAN et L. HUANG. 2015, «Interhemispheric resting state functional connectivity abnormalities in unipolar depression and bipolar depression», *Bipolar Disord*, vol. 17, n° 5, p. 486–495. [95](#)
- WHITFIELD-GABRIELI, S. et A. NIETO-CASTANON. 2012, «Conn : a functional connectivity toolbox for correlated and anticorrelated brain networks», *Brain Connect*, vol. 2, n° 3, p. 125–141. [86](#)
- YANG, H., C. WANG, G. JI, Z. FENG, J. DUAN, F. CHEN, X. J. ZHOU, Y. SHI et H. XIE. 2018, «Aberrant interhemispheric functional connectivity in first-episode, drug-naïve major depressive disorder», *Brain Imaging Behav*. [95](#)
- YU, D., K. YUAN, Y. BI, L. LUO, J. ZHAI, B. LIU, Y. LI, J. CHENG, Y. GUAN, T. XUE, L. BU, S. SU, Y. MA, W. QIN, J. TIAN et X. LU. 2018, «Altered interhemispheric resting-state functional connectivity in young male smokers», *Addict Biol*, vol. 23, n° 2, p. 772–780. [95](#)
- ZHAO, L., Y. WANG, Y. JIA, S. ZHONG, Y. SUN, Z. QI, Z. ZHANG et L. HUANG. 2017, «Altered interhemispheric functional connectivity in remitted bipolar disorder : A Resting State fMRI Study», *Sci Rep*, vol. 7, n° 1, p. 4698. [95](#)
- ZHOU, F., Y. ZHAO, M. HUANG, X. ZENG, B. WANG et H. GONG. 2018, «Disrupted interhemispheric functional connectivity in chronic insomnia disorder : a resting-state fMRI study», *Neuropsychiatr Dis Treat*, vol. 14, p. 1229–1240. [95](#), [96](#)
- ZILLES, K., N. PALOMERO-GALLAGHER, C. GREPKES, F. SCHEPERJANS, C. BOY, K. AMUNTS et A. SCHLEICHER. 2002, «Architectonics of the human cerebral cortex and transmitter receptor fingerprints : reconciling functional neuroanatomy and neurochemistry», *Eur Neuropsychopharmacol*, vol. 12, n° 6, p. 587–599. [96](#)
- ZUO, X. N., C. KELLY, A. DI MARTINO, M. MENNES, D. S. MARGULIES, S. BANGARU, R. GRZADZINSKI, A. C. EVANS, Y. F. ZANG, F. X. CASTELLANOS et M. P. MILHAM. 2010, «Growing together and growing apart : regional and sex differences in the lifespan developmental trajectories of functional homotopy», *J. Neurosci.*, vol. 30, n° 45, p. 15 034–15 043. [86](#), [91](#), [93](#), [94](#)

Chapitre 5

Connectivité anatomique : évaluation de l'intégrité périopératoire du corps calleux

Sommaire

5.1 Introduction	103
5.2 Le corps calleux	104
5.2.1 Généralités	104
5.2.2 Composition du corps calleux	104
5.2.3 Rôle du corps calleux	106
5.2.4 Corps calleux et pathologies	106
5.3 Corps calleux et homotopie fonctionnelle	107
5.4 Méthodes	108
5.4.1 Première cohorte	108
5.4.2 Seconde cohorte	109
5.5 Nos données	111
5.5.1 Première cohorte - Suivi à trois mois	111
5.5.2 Evolution de l'altération du corps calleux dans le cadre des traumatismes crâniens	112
5.5.3 Seconde cohorte - Suivi à long terme	113
5.5.4 Evolution de l'altération du corps calleux après une chirurgie	118
5.5.5 Corrélation aux données cliniques	121
5.5.6 Limites	123
5.6 Conclusion intermédiaire :	128
5.7 Références	128

5.1 Introduction

Dans le chapitre 4 nous avons constaté une *rupture de l'homotopie fonctionnelle au temps post-opératoire immédiat dans le cadre d'une chirurgie éveillée pour lésion gliale de bas grade*. Comme évoqué alors, une des premières hypothèses est que cette altération soit liée à une *perte d'intégrité du corps calleux*. Nous présentons donc ici d'une part les données de la littérature, les méthodes de notre travail puis exposons nos résultats, concernant l'évaluation et le suivi en imagerie par tenseur de diffusion de l'*intégrité du corps calleux* à moyen et plus long terme.

5.2 Le corps calleux

5.2.1 Généralités

Le corps calleux est le plus large faisceau de fibres blanches connectant les deux hémisphères cérébraux, contenant environ 200 millions de fibres (ABOITIZ [1992]) dont moins de 10% ne sont pas myélinisées. Le terme 'corps calleux' est issu du latin : corpus = corps et callosum = peau dure. Le premier à l'observer fut Galien (131-201 ap. J.-C.), qui le considérait comme faisant partie d'une structure suspendant les hémisphères à la voûte crânienne (CUMMING [1970]). Plus tard, c'est André Vesale qui le décrit sous ce nom en 1543 dans son ouvrage 'De Humani Corporis Fabrica' (PEARCE [2007]). Lapeyronie (1740) et Lancisi (1713) lui attribueront un rôle dans la localisation de l'âme (CUMMING [1970]). D'un point de vue anatomique, il n'existe pas de démarcation nette entre les différentes régions au sein du corps calleux. Cependant il est habituellement divisé d'avant en arrière en rostre, genou, corps, isthme et splénium (Figure 5.1). Le terme splénium vient du grec splenion pour bandage ou compresse et le terme rostre quant à lui vient du latin rostrum qui signifie bec. Il existe d'autres commissures interhémisphériques chez l'être humain mais de moindre importance en terme de nombre de fibres : la commissure antérieure, la commissure du fornix, la commissure postérieure.

5.2.2 Composition du corps calleux

La composition des fibres au sein du corps calleux est hétérogène. La densité de fibres est plus prononcée au sein du genou et du splénium et moindre au sein de l'isthme. À l'inverse, le diamètre des fibres traversant l'isthme est supérieur au diamètre des fibres du genou ou du splénium (ABOITIZ [1992]).

L'imagerie en tenseur de diffusion en IRM est largement utilisée pour étudier le corps calleux et reflète des paramètres microstructuraux comme l'épaisseur des fibres myélinisées,

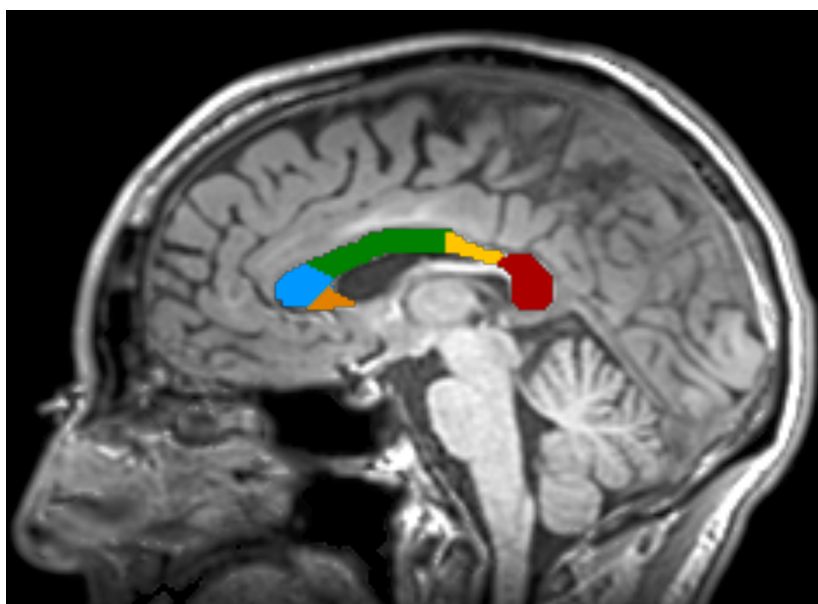


FIGURE 5.1 – Anatomie du corps calleux.

Coupe sagittale médiane. D'avant en arrière : en orange le rostre, en bleu le genou, en vert le corps, en jaune l'isthme et en rouge le splénium.

la densité de fibres et la présence de fibres orientées obliquement dans le voxel. En tenseur de diffusion, la fraction d'anisotropie est retrouvée plus basse dans les régions postérieures du corps calleux, et plus élevée au sein du splénium, avec une relative faiblesse de la FA décrite au sein des régions antérieures du corps calleux. Ce dernier point peut être expliqué par la présence d'un plus grand nombre de fibres obliques au sein des régions antérieures, alors qu'en terme de densité et de diamètre de fibres, régions antérieures et splénium sont comparables.

Les études par IRM avec tenseur de diffusion ont permis également de segmenter le corps calleux en fonction des fibres qui le composent. Hofer et collaborateurs divisent le corps calleux d'avant en arrière en régions : **I** qui contient les fibres issues du cortex préfrontal, **II** qui contient les fibres issues des régions prémotrices et de l'aire motrice supplémentaire, **III** qui est traversée par des fibres projetant au sein des aires motrices primaires, **IV** par laquelle passent les fibres projetant au sein des aires sensitives primaires et **V** par laquelle cheminent les fibres des régions pariétales, temporales et occipitales (HOFFER et FRAHM [2006])(Figure 5.2).

Des travaux histologiques par traceurs retrouvent une topographie similaire (CAMINITI et collab. [2013]). Ils aident quand à eux à mesurer le diamètre des fibres, leurs longueurs, le degré de myélinisation et les délais de conductions. Les auteurs constatent que les fibres destinées aux régions sensitives et motrices sont des fibres de grand diamètre fortement myélinisées, possédant des délais de conductions courts, alors que les fibres destinées aux régions associatives (régions préfrontales, cortex pariétal) présentent de

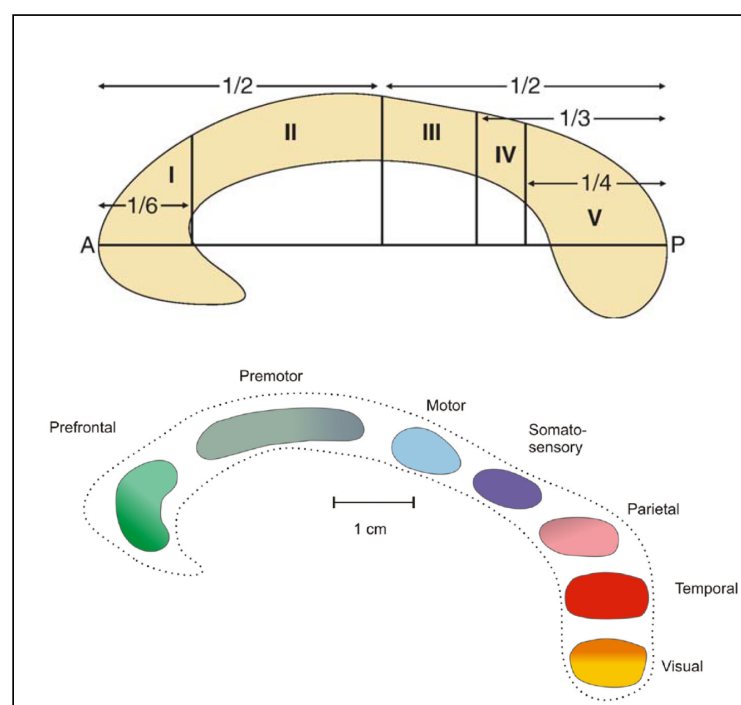


FIGURE 5.2 – **Organisation topographique du corps calleux chez l'être humain.**

Image du haut : segmentation du corps calleux à partir de l'imagerie de diffusion anisotropique d'après (HOFFER et FRAHM [2006]).

Image du bas : organisation topographique du corps calleux à partir du tenseur de diffusion chez l'être humain, d'après (CAMINITI et collab. [2013]).

petits diamètres, une plus faible myélinisation, et des délais de conceptions plus longs (CAMINITI et collab. [2009], LAMANTIA et RAKIC [1990]).

5.2.3 Rôle du corps calleux

D'une façon générale deux grandes théories sont classiquement opposées quant au rôle du corps calleux (HINKLEY et collab. [2012], BLOOM et HYND [2005]). Certains auteurs défendent la théorie de l'*inhibition*, selon laquelle le corps calleux permettrait l'*extinction par la région active de son homologue controlatérale*. Selon cette théorie, le corps calleux aiderait ainsi au développement de l'asymétrie hémisphérique et à la spécialisation hémisphérique, en permettant à un hémisphère d'inhiber et dominer l'hémisphère controlatéral pour une fonction donnée (BLOOM et HYND [2005]). Le corps calleux par ce processus jouerait un rôle capital dans la spécialisation du langage (HINKLEY et collab. [2016]). Chaque hémisphère pourrait alors être dominant en fonction de la tâche effectuée.

D'autres auteurs soutiennent au contraire la théorie *excitatrice*, selon laquelle le corps calleux possède un rôle de *transfert d'information et d'intégration* entre les deux hémisphères. Selon ce principe, par l'intermédiaire du corps calleux, une plus grande proportion de cortex va pouvoir être dévouée à la tâche demandée.

Différentes études ont essayé d'étayer chaque théorie avec des travaux portant sur la corrélation entre volume du corps calleux et intelligence ou latéralité, des travaux concernant des patients dyslexiques ou des patients ayant subi une callosotomie, notamment dans le cadre de l'épilepsie résistante, ou encore dans le cadre de l'agénésie du corps calleux (BLOOM et HYND [2005]). De façon très probable, excitation et inhibition sont tous deux des processus qui interviennent entre les deux hémisphères via le corps calleux mais qui seront modulés en fonction de la tâche concernée. Pour certaines tâches les deux hémisphères seront nécessaires pour exécuter la fonction de façon efficiente alors que pour d'autres les hémisphères opéreront séparément (BLOOM et HYND [2005]).

Plus précisément, le corps calleux serait impliqué de façon non exhaustive dans différents processus cognitifs notamment le langage, l'intelligence, la vitesse de traitement, la capacité de résolution de problème, le raisonnement abstrait, la fluence verbale, la cognition sociale (HINKLEY et collab. [2012]). Un syndrome de dysconnexion pourra alors être constaté en cas de callosotomie, avec des déficits essentiellement révélés par un examen clinique approfondi (BLOOM et HYND [2005]).

5.2.4 Corps calleux et pathologies

Le corps calleux a été étudié dans le cadre de nombreuses pathologies et particulièrement dans le domaine de la psychiatrie. Par exemple, Sui et collaborateurs montrent que la fraction d'anisotropie au sein du corps calleux apparaît comme un biomarqueur des performances cognitives générales, et peut être considéré comme un biomarqueur des altérations cognitives chez les patients schizophrènes (SUI et collab. [2018]). Un autre travail intéressant mené par Kelly et collaborateurs retrouve des altérations en imagerie par tenseur de diffusion dans de nombreux faisceaux de substance blanche dans le cadre de la schizophrénie, et de façon particulièrement marquée au sein du corps calleux (KELLY et collab. [2018]). D'autre part, une perte de l'intégrité du corps calleux est mise en évi-

dence en IRM par tenseur de diffusion chez les patients bipolaires, en comparaison de patient en dépression majeure ou de sujets sains, et enfin observée chez les patients aux antécédents de tentative de suicide (CYPRIEN et collab. [2016]).

La corps calleux a fait l'objet de nombreuses publications également dans le cadre de pathologies neurodégénératives, telle que la maladie d'Alzheimer, par ailleurs très étudiée en IRM fonctionnelle de façon générale. En effet la substance blanche, à l'instar de la substance grise, est altérée chez ces patients, et pas seulement du fait d'une dégénérescence axonale mais aussi de façon primitive, ce qui est détecté en IRM de diffusion anisotrope, notamment au sein du corps calleux (MAYO et collab. [2017]). Tang et collaborateurs montrent des altérations du corps calleux en fraction d'anisotropie (FA), principalement au sein du corps et du splénium du corps calleux, zones que traversent les fibres des régions pariétales qui sont les régions corticales les plus atteintes dans la maladie d'Alzheimer (TANG et collab. [2017]).

Chez les patients atteints de la maladie de Parkinson, autre maladie neurodégénérative, Bledsoe et collaborateurs observent des altérations en imagerie de diffusion anisotrope au sein de la portion antérieure du corps calleux en comparaison avec des patients sains, altérations corrélées à l'état cognitif des patients (BLED SOE et collab. [2018]).

D'autre part, le rôle des connexions interhémisphériques dans les troubles neurodéveloppementaux est connu et mis en lumière en tenseur de diffusion, notamment par Aoki et collaborateurs qui montrent des altérations de la fraction d'anisotropie au sein du corps calleux (AOKI et collab. [2017]).

Enfin le corps calleux est le siège de lésions détectables en IRM dite 'morphologique' dans de nombreuses maladies : carentielles, vasculaires, épileptiques, infectieuses, malformatives, post-traumatiques. Le traumatisme crânien est en outre un intéressant modèle dans l'étude de la substance blanche, comme nous allons l'évoquer ci-après.

5.3 Corps calleux et homotopie fonctionnelle

Différents types de fibres traversent le corps calleux. Une large majorité de fibres vont connecter les régions homotopiques de chaque hémisphère (JARBO et collab. [2012]). Il existe d'autre part des fibres hétérotopiques reliant une aire corticale à une aire corticale différente controlatérale et enfin des fibres cortico-sous-corticales, reliant une aire corticale au striatum controlatéral (putamen et noyau caudé, DE BENEDICTIS et collab. [2016]), ou encore au thalamus controlatéral (JARBO et collab. [2012]). Une forte proportion de fibres sont issues des lobes frontaux du fait de la plus grande surface corticale concernée, et enfin des aires associatives notamment pariétales.

Du fait de cette part prépondérante de fibres blanches connectant les régions homotopiques, le corps calleux est un candidat idéal comme support anatomique à l'homotopie fonctionnelle. D'une part cette hypothèse est appuyée par la baisse significative de la connectivité interhémisphérique chez des patients ayant subi une callosomie complète (ROLAND et collab. [2017]). D'autre part, l'homotopie fonctionnelle semble également varier selon les propriétés de conduction du corps calleux le long de l'axe antéro-postérieur (SHEN et collab. [2015]).

Cependant bien que réduite, il persiste une connectivité interhémisphérique homotopique après callosotomie, particulièrement concernant les aires sensorimotrices et les

aires visuelles (ROLAND et collab. [2017]). Cela suggère que d'autres voies que le corps calleux supportent l'homotopie fonctionnelle. Les structures sous-corticales telles que le striatum ou le thalamus ont une part probable dans l'homotopie fonctionnelle. Les arguments en faveur d'une participation des structures sous-corticales à l'homotopie fonctionnelle sont les suivants.

- Les fibres du corps calleux liant les régions motrices et visuelles sont relativement éparées contrairement aux fibres connectant les régions multimodales. A l'inverse, les projections thalamocorticales apparaissent plus nombreuses pour les régions sensorimotrices et visuelles que pour les régions associatives.
- La participation des structures sous-corticales aux réseaux fonctionnels de repos a été bien démontrée, que ce soit pour le thalamus ou pour le striatum (ZHANG et collab. [2010], BELL et SHINE [2016]).
- Enfin Roland et collaborateurs constatent que la connectivité fonctionnelle entre les régions frontales est moins réduite lors d'une callosotomie partielle que lors d'une callosotomie complète (ROLAND et collab. [2017]). Lors de ces deux chirurgies les fibres issues des régions frontales sont sectionnées mais lors de la callosotomie partielle les fibres du splénium du corps calleux sont préservées. Il existe donc probablement des voies polysynaptiques à l'homotopie fonctionnelle. Dans le cas présent pour l'homotopie fonctionnelle frontale, le flux d'informations transiterait par les fibres du splénium puis possiblement par le faisceau longitudinal supérieur, avec les régions cérébrales postérieures jouant un rôle de *hub*.

En résumé le corps calleux joue un rôle certain dans l'homotopie fonctionnelle, mais n'est probablement pas le seul acteur, avec l'implication de structures sous-corticales et d'autres faisceaux intra- ou inter-hémisphériques, la participation de chacun étant modulée en fonction des aires corticales concernées.

Pour répondre à notre problématique, nous avons donc évalué l'évolution de l'intégrité du corps calleux chez nos patients, à l'aide de l'imagerie en tenseur de diffusion, et nous avons tenté de corrélérer ces résultats aux données de connectivité fonctionnelle.

5.4 Méthodes

Nous décrivons ici les différentes étapes des méthodes nous ayant permis d'analyser l'évolution péri-opératoire à moyen et à plus long terme des paramètres de diffusion anisotropique au sein du corps calleux, chez des patients porteurs de lésions gliales de bas grade à l'aide d'une étude menée sur deux cohortes : la première suivie en IRM sur une période de 3 mois et la seconde suivie en IRM sur une période de 2 ans.

5.4.1 Première cohorte

La cohorte étudiée dans cette première partie du travail correspondait aux patients opérés en chirurgie éveillée porteurs de lésions gliales de bas grade ayant eu une IRM fonctionnelle de repos sur une machine IRM 3.0 Tesla (Skyra, Siemens, Erlangen, Germany) au temps pré-opératoire (IRM-1), au temps post-opératoire immédiat (IRM-2) ou lors du suivi à 3 mois (IRM-3) (4.1). 56 patients des 60 patients suivis à la machine 3,0 T ont pu être inclus (Figure 5.3).

Pour ces patients une séquence d'imagerie de diffusion anisotropique était disponible à

chaque temps. Les caractéristiques de la séquences étaient les suivantes : 30 directions, 55 coupes, coupes d'épaisseur 2.5mm jointives, taille du voxel $2.5 \times 2.5 \times 2.5 \text{ mm}^3$, TR 6800 ms, TE 79 ms, valeurs de b_0 et 1000 s/mm^2 .

Le prétraitement des données a été réalisé à l'aide du logiciel FSL 5.0.9¹ (JENKINSON et collab. [2012]) et comprenait les étapes suivantes :

1. Extraction de l'encéphale à partir des données des séquences T1 et en tenseur de diffusion (SMITH [2002]) ;
2. Correction des courants induits (eddy current) (ANDERSSON et SOTIROPOULOS [2016]) ;
3. Genèse de cartes de FA.

Pour chaque acquisition, le corps calleux et ses sous-parties (genou, corps et splénum) ont été manuellement délimités à l'aide du logiciel Mricron afin de générer des ROIs. Ces ROIs étaient obtenues sur une coupe sagittale médiane afin de s'affranchir des problématiques liées aux fibres qui se croisent. Grâce à un logiciel élaboré par notre équipe et implémenté dans MATLAB, nous avons obtenu les moyennes de FA pour chaque ROI. Afin de comparer ces moyennes entre les différents examens, nous avons utilisé un test de Wilcoxon ($P < 0,05$).

5.4.2 Seconde cohorte

A partir de notre large base de données de patients suivis pour des gliomes dans notre établissement, nous avons inclus dans cette seconde partie de travail les patients porteurs de lésions gliales de bas grade opérés en chirurgie éveillée et suivis en IRM aux points

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

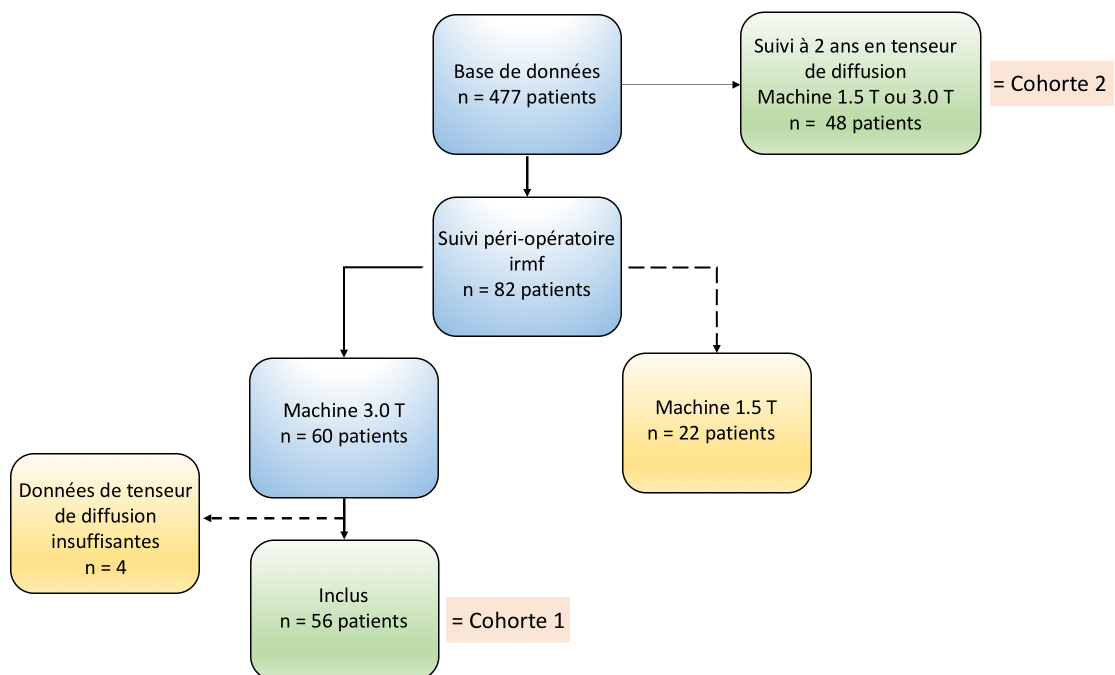


FIGURE 5.3 – Diagramme des flux présentant la sélection des patients pour l'évaluation péri-opératoire (cohorte 1) et à long terme (cohorte 2) de la connectivité anatomique.

temporels suivants : pré-opératoire, post-opératoire immédiat, suivi à 3 mois, suivi à 6 mois, suivi à 1 an, et enfin un dernier point de suivi à 18 mois, ou 2 ans, ou les deux (Figure 5.3). Pour ces patients une séquence en tenseur de diffusion était disponible à chaque temps.

Du fait de la difficulté de suivi systématique sur une même machine sur une période de 2 ans, et du changement de machine lié au renouvellement cyclique classique de l'équipement de notre service dans l'intervalle de temps de l'étude, les IRM des patients pouvaient être réalisés indifféremment à chaque point temporel sur une machine 1.5 T (Avanto ou Aera, Siemens) ou 3.0 T (Skyra, Siemens).

Les acquisitions ont eu lieu de mars 2012 à novembre 2017.

En raison du renouvellement des machines et des mises à jour logiciel, 3 séquences différentes comprenant toutes 30 directions pouvaient être acquises au cours du suivi dont voici les paramètres d'acquisition.

- Séquence acquise sur la machine 3.0 T Skyra de mars 2012 à avril 2017 : 30 directions, 55 coupes jointives, taille du voxel $2.5 \times 2.5 \times 2.5 \text{ mm}^3$, TR 6800 ms, TE 79 ms, valeurs de b_0 et 1000 s/mm^2 .
- Séquence acquise sur la machine 1.5 T Avanto de mars 2012 à août 2016 : 30 directions, 55 coupes jointives, taille du voxel $2.5 \times 2.5 \times 2.5 \text{ mm}^3$, TR 6700 ms, TE 82 ms, valeurs de b_0 et 1000 s/mm^2 .
- Séquence acquise sur la machine 1.5T Aera : Simultaneous multislice (SMS), 30 directions, 50 coupes jointives, taille du voxel $2.5 \times 2.5 \times 2.5 \text{ mm}^3$, TR 2900 ms, TE 73 ms, valeurs de b_0 et 1000 s/mm^2 .

Afin de s'affranchir des fluctuations des paramètres de diffusion liées à la puissance de la machine IRM nous avons évalué la FA au sein du corps calleux et de ses sous parties ainsi que la diffusivité axiale (λ_1) et la diffusivité radiale ($(\lambda_2 + \lambda_3)/2$) pour l'ensemble du corps calleux, pour deux groupes de témoins : un groupe de 12 témoins ayant eu une IRM à 1.5 Tesla et un autre groupe de 14 témoins à 3.0 Tesla.

- Pour le groupe 1.5 T, les caractéristiques de la séquence étaient les suivantes : Séquence acquise sur la machine 1.5T Aera, Simultaneous multislice (SMS), 30 directions, 50 coupes jointives, taille du voxel $2.5 \times 2.5 \times 2.5 \text{ mm}^3$, TR 2900 ms, TE 73 ms, valeurs de b_0 et 1000 s/mm^2 .
- Pour le groupe 3.0 T, les caractéristiques de la séquence étaient les suivantes : Séquence acquise sur la machine 3.0 T Skyra, 30 directions, 55 coupes jointives, taille du voxel $2.5 \times 2.5 \times 2.5 \text{ mm}^3$, TR 6800 ms, TE 79 ms, valeurs de b_0 et 1000 s/mm^2 .

Pour les patients et les deux groupes de témoins, les mêmes étapes de pré-traitements et création de ROIs que pour la cohorte 1 ont été réalisées. Toujours à l'aide d'un logiciel élaboré par notre équipe implémenté dans MATLAB, nous avons obtenu les moyennes de FA pour chaque ROI du corps calleux et de ses sous parties ainsi que la diffusivité axiale (λ_1) et la diffusivité radiale ($(\lambda_2 + \lambda_3)/2$) pour le corps calleux dans son ensemble, pour chaque temps chez les patients et chez tous les témoins. Des valeurs moyennes pour chaque ROI (corps calleux dans son ensemble, genou, corps et splénium) ont été calculées pour le groupe témoin 1.5 Tesla d'une part et pour le groupe 3.0 Tesla d'autre part. Dans le but de normaliser les valeurs entre machine 1.5 Tesla et machine 3.0 Tesla, les valeurs moyennes brutes au sein de chaque ROI pour chaque patient étaient divisées par la valeur moyenne recueillie dans le groupe témoin correspondant à la machine IRM concernée. Les comparaisons des valeurs entre chaque point temporel ont été réalisées à l'aide d'un

test de Wilcoxon pairé ($P < 0.05$) avec pour l'évaluation de la FA une correction de Bonferroni du fait de tests réalisés au sein de 4 régions (genou, corps, splénium et global). Le nouveau seuil retenu pour la FA était $P = 0.0125$.

L'évaluation de corrélations entre les variations longitudinales des paramètres de diffusion et l'apparition d'un déficit clinique transitoire post-opératoire ou plus particulièrement d'une aphasie était réalisé à l'aide de régressions logistiques incluant d'autres variables : âge, sexe, latéralité manuelle, côté de la tumeur, localisation de la tumeur.

5.5 Nos données

Comme présenté dans 5.4, nous continuerons de distinguer dans la suite deux cohortes de patients sélectionnés pour cette étude. Ces deux cohortes correspondent respectivement aux données disponibles pour un *suivi à trois mois*, et à un *suivi à deux ans*.

5.5.1 Première cohorte - Suivi à trois mois

Cette cohorte comprenait les patients évalués en IRM fonctionnelle aux 3 temps pré-opératoire, post-opératoire et suivi à 3 mois, pour lesquels l'examen était effectué sur la *même machine* 3.0 Tesla (5.4) à chaque temps, et pour lesquels bien sur une imagerie de diffusion anisotrope était disponible à chaque temps.

56 patients ont pu être inclus dans cette analyse.

Nous voulions par cette analyse tester l'hypothèse selon laquelle une altération transitoire du corps calleux pouvait contribuer à la diminution de l'homotopie fonctionnelle observée au temps post-opératoire immédiat (voir 4).

Nous avons donc évalué l'évolution de la FA entre ces 3 points temporels au sein du corps calleux et 3 sous-parties genou, corps et splénium.

- Du temps *pré-opératoire* au temps *post-opératoire immédiat* nous avons observé une *diminution significative de la fraction d'anisotropie*, marqueur d'intégrité des fibres blanches, au sein du *splénium* du corps calleux ($P < 0.05$).
- Du temps *post-opératoire immédiat* au *suivi à 3 mois*, la fraction d'anisotropie *diminuait significativement également* concernant le *corps* ($P < 0.01$) et le *genou* ($P < 0.01$) du corps calleux, menant à une baisse significative au sein de l'ensemble du corps calleux et de ses sous-régions (genou $P < 0.01$; corps $P < 0.01$; splénium $P = 0.02$) en comparant les temps pré-opératoire et le suivi à 3 mois.

La baisse de la FA était donc significative au temps post-opératoire immédiat en comparaison du temps pré-opératoire seulement pour le splénium et devenait significative à 3 mois pour les autres sous-parties et le corps calleux dans sa globalité.

Nous avons ensuite tenté de trouver une relation entre les modifications longitudinales de la fraction d'anisotropie et la connectivité fonctionnelle. L'hypothèse étant que la baisse de FA globale observée à 3 mois était le témoin tardif d'un dommage post-opératoire immédiat et que la 'récupération' de l'homotopie fonctionnelle à 3 mois se faisait par le biais d'autres voies que le corps calleux, mettant en jeu différents phénomènes de plasticité cérébrale.

Les différences des moyennes de FA au sein du corps calleux et de ses sous-parties ont été calculées entre IRM 1 et IRM 2, entre IRM 2 et IRM 3 et entre IRM 1 et IRM 3. Ces différences ont été enfin utilisées comme covariables dans l'analyse de connectivité fonctionnelle avec la toolbox CONN et en VMHC avec le logiciel REST.

L'évolution de la FA au sein du corps calleux n'avait pas d'impact sur nos résultats de connectivité fonctionnelle, en d'autres termes la *baisse d'homotopie fonctionnelle au temps post-opératoire immédiat ne semblait pas pouvoir être corrélée à l'altération du corps calleux constatée*.

Au vue des données, nous nous sommes alors interrogés quant à l'évolution à *long terme* de l'intégrité du corps calleux. L'altération du corps calleux est-elle un processus continu et progressif à long terme? Arrive-t-on à long terme à une *stabilisation* du phénomène ou même à un *retour* partiel ou total au *statut pré-opératoire*?

C'est un point très intéressant à étudier puisque le corps calleux est une structure fondamentale et un témoin de la 'santé' du connectome dans son ensemble. Les possibilités de plasticité futures dépendent fortement de la structure de ce connectome sous-jacent.

Afin d'éclairer sur un cas mieux connu cette problématique, nous allons dans un premier temps présenter un *modèle d'évolution de l'intégrité de la substance blanche* après un événement majeur qu'est le *traumatisme crânien*.

5.5.2 Evolution de l'altération du corps calleux dans le cadre des traumatismes crâniens

Le modèle des traumatismes crâniens, sujet de nombreuses recherches et publications, se révèle pertinent pour nous. En effet, bien que les ressorts physiopathologiques sous-jacents soient différents, le parallèle que l'on peut faire entre les dommages engendrés par un traumatisme crânien d'une part et les conséquences engendrés par une neurochirurgie d'autre part, nous paraît très intéressant, surtout dans l'analyse spécifique du comportement de la *substance blanche*.

Parmi les études longitudinales s'intéressant à l'évolution de l'intégrité de la substance blanche suite à un traumatisme crânien, celle de Ljungqvist et collaborateurs met en évidence une baisse significative de la fraction d'anisotropie au sein du corps calleux 6 mois après un traumatisme crânien grave, comparativement à un groupe contrôle, ainsi qu'une nouvelle baisse significative dans les mêmes proportions entre l'évaluation à 6 mois et l'évaluation à 1 an (LJUNGVIST et collab. [2017]).

Farbota et collaborateurs mettent en évidence une baisse du volume cérébral intéressant différentes régions, et notamment le corps calleux, à un an puis dans l'intervalle 1 an - 4 ans après un traumatisme crânien (FARBOTA et collab. [2012]). Le traumatisme crânien ne serait donc pas un accident stable, figé dans le temps mais un *état pathologique évolutif*, progressif. Il est possible que l'évolutivité des lésions soit lié à des mécanismes de neuroinflammation chronique (SIMON et collab. [2017]).

Dinkel et collaborateurs, en examinant l'ensemble de la substance blanche après un traumatisme crânien sévère observent une *baisse significative progressive de la fraction d'anisotropie* au sein du genou et du corps du corps calleux ainsi qu'au sein des couronnes radiées bilatérales, ceci de la phase initiale jusqu'au suivi à 2 ans, puis une *stabilité des valeurs* lors du suivi à 5 ans (DINKEL et collab. [2014]). D'un point de vue clinique, ces données indiquent que des modifications dynamiques interviennent jusqu'à 1 à 2 ans après le traumatisme, et c'est donc au cours de cette fenêtre temporelle qu'une thérapeutique pourrait être mise en place. Ils rapportent également que cette baisse est concomitante à une augmentation de la diffusivité radiale sans altération de la diffusivité axiale, suggérant que la baisse la fraction d'anisotropie est davantage liée à des *altérations de la myéline* qu'à des *altérations axonales*. Pour rappel la diffusivité radiale représente la diffusivité de l'eau perpendiculairement à l'axe de l'axone et reflète donc l'intégrité de la gaine

de myéline alors que la diffusivité axiale représente la diffusivité de l'eau parallèlement à l'axe de l'axone et reflète l'intégrité de l'axone.

Edlow et collaborateurs ont eux étudié l'évolution longitudinale de la fraction d'anisotropie au sein de l'ensemble de la substance blanche en imagerie de diffusion anisotrope, après des traumatismes crâniens modérés à sévères (EDLOW et collab. [2016]). Ils montrent une baisse significative de la fraction d'anisotropie entre la phase aiguë du traumatisme (< 1 semaine) et la phase subaigüe (> 1 semaine). La phase subaigüe semble selon eux être le moment le plus approprié pour estimer au mieux le pronostic de ces patients en tenseur de diffusion. C'est enfin essentiellement au sein des différentes régions du corps calleux qu'une corrélation significative est retrouvée avec le pronostic des patients. Ceci peut être expliqué par la propension des lésions traumatiques à intéresser le corps calleux. Mais cela peut être également analysé en invoquant la très large projections des fibres traversant le corps calleux vers les deux hémisphères cérébraux : les lésions traumatiques étant largement distribuées au sein des deux hémisphères, elles entraînent secondairement une dégénérescence axonale de ces fibres, mieux observée à la phase subaigüe du traumatisme. Du fait de cette concentration de fibres, l'étude en imagerie de diffusion anisotrope du corps calleux pourrait refléter l'état général de l'encéphale et les paramètres étudiés se révéler comme des biomarqueurs.

5.5.3 Seconde cohorte - Suivi à long terme

Avec cette deuxième cohorte de patient nous avons donc voulu évaluer l'évolution de l'intégrité du corps calleux à plus long terme.

Les caractéristiques des patients sont résumées dans le tableau 5.1.

Évolution globale

Nous avons tout d'abord évalué l'évolution de la fraction d'anisotropie –qui est un marqueur d'intégrité des fibres blanches– au sein du corps calleux et de ses 3 sous-parties (genou, corps, splénium), de façon *globale*, lors d'un suivi IRM avec tenseur de diffusion sur 2 ans, comportant 6 à 7 points temporels : pré-opératoire, post-opératoire immédiat, suivi à 3 mois, suivi à 6 mois, suivi à 1 an, suivi à 18 mois et/ou suivi à 2 ans (Figure 5.4).

D'un point de vue statistique (seuil après correction de Bonferroni : $P = 0.0125$), nous n'observons *pas de différence significative* entre le temps pré-opératoire et le temps post-opératoire immédiat.

En revanche, nous mettons en évidence des *différences significatives* avec une *diminution* observée entre :

- le temps pré-opératoire et le suivi à 3 mois ($P = 0.0005$),
- le temps pré-opératoire et le suivi à 6 mois ($P = 0.0001$),
- le temps pré-opératoire et le suivi à 1 an ($P < 0.0001$),
- le temps pré-opératoire et le suivi à 18 mois ($P = 0.0012$),
- le temps pré-opératoire et le suivi à 2 ans ($P = 0.0003$).

Il n'existe *pas de différences significatives* entre le temps post-opératoire immédiat et le suivi à 3 mois ou entre le suivi à 3 mois et les suivis à 6 mois, 1 an, 18 mois et 2 ans.

Caractéristiques des Patients		Nombre	Moyenne (DS)
Nombre de patients		48	
Age			46 (10.67)
Sexe	Homme	29	60.42%
	Femme	19	39.58%
Latéralité	Droitier	39	81.25%
	Gaucher	6	12.5%
	Ambidextre	3	6.25%
Coté de la tumeur	Hémisphère droit	24	50%
	Hémisphère gauche	24	50%
Localisation	Lobe frontal	12	25%
	Fronto-insulaire	5	10.42%
	Lobe temporal	6	12.5%
	Temporo-insulaire	6	12.5%
	Fronto-temporo-insulaire	12	25%
	Pariétal	7	14.58%
Anatomopathologie	Oligoastrocytome, Grade II	32	66.7%
	Oligoastrocytome, Grade III	4	8.3%
	Oligodendrogliome, Grade II	9	18.75%
	Oligodendrogliome, Grade III	1	2.08%
	Gliome diffus de bas grade	2	4.17%
Déficits transitoires post-opératoires immédiats			
	Troubles langagiers	19	39.5%
	Déficit sensorimoteur	9	18.75%
	Déficit cognitif	4	8.3%
	Troubles visuels	5	10.42%
	Négligence	2	4.17%
	Pas de déficit	15	31.25%

TABEAU 5.1 – Caractéristique des patients. Noter que l'anatomopathologie est rapportée à la classification des tumeurs du système nerveux central WHO 2007 (LOUIS et collab. [2007])

Évolution au sein des sous-parties

Nous avons par la suite évalué l'évolution de la fraction d'anisotropie au cours de cette même fenêtre temporelle au sein des *différentes parties du corps calleux*.

Genou du corps calleux L'évolution de la fraction d'anisotropie au cours du suivi au sein du genou du corps calleux est illustrée par la figure 5.5.

Il n'est une nouvelle fois pas observé de différence significative entre le temps pré-opératoire et le temps post-opératoire immédiat. Cependant, nous mettons en évidence des différences significatives (seuil après correction de Bonferroni : $P = 0.0125$) avec une baisse entre le temps pré-opératoire et le suivi à 3 mois ($P = 0.0007$), entre le temps pré-opératoire et le suivi à 6 mois ($P < 0.0001$), entre le temps pré-opératoire et le suivi à 1 an ($P < 0.0001$), entre le temps pré-opératoire et le suivi à 18 mois ($P = 0.0013$), entre le temps pré-opératoire et le suivi à 2 ans ($P = 0.0007$). Il n'existe pas de différences significatives entre le temps post-opératoire immédiat et le suivi à 3 mois ou entre le suivi à 3 mois et les suivis à 6 mois, 1 an, 18 mois et 2 ans.

Corps du corps calleux L'évolution de la fraction d'anisotropie au cours du suivi au sein du corps du corps calleux est illustrée par la figure 5.6.

D'un point de vue statistique (seuil après correction de Bonferroni : $P = 0.0125$) il n'existe pas de différence significative entre le temps pré-opératoire et le temps post-opératoire immédiat. La baisse de fraction d'anisotropie devient significative encore une fois à partir de 3 mois avec des différences significatives entre le temps pré-opératoire et le suivi à 3 mois ($P = 0.0081$), entre le temps pré-opératoire et le suivi à 6 mois ($P = 0.0022$), entre le

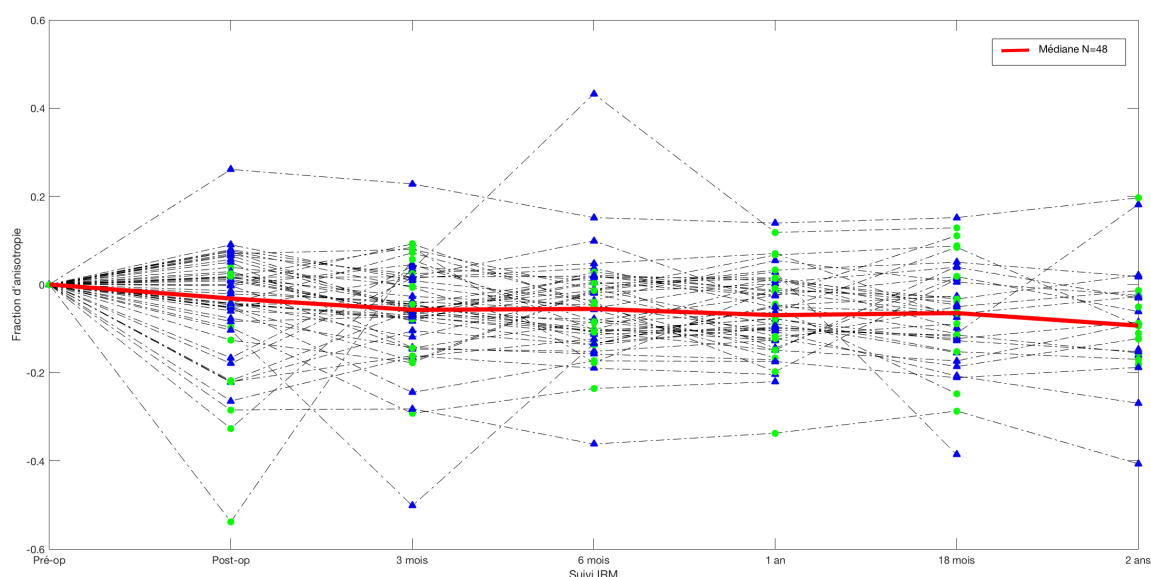


FIGURE 5.4 – **Evolution de la fraction d'anisotropie au sein de l'ensemble du corps calleux au cours du suivi sur 2 ans.** La courbe rouge représente l'évolution au cours du suivi sur 2 ans de la médiane de la **fraction d'anisotropie** au sein de l'**ensemble du corps calleux** de notre cohorte de 48 patients opérés en chirurgie éveillée pour lésion gliale de bas grade. A noter que la courbe est normalisée sur la fraction d'anisotropie du temps pré-opératoire. Les courbes en pointillés représentent chaque patient, avec aux points de suivis IRM un triangle bleu si réalisé sur une machine 3.0T et un rond vert si réalisé sur la machine 1.5T.

temps pré-opératoire et le suivi à 1 an ($P = 0.0007$), entre le temps pré-opératoire et le suivi à 18 mois ($P = 0.0048$) et entre le temps pré-opératoire et le suivi à 2 ans ($P = 0.0005$). Il

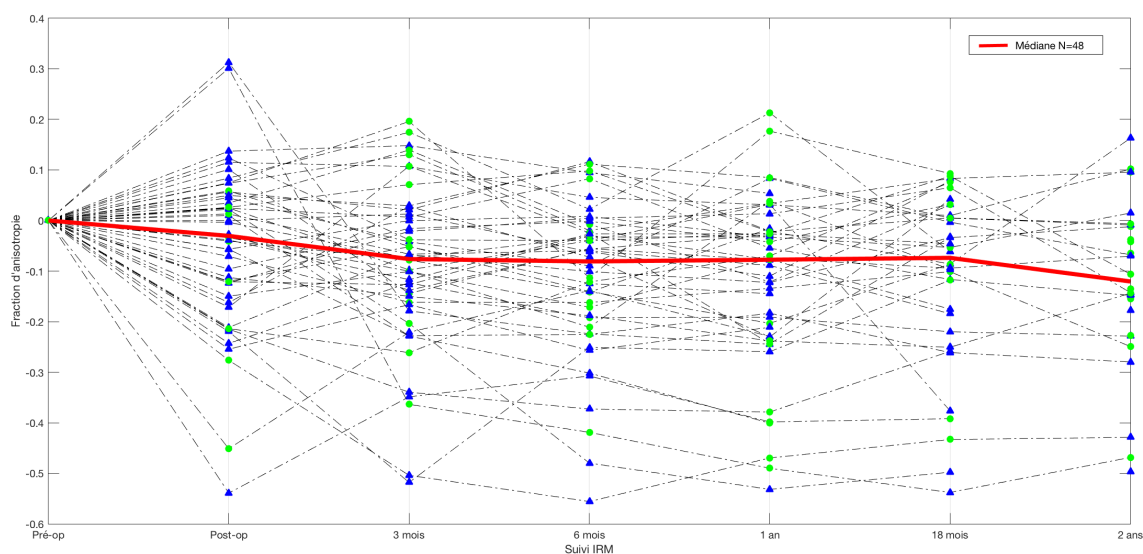


FIGURE 5.5 – Evolution de la fraction d'anisotropie au sein du genou du corps calleux au cours du suivi sur 2 ans. La courbe rouge représente l'évolution au cours du suivi sur 2 ans de la médiane de la fraction d'anisotropie au sein du genou du corps calleux de notre cohorte de 48 patients opérés en chirurgie éveillée pour lésion gliale de bas grade. A noter que la courbe est normalisée sur la fraction d'anisotropie du temps pré-opératoire. Les courbes en pointillés représentent chaque patient, avec aux points de suivis IRM un triangle bleu si réalisé sur une machine 3.0T et un rond vert si réalisé sur la machine 1.5T.

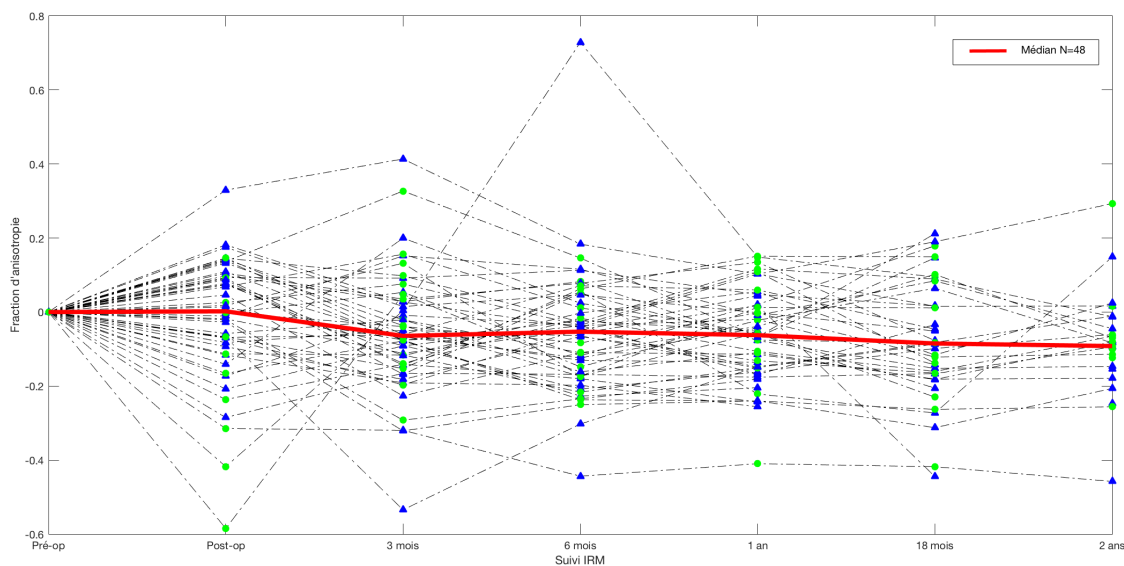


FIGURE 5.6 – Evolution de la fraction d'anisotropie au sein du corps du corps calleux au cours du suivi sur 2 ans. La courbe rouge représente l'évolution au cours du suivi sur 2 ans de la médiane de la fraction d'anisotropie au sein du corps du corps calleux de notre cohorte de 48 patients opérés en chirurgie éveillée pour lésion gliale de bas grade. A noter que la courbe est normalisée sur la fraction d'anisotropie du temps pré-opératoire. Les courbes en pointillés représentent chaque patient, avec aux points de suivis IRM un triangle bleu si réalisé sur une machine 3.0T et un rond vert si réalisé sur la machine 1.5T.

n'existe par ailleurs pas de différences entre le temps post-opératoire immédiat et le suivi à 3 mois ou entre le suivi à 3 mois et les suivis à 6 mois, 1 an, 18 mois et 2 ans.

Splénium du corps calleux L'évolution de la fraction d'anisotropie au cours du suivi au sein du splénium du corps calleux est illustré par la figure 5.7.

Pour cette région du corps calleux nous montrons une *baisse significative* (seuil après correction de Bonferroni : $P = 0.0125$) entre

- le temps pré-opératoire et le temps post-opératoire immédiat ($P = 0.0001$),
- le temps pré-opératoire et le suivi à 3 mois ($P = 0.0008$),
- le temps pré-opératoire et le suivi à 6 mois ($P = 0.0011$),
- le temps pré-opératoire et le suivi à 1 an ($P = 0.0005$),
- le temps pré-opératoire et le suivi à 18 mois ($P = 0.0096$),
- le temps pré-opératoire et le suivi à 2 ans ($P = 0.0024$).

Il n'existe pas de différences significatives entre le temps post-opératoire immédiat et le suivi à 3 mois ou entre le suivi à 3 mois et les suivis à 6 mois, 1 an, 18 mois et 2 ans.

Nous avons pu voir ci-avant qu'après un traumatisme crânien grave, la substance blanche continuait de s'altérer progressivement à long terme jusqu'à 2 voir 4 ans après le traumatisme selon les études. Dans notre étude, après une *chirurgie cérébrale*, le comportement évolutif de la substance blanche semble différent avec un *état qui se stabilise à partir de 3 mois*. Dans le paragraphe suivant, nous allons comparer nos résultats aux données de la littérature.

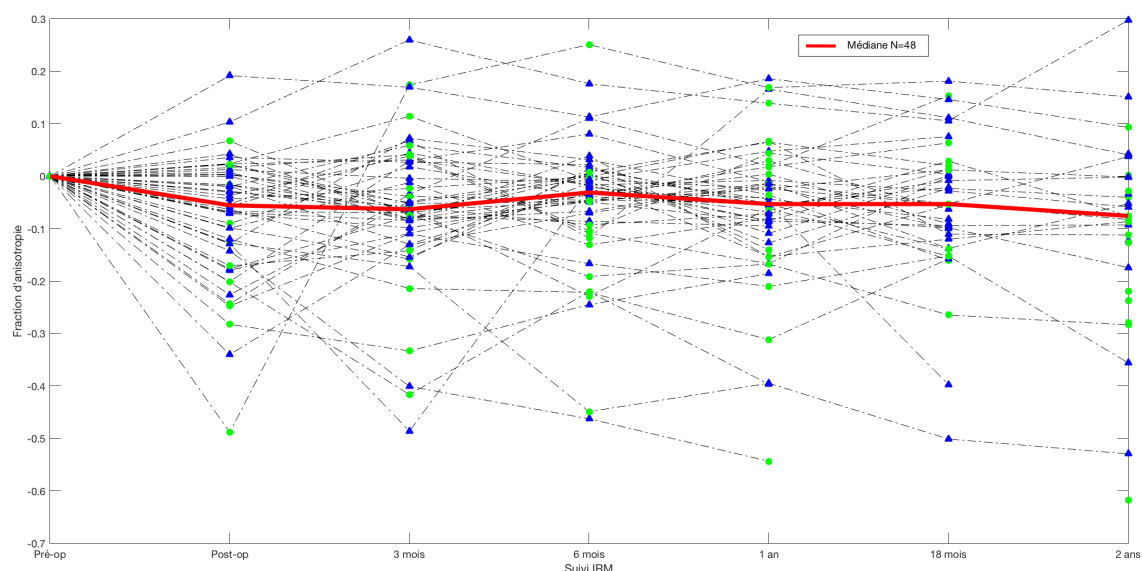


FIGURE 5.7 – **Evolution de la fraction d'anisotropie au sein du splénium du corps calleux au cours du suivi sur 2 ans.** La courbe rouge représente l'évolution au cours du suivi sur 2 ans de la médiane de la **fraction d'anisotropie** au sein du **splénium du corps calleux** de notre cohorte de 48 patients opérés en chirurgie éveillée pour lésion gliale de bas grade. A noter que la courbe est normalisée sur la fraction d'anisotropie du temps pré-opératoire. Les courbes en pointillés représentent chaque patient, avec aux points de suivis IRM un triangle bleu si réalisé sur une machine 3.0T et un rond vert si réalisé sur la machine 1.5T.

5.5.4 Evolution de l'altération du corps calleux après une chirurgie

Dans notre étude, et pour nos deux cohortes, nous observons une *diminution progressive de la fraction d'anisotropie au sein du corps calleux* de façon *globale* jusqu'à 3 mois. Dans l'analyse par régions du corps calleux on note seulement une particularité : il existe une *baisse significative dès le temps post-opératoire immédiat* concernant le *splénium* seul.

La fraction d'anisotropie apparaît donc peu diminuée au temps post-opératoire immédiat, excepté pour le splénium. On peut en déduire que ce que l'on observe *fonctionnellement* à 3 mois n'est *pas* lié à la simple transection de fibres mais probablement à un *processus secondaire* : la dégénérescence axonale.

La dégénérescence axonale semble en effet se réaliser en plusieurs étapes qui peuvent être suivies par l'imagerie en tenseur de diffusion, comme démontré par Liu et collaborateurs dans le cadre des lobectomies temporales antérieures (LIU et collab. [2013]). A la phase hyperaigüe (1 à 2 jours), la fraction d'anisotropie n'apparaît pas abaissée au contraire des diffusivités axiale et radiale. Les auteurs expliquent que ces anomalies de diffusion pendant cette première phase pourraient être liées à la déformation et/ou au gonflement de l'axone, ou encore à l'inflammation avec infiltration de cellules astocytaires 'isotropiques' menant à des modifications 'concurrentielles' des diffusivités axiale et radiale. Autour de 7 jours les auteurs décrivent une réduction de la diffusivité axiale alors que la diffusivité radiale commence à réaugmenter et à se pseudonormaliser. Enfin la diffusivité axiale diminue et la diffusivité radiale augmente à la phase chronique (1 à 4 mois), associées à ce stade à une baisse de la fraction d'anisotropie. La diffusivité axiale reflète toujours au cours de ce processus la dégénérescence axonale alors que la diffusivité radiale nous donne des renseignements sur l'intégrité de la gaine de myéline.

Nos résultats concernant la diffusivité axiale et la diffusivité radiale diffèrent en plusieurs points des données de LIU et collab. [2013].

Concernant la *diffusivité axiale* nous n'observons pas de différence significative entre le temps pré-opératoire et le temps post-opératoire immédiat, bien qu'il semble cependant exister une tendance à la baisse. Il n'existe par ailleurs pas de différences significatives entre le temps pré-opératoire et les suivis à 3 mois, 6 mois, 1 an, 18 mois et 2 ans. Nous retrouvons des différences significatives entre le temps post-opératoire immédiat et le suivi à 3 mois ($P = 0.0045$), entre le temps post-opératoire immédiat et le suivi à 6 mois ($P = 0.0097$), sans différence significative entre le temps post-opératoire immédiat et les suivis à 1 an, 18 mois et 2 ans (Figure 5.8).

Concernant la *diffusivité radiale* nous n'observons pas de différence significative entre le temps pré-opératoire et le temps post-opératoire immédiat bien qu'il semble exister une majoration. Il existe par contre une augmentation significative observée entre le temps pré-opératoire et le suivi à 3 mois ($P < 0.0001$), entre le temps pré-opératoire et le suivi à 6 mois ($P < 0.0001$), entre le temps pré-opératoire et le suivi à 1 an ($P < 0.0001$), entre le temps pré-opératoire et le suivi à 18 mois ($P < 0.0001$) entre le temps pré-opératoire et le suivi à 2 ans ($P < 0.0001$), entre le temps post-opératoire immédiat et le suivi à 3 mois ($P = 0.0020$) entre le temps post-opératoire immédiat et le suivi à 6 mois ($P = 0.0049$), entre le temps post-opératoire immédiat et le suivi à 1 an ($P = 0.0003$), entre le temps post-opératoire immédiat et le suivi à 18 mois ($P = 0.0081$) entre le temps post-opératoire immédiat et le suivi à 2 ans ($P = 0.0055$) (Figure 5.9).

Contrairement aux données de Liu et collaborateurs, nous ne mettons *pas* en évidence de baisse significative des diffusivités axiale et radiale à la phase 'hyperaigüe'. Cependant nous observons durant cette phase chez nos patients une tendance à la baisse de la diffu-

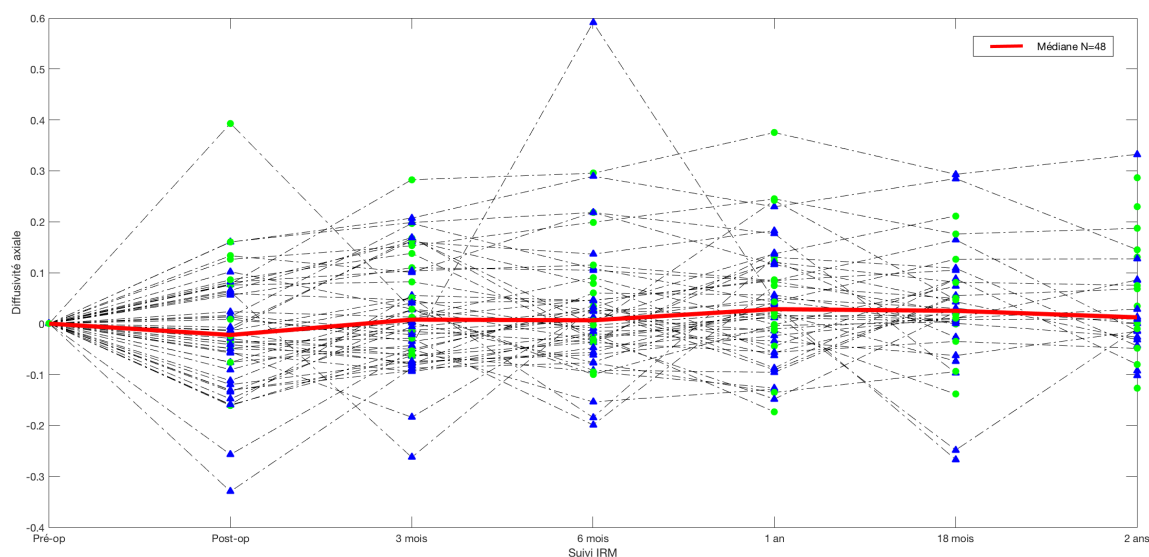


FIGURE 5.8 – **Evolution de la diffusivité axiale au sein de l'ensemble du corps calleux au cours du suivi sur 2 ans.** La courbe rouge représente l'évolution au cours du suivi sur 2 ans de la médiane de la **diffusivité axiale** au sein de **l'ensemble du corps calleux** de notre cohorte de 48 patients opérés en chirurgie éveillée pour lésion gliale de bas grade. A noter que la courbe est normalisée sur la fraction d'anisotropie du temps pré-opératoire. Les courbes en pointillés représentent chaque patient, avec aux points de suivis IRM un triangle bleu si réalisé sur une machine 3.0T et un rond vert si réalisé sur la machine 1.5T.

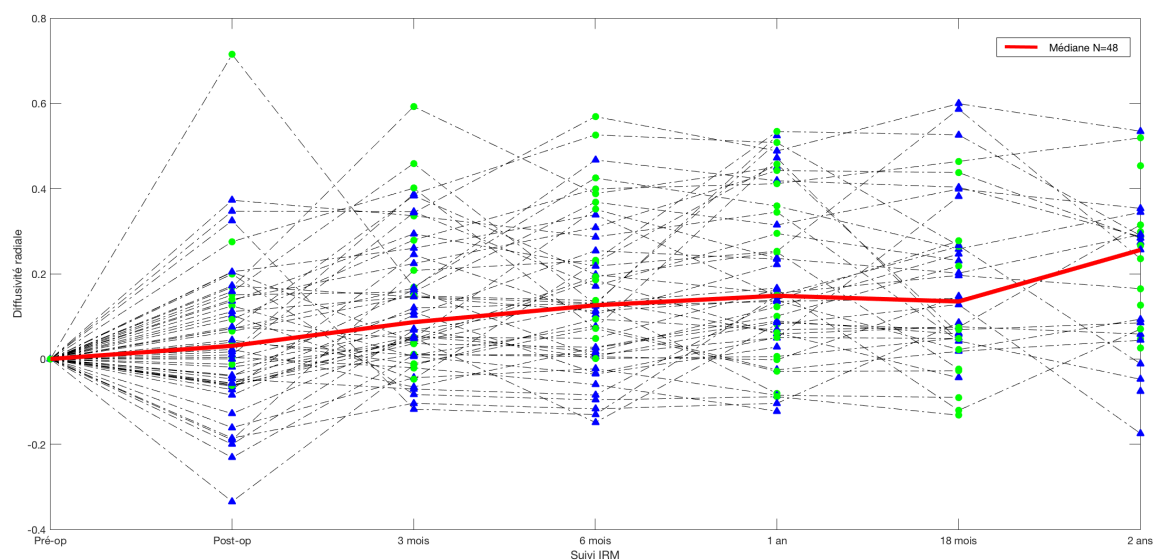


FIGURE 5.9 – **Evolution de la diffusivité radiale au sein de l'ensemble du corps calleux au cours du suivi sur 2 ans.** La courbe rouge représente l'évolution au cours du suivi sur 2 ans de la médiane de la **diffusivité radiale** au sein de **l'ensemble du corps calleux** de notre cohorte de 48 patients opérés en chirurgie éveillée pour lésion gliale de bas grade. A noter que la courbe est normalisée sur la fraction d'anisotropie du temps pré-opératoire. Les courbes en pointillés représentent chaque patient, avec aux points de suivis IRM un triangle bleu si réalisé sur une machine 3.0T et un rond vert si réalisé sur la machine 1.5T.

sivité axiale et une tendance à l'augmentation de la diffusivité radiale. Ces résultats sont plus en accord avec les données de Concha et collaborateurs, qui observent ce même type d'évolution une semaine après une callosotomie partielle (CONCHA et collab. [2006]). Concha et collaborateurs expliquent la baisse de la diffusivité axiale par la fragmentation précoce de l'axone, phénomène bien connu en histologie (CONCHA et collab. [2006]). La tendance à l'augmentation de la diffusivité radiale à la phase 'hyperaigue' serait en lien avec la relative intégrité de la myéline au début du processus (CONCHA et collab. [2006]). Liu et collaborateurs expliquent les différences entre leurs résultats et ceux de Concha et collaborateurs par une différence de délai : 1 à 2 jours pour Liu et collaborateurs et une semaine pour Concha et al. En terme de délai, notre étude est cependant plus proche de celle de Liu et collaborateurs avec l'ensemble des IRM post-opératoires réalisés dans les 36 heures après la chirurgie. Ces discordances pourraient également être lié au type de faisceau étudié (fornix pour LIU et collab. [2013]), la vitesse de dégénérescence axonale étant conditionnée par le diamètre des fibres (LUBINSKA [1977]).

A la phase chronique (à partir de 3 mois), la nette majoration de la diffusivité radiale progressive à long terme que nous constatons est bien connue est reflète à la fois la *dégradation de la myéline et de l'axone* avec clairance des débris autorisant une diffusion libre des molécules d'eau perpendiculaire aux axones.

En ce qui concerne la diffusivité axiale à la phase chronique, nos résultats divergent encore une fois des données de Liu et collaborateurs (LIU et collab. [2013]). Liu et collaborateurs observent une diminution de la diffusivité axiale à la phase chronique chez 4 de leurs 6 patients (LIU et collab. [2013]). Nous montrons au contraire une pseudo-normalisation voir discrète majoration de la diffusivité axiale à moyen terme (augmentation significatives entre le temps post-opératoire immédiat et le suivi à 3 mois et entre le temps post-opératoire immédiat et le suivi à 6 mois) comme l'avaient auparavant mis en évidence Concha et collaborateurs (CONCHA et collab. [2006]). Cette pseudo-normalisation voire augmentation pourrait également être expliquée par la clairance des fragments axonales dégradés permettant une majoration de la diffusion des molécules d'eau de façon longitudinale. On peut également faire l'hypothèse que l'atteinte de la myéline soit prépondérante sur l'atteinte axonale (DINKEL et collab. [2014]) ou encore qu'il puisse exister une régénération axonale (KERSCHENSTEINER et collab. [2005]).

D'après ces données, la tendance à la baisse de la FA au temps post-opératoire immédiat, significative au sein du splénium, serait liée à la tendance à la baisse de la diffusivité axiale tandis que la baisse de la FA à la phase chronique serait liée à la nette majoration de la diffusivité radiale (CONCHA et collab. [2006]).

Après 3 mois, on observe statistiquement chez nos patients une *stabilité de la fraction d'anisotropie à long terme*. Des études similaires longitudinales péri-opératoires en tenseur de diffusion vont dans ce sens. Pour exemple, Mac donald et collaborateurs montrent après une lobectomie antérieure une baisse de la FA au sein du splénium du corps calleux, deux mois après la chirurgie avec une absence de modification dans l'intervalle de suivi 2 mois - 1 an (MCDONALD et collab. [2010]).

Li et collaborateurs, quant à eux observent après une lobectomie temporale antérieure pour épilepsie, une diminution de la FA au sein du genou, du corps et du splénium du corps calleux controlatéral avec une reaugmentation de la FA au cours du suivi à 2 ans (LI et collab. [2019]). On peut attribuer cette reaugmentation à 2 ans à une réorganisation neuronale, possiblement en partie liée à l'interruption de réseaux épileptiques dans

le cadre particulier de ces lobectomies temporales antérieures. Bien que l'ensemble de nos patients soient épileptiques, et que la chirurgie ait un large bénéfice sur ces symptômes, nous n'observons pas de réaugmentation statistique à 2 ans de la fraction d'anisotropie. Nous constatons bien une absence de différence significative entre le temps pré-opératoire et le suivi à 2 ans pour le corps et le splénium du corps calleux, sans en revanche de différence significative constatée entre le suivi à 3 mois ou autre point temporel et le suivi à 2 ans. L'absence de mise en évidence de réaugmentation de la FA à long terme pourrait être liée à nos effectifs plus réduits pour les points temporels 18 mois et 2 ans. L'hétérogénéité des évolutions cliniques à 2 ans chez nos patients, avec dans certains cas des progressions tumorales significatives et/ou adjonction de chimiothérapie et/ou adjonction de radiothérapie, pourrait également expliquer l'absence de réaugmentation de FA à long terme dans notre étude.

Dans tous les cas, après une neurochirurgie, *le phénomène de dégénérescence des fibres blanches* semble prendre fin vers 3 mois et donc plus prématurément que ce qui est constaté dans le cadre des traumatismes crâniens.

Nous avons ensuite souhaité compléter l'étude en corrélant ces évolutions de FA à la présence ou non de *déficits cliniques transitoires* relevés après la chirurgie éveillée.

5.5.5 Corrélation aux données cliniques

Relation entre données cliniques et évolution de la FA

La question posée était la suivante : *la présence d'un déficit est-elle prédictive de l'évolution de l'intégrité des fibres blanches au sein du corps calleux*, autrement dit les transections de fibres survenant au cours de la chirurgie et mises en évidence en tenseur de diffusion -essentiellement à partir de 3 mois- concourent-elles aux déficits transitoires constatés après la chirurgie ?

Les courbes suivantes représentent l'évolution différenciée de la fraction d'anisotropie sur 2 ans d'un groupe de patients ne présentant pas de déficit après la chirurgie et d'un groupe de patients présentant un déficit après la chirurgie pour le corps calleux de façon globale (Figure 5.10) et par régions (Figure 5.11)(Figure 5.12)(Figure 5.13)). Il n'existe *aucune différence significative* concernant l'évolution de la fraction d'anisotropie entre ces deux différentes populations de patients.

Les déficits cliniques transitoires post-opératoires ne semblent donc pas corrélés aux évolutions de la fraction d'anisotropie au sein du corps calleux.

Relation entre données cliniques et évolution des diffusivités radiale et axiale

Nous récapitulons d'abord les corrélations que nous avons pu mettre en évidence.

Dans le cadre d'une régression logistique incluant âge, sexe, latéralité manuelle, côté de la tumeur et localisation de la tumeur, l'apparition d'un déficit clinique transitoire post-opératoire était significativement corrélée à la variation des valeurs de L1 (λ_1) entre le temps pré-opératoire et le suivi à 3 mois, et entre le temps pré-opératoire et le suivi à 2 ans. L'autre variable incluse dans le modèle était dans les 2 cas la latéralité manuelle.

Pour la variable variation entre le temps pré-opératoire et le suivi à 3 mois, $P = 0.0266$ (OR = 0.0001 ; IC95% 0.0000 à 0.3522) avec $P = 0.0142$ pour la latéralité manuelle (OR = 0.0522 ; IC95% 0.0049 à 0.5530), un pourcentage de cas correctement classés de 75%, une aire sous

la courbe de 0.768 (IC95% 0.623 à 0.877).

Pour la variable variation entre le temps pré-opératoire et le suivi à 2 ans, $P = 0.0487$ (OR = 0.000 ; IC95% 9.7676E-15 à 0.9094) avec $P = 0.0203$ pour la latéralité manuelle (OR = 0.0027 ; IC95% 0.0000 à 0.3970), un pourcentage de cas correctement classés de 86.21%, une aire sous la courbe de 0.929 (IC95% 0.769 à 0.991).

Il faut rester prudent quant à l'interprétation de ces corrélations, du fait d'une *faible significativité* d'une part, et de l'absence d'explication physiopathologique certaine. C'est en effet les patients sans déficit qui présentent la diffusivité axiale la plus basse à 3 mois ou à 2 ans, autrement dit l'apparition d'un déficit clinique est prédictif d'une augmentation plus marquée de la diffusivité axiale à 3 mois et à 2 ans. Une hypothèse pourrait être, comme vu précédemment, que la fragmentation axonale et la clairance des débris entraînent une majoration de la diffusivité des molécules d'eau dans le sens longitudinal, et non pas une baisse comme on pourrait l'attendre. Une augmentation de la diffusivité axiale serait alors un témoin d'une atteinte plus marquée de la substance blanche, et un biomarqueur plus fiable que la fraction d'anisotropie. Cela demande cependant une confirmation et clarification par d'autres études sur le sujet.

Les variations longitudinales de la diffusivité radiale n'était quant à elle pas corrélées aux déficits cliniques transitoires post-opératoires. Les évolutions différenciées de la diffusivité axiale et de la diffusivité radiale pour les patients avec ou sans déficit clinique transitoire sont illustrés par les figures 5.14 et 5.15.

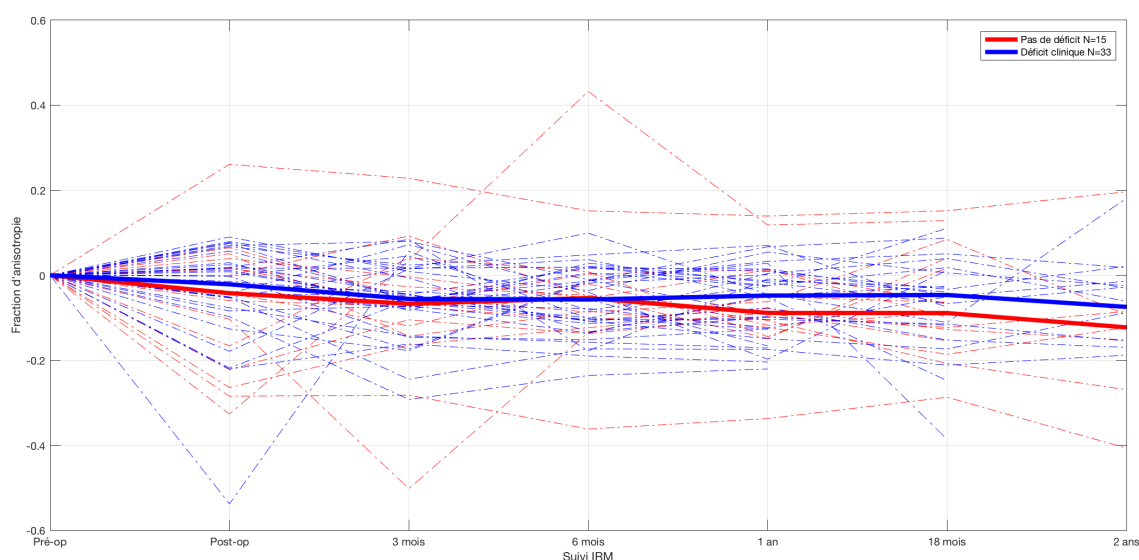


FIGURE 5.10 – Evolution différenciée de la fraction d'anisotropie en fonction du statut clinique post-opératoire immédiat au sein de l'ensemble du corps calleux au cours du suivi sur 2 ans. La courbe bleue représente l'évolution au cours du suivi sur 2 ans de la médiane de la **fraction d'anisotropie** au sein de l'ensemble du corps calleux chez les patients de notre cohorte qui présentaient un déficit transitoire ou une aggravation neurologique après la chirurgie. La courbe rouge représente l'évolution au cours du suivi sur 2 ans de la médiane de la **fraction d'anisotropie** au sein de l'ensemble du corps calleux chez les patients de notre cohorte qui ne présentaient pas de déficit transitoire ou d'aggravation neurologique après la chirurgie. A noter que la courbe est normalisée sur la fraction d'anisotropie du temps pré-opératoire.

5.5.6 Limites

Nous exposons ici les différentes *difficultés et limites* auxquelles nous avons pu être confrontés au cours de la réalisation de ce travail.

Nous avons dû tout d'abord prendre en compte le fait que, pour un même patient, les IRM au cours du suivi à long terme (Cohorte 2) pouvaient être réalisés sur des *machines différentes*, soit 1.5 Tesla ou 3.0 Tesla. Ceci en raison des contraintes liées notamment aux urgences accueillies par notre service, et changement de machine lié au renouvellement cyclique classique de l'équipement dans l'intervalle de l'étude. Le tout ne permettait pas un suivi systématique sur une même machine. Notre étude se rapproche donc en cela du soin courant. Des biais peuvent de ce fait émerger, puisque qu'il a été démontré que les valeurs de fraction d'anisotropie peuvent être différentes ($< 5\%$) pour un même patient suivant la puissance du champs magnétique de l'IRM utilisé (VENKATRAMAN et collab. [2015], ALEXANDER et collab. [2006], HUISMAN et collab. [2006]).

Pour résoudre au mieux ce problème nous avons normalisé chaque valeur pour chaque patient, chaque point temporel et chaque région du corps calleux avec des valeurs moyennes calculées à partir de deux cohortes de sujets témoins, acquises l'une à 1,5 Tesla et l'autre à 3,0 Tesla. Cette méthodologie avait été notamment utilisé par Galanaud et collaborateurs dans l'évaluation de la substance blanche par tenseur de diffusion dans le cadre des traumatisme crâniens graves (GALANAUD et collab. [2012]).

Bien que des séquences différentes aient parfois été acquises au cours du suivi, les paramètres les plus susceptibles d'impacter les valeurs de FA, à savoir le nombre de directions,

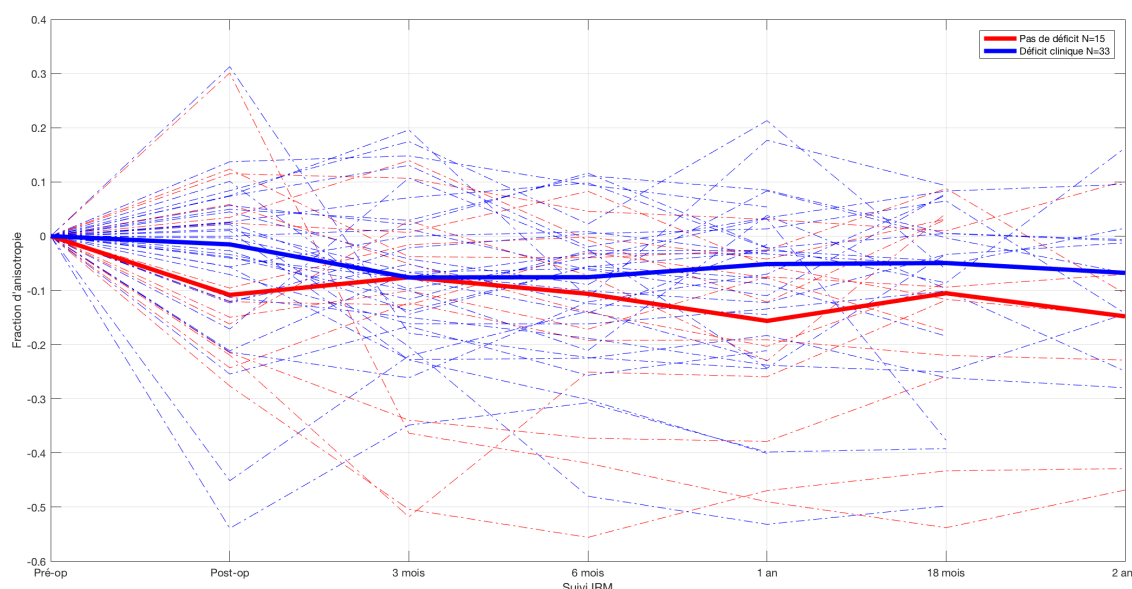


FIGURE 5.11 – Evolution différenciée de la fraction d'anisotropie en fonction du statut clinique post-opératoire immédiat au sein du genou du corps calleux au cours du suivi sur 2 ans. La courbe bleue représente l'évolution au cours du suivi sur 2 ans de la médiane de la **fraction d'anisotropie** au sein du **genou du corps calleux** chez les patients de notre cohorte qui présentaient un déficit transitoire ou une aggravation neurologique après la chirurgie. La courbe rouge représente l'évolution au cours du suivi sur 2 ans de la médiane de la **fraction d'anisotropie** au sein du **genou du corps calleux** chez les patients de notre cohorte qui ne présentaient pas de déficit transitoire ou d'aggravation neurologique après la chirurgie. A noter que la courbe est normalisée sur la fraction d'anisotropie du temps pré-opératoire.

la taille du voxel et les valeurs de **b**, étaient conservés entre les séquences pour la cohorte et les deux groupes de témoins (BARRIO-ARRANZ et collab. [2015]).

Cependant, *temps de répétition*, *temps d'écho*, et acquisition SMS (Simultaneous Multi-Slice) versus *non-SMS*, étaient des caractéristiques parfois différentes entre les séquences, ce qui peut être à l'origine d'une potentielle altération de la précision des données, altération non évaluée à notre connaissance dans la littérature. Nous pouvons remarquer que, malgré ces biais potentiels, nos résultats restent concordants avec la littérature.

D'autre part, dans notre seconde cohorte le critère d'inclusion majeur était un suivi IRM à long terme disponible, c'est à dire à 18 mois et/ou à 2 ans. Ainsi les effectifs à 18 mois et 2 ans sont réduits comparativement aux autres points temporels, ce qui concourt à une perte de puissance dans l'analyse statistique incluant ces points.

Enfin, et le plus important peut-être, les *événements se produisant au cours de l'évolution de la maladie n'ont pas été pris en compte dans l'analyse* : progression, éventuelle chimiothérapie ou radiothérapie. Il peut en résulter des modifications de la substance blanche non liées à la chirurgie initiale et à la dégénérescence axonale, à l'origine d'une hétérogénéité des données, essentiellement lors du suivi à long terme entre patients, et donc des résultats affaiblis. Nous pouvons par exemple faire l'hypothèse qu'en l'absence de ces potentiels facteurs confondants nous constaterions peut-être une remontée de la fraction d'anisotropie à long terme.

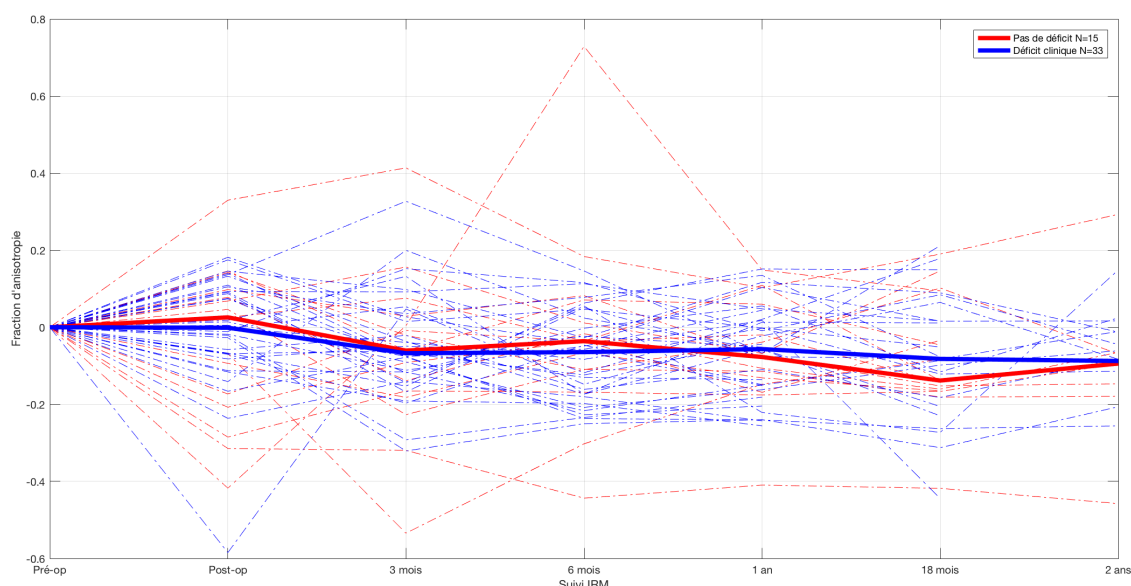


FIGURE 5.12 – Evolution différenciée de la fraction d'anisotropie en fonction du statut clinique post-opératoire immédiat au sein du corps du corps calleux au cours du suivi sur 2 ans. La courbe bleu représente l'évolution au cours du suivi sur 2 ans de la médiane de la **fraction d'anisotropie** au sein du **corps du corps calleux** chez les patients de notre cohorte qui présentaient un déficit transitoire ou une aggravation neurologique après la chirurgie. La courbe rouge représente l'évolution au cours du suivi sur 2 ans de la médiane de la **fraction d'anisotropie** au sein du **corps du corps calleux** chez les patients de notre cohorte qui ne présentaient pas de déficit transitoire ou d'aggravation neurologique après la chirurgie. A noter que la courbe est normalisée sur la fraction d'anisotropie du temps pré-opératoire.

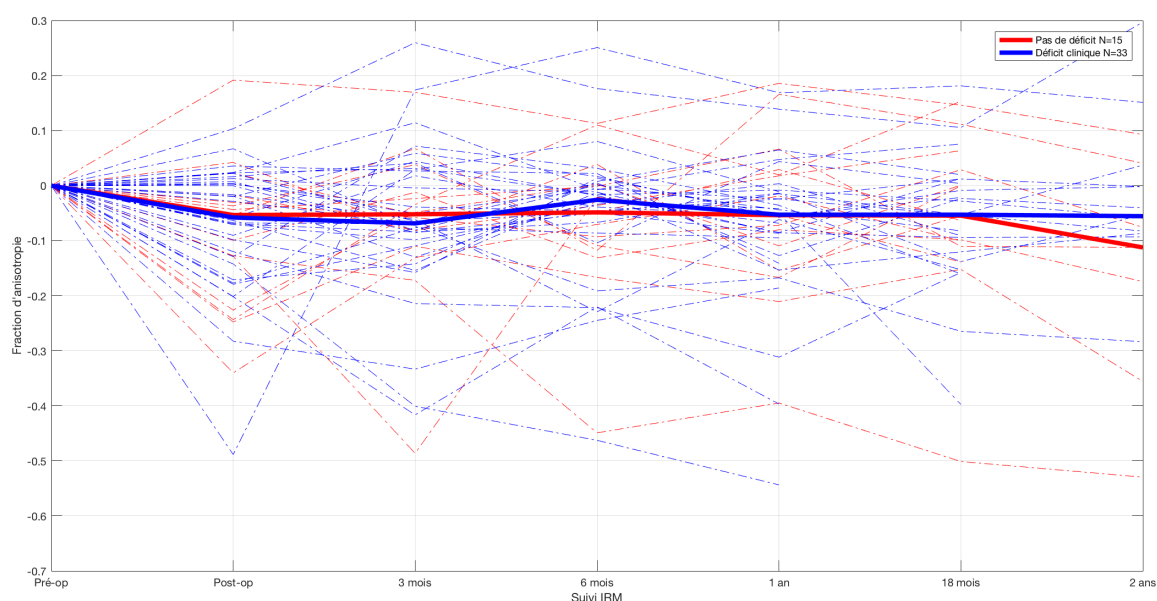


FIGURE 5.13 – Evolution différenciée de la fraction d'anisotropie en fonction du statut clinique post-opératoire immédiat au sein du splénium du corps calleux au cours du suivi sur 2 ans. La courbe bleu représente l'évolution au cours du suivi sur 2 ans de la médiane de la **fraction d'anisotropie** au sein du **splénium du corps calleux** chez les patients de notre cohorte qui présentaient un déficit transitoire ou une aggravation neurologique après la chirurgie. La courbe rouge représente l'évolution au cours du suivi sur 2 ans de la médiane de la **fraction d'anisotropie** au sein du **splénium du corps calleux** chez les patients de notre cohorte qui ne présentaient pas de déficit transitoire ou d'aggravation neurologique après la chirurgie. A noter que la courbe est normalisée sur la fraction d'anisotropie du temps pré-opératoire.

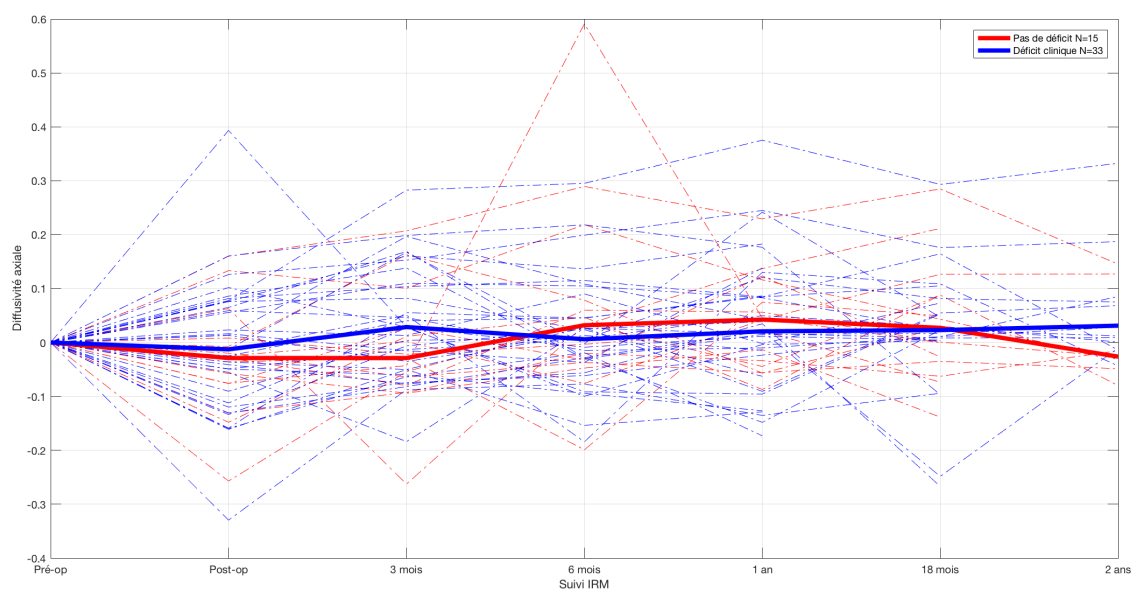


FIGURE 5.14 – **Evolution différenciée de la diffusivité axiale en fonction du statut clinique post-opératoire immédiat au sein de l'ensemble du corps calleux au cours du suivi sur 2 ans.** La courbe bleu représente l'évolution au cours du suivi sur 2 ans de la médiane de la **diffusivité axiale** au sein de l'ensemble du corps calleux chez les patients de notre cohorte qui présentaient un déficit transitoire ou une aggravation neurologique après la chirurgie. La courbe rouge représente l'évolution au cours du suivi sur 2 ans de la médiane de **ldiffusivité axiale** au sein de l'ensemble du corps calleux chez les patients de notre cohorte qui ne présentaient pas de déficit transitoire ou d'aggravation neurologique après la chirurgie. A noter que la courbe est normalisée sur la diffusivité axiale du temps pré-opératoire.

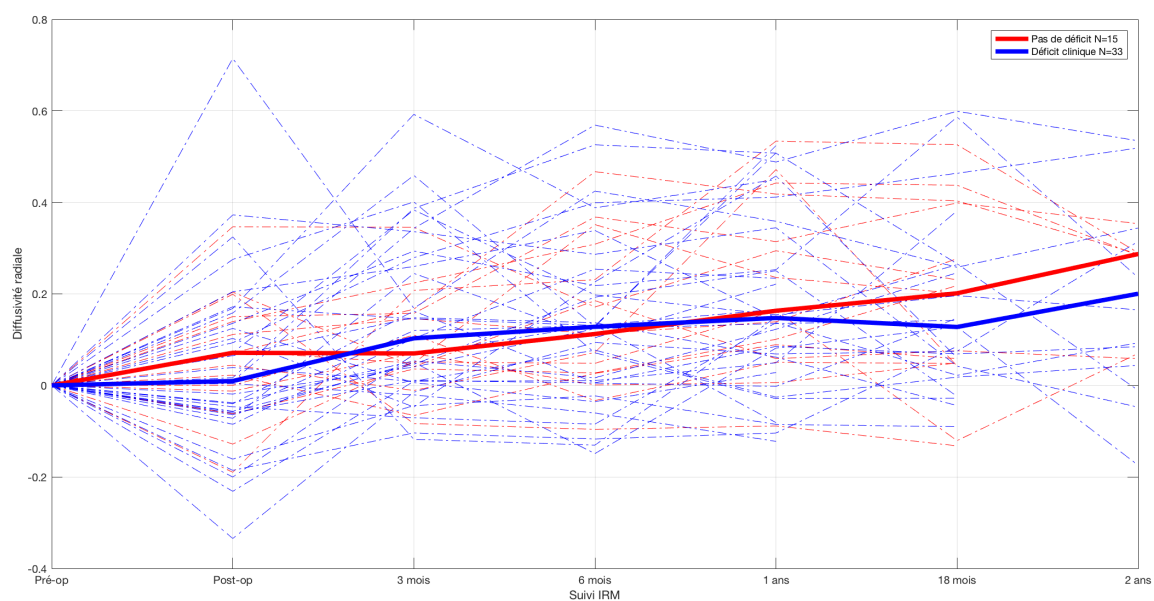


FIGURE 5.15 – Evolution différenciée de la diffusivité radiale en fonction du statut clinique post-opératoire immédiat au sein de l'ensemble du corps calleux au cours du suivi sur 2 ans. La courbe bleu représente l'évolution au cours du suivi sur 2 ans de la médiane de la **diffusivité radiale** au sein de l'ensemble du corps calleux chez les patients de notre cohorte qui présentaient un déficit transitoire ou une aggravation neurologique après la chirurgie. La courbe rouge représente l'évolution au cours du suivi sur 2 ans de la médiane de la **diffusivité radiale** au sein de l'ensemble du corps calleux chez les patients de notre cohorte qui ne présentaient pas de déficit transitoire ou d'aggravation neurologique après la chirurgie. A noter que la courbe est normalisée sur la diffusivité radiale du temps pré-opératoire.

5.6 Conclusion intermédiaire :

Nous avons mis en évidence une *baisse progressive de la FA* qui devient *significative pour le corps calleux dans son ensemble à 3 mois*.

Cette altération du corps calleux que l'on détecte à 3 mois pourrait être le reflet tardif d'un événement per-opératoire. A noter que pour le splénium du corps calleux cette baisse de FA est significative dès le temps post-opératoire immédiat.

Cependant nous ne sommes pas parvenus à établir une corrélation entre ces résultats de connectivité anatomique et les résultats de connectivité fonctionnelle. Nous pouvons esquisser un argument selon lequel cette absence de corrélation est le reflet d'une origine plus complexe de la baisse transitoire d'homotopie fonctionnelle, avec *plusieurs phénomènes probablement intriqués*. En effet, il reste possible que l'atteinte transitoire de l'homotopie fonctionnelle soit en partie, et pour certains patients, liée à des transections de fibres, mais également à d'autres phénomènes concomitants tels que des modifications perfusionnelles ou des atteintes de structures sous-corticales comme nous allons l'aborder dans le chapitre suivant.

A plus long terme après la chirurgie, au delà de 3 mois de suivi, la FA se stabilisait dans notre étude de façon analogue à d'autres travaux de la littérature, montrant que le phénomène de dégénérescence axonale est un processus limité dans le temps. La dégradation des fibres semble stoppée plus précocement que ce qui pu être observé après un traumatisme crânien. Nous avons également rapporté les évolutions précoces post-opératoires, et à long terme après chirurgie, des diffusivités axiale et radiale. Celles-ci :

1. sont cohérentes avec certaines études similaires ;
2. soutiennent les connaissances histophysiopathologiques concernant la dégénérescence axonale ;
3. apportent des données supplémentaires à une littérature relativement éparse sur le sujet.

Les variations longitudinales de diffusivité axiale étaient par ailleurs corrélées significativement à l'apparition d'un déficit transitoire post-opératoire, ces résultats étant à traiter avec précautions du fait de la faible significativité et d'explications physiopathologiques sous-jacentes incertaines.

Toutes ces données pourraient être importantes, puisque l'évaluation de l'*état du corps calleux*, partie intégrante du *connectome*, pourrait nous donner une *indication sur le potentiel de plasticité* de ces patients quelques années après la première chirurgie, et ce particulièrement en vue d'une potentielle deuxième chirurgie éveillée.

5.7 Références

- ABOITIZ, F. 1992, «Brain connections : interhemispheric fiber systems and anatomical brain asymmetries in humans», *Biol. Res.*, vol. 25, n° 2, p. 51–61. [104](#)
- ALEXANDER, A. L., J. E. LEE, Y. C. WU et A. S. FIELD. 2006, «Comparison of diffusion tensor imaging measurements at 3.0 T versus 1.5 T with and without parallel imaging», *Neuroimaging Clin. N. Am.*, vol. 16, n° 2, p. 299–309. [123](#)

- ANDERSSON, J. L. R. et S. N. SOTIROPOULOS. 2016, «An integrated approach to correction for off-resonance effects and subject movement in diffusion MR imaging», *Neuroimage*, vol. 125, p. 1063–1078. [109](#)
- AOKI, Y., Y. N. YONCHEVA, B. CHEN, T. NATH, D. SHARP, M. LAZAR, P. VELASCO, M. P. MILHAM et A. DI MARTINO. 2017, «Association of White Matter Structure With Autism Spectrum Disorder and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder», *JAMA Psychiatry*, vol. 74, n° 11, p. 1120–1128. [107](#)
- BARRIO-ARRANZ, G., R. DE LUIS-GARCÍA, A. TRISTÁN-VEGA, M. MARTÍN-FERNÁNDEZ et S. AJA-FERNÁNDEZ. 2015, «Impact of MR Acquisition Parameters on DTI Scalar Indexes : A Tractography Based Approach», *PLoS ONE*, vol. 10, n° 10, p. e0137905. [124](#)
- BELL, P. T. et J. M. SHINE. 2016, «Subcortical contributions to large-scale network communication», *Neurosci Biobehav Rev*, vol. 71, p. 313–322. [108](#)
- BLEDSON, I. O., G. T. STEBBINS, D. MERKITCH et J. G. GOLDMAN. 2018, «White matter abnormalities in the corpus callosum with cognitive impairment in Parkinson disease», *Neurology*, vol. 91, n° 24, p. e2244–e2255. [107](#)
- BLOOM, J. S. et G. W. HYND. 2005, «The role of the corpus callosum in interhemispheric transfer of information : excitation or inhibition?», *Neuropsychol Rev*, vol. 15, n° 2, p. 59–71. [106](#)
- CAMINITI, R., F. CARDUCCI, C. PIERVINCENZI, A. BATTAGLIA-MAYER, G. CONFALONE, F. VISCO-COMANDINI, P. PANTANO et G. M. INNOCENTI. 2013, «Diameter, length, speed, and conduction delay of callosal axons in macaque monkeys and humans : comparing data from histology and magnetic resonance imaging diffusion tractography», *J. Neurosci.*, vol. 33, n° 36, p. 14501–14511. [105](#)
- CAMINITI, R., H. GHAZIRI, R. GALUSKE, P. R. HOF et G. M. INNOCENTI. 2009, «Evolution amplified processing with temporally dispersed slow neuronal connectivity in primates», *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, vol. 106, n° 46, p. 19551–19556. [106](#)
- CONCHA, L., D. W. GROSS, B. M. WHEATLEY et C. BEAULIEU. 2006, «Diffusion tensor imaging of time-dependent axonal and myelin degradation after corpus callosotomy in epilepsy patients», *Neuroimage*, vol. 32, n° 3, p. 1090–1099. [120](#)
- CUMMING, W. J. 1970, «An anatomical review of the corpus callosum», *Cortex*, vol. 6, n° 1, p. 1–18. [104](#)
- CYPRIEN, F., N. M. DE CHAMPFLEUR, J. DEVERDUN, E. OLIÉ, E. LE BARS, A. BONAFÉ, T. MURA, F. JOLLANT, P. COURTET et S. ARTERO. 2016, «Corpus callosum integrity is affected by mood disorders and also by the suicide attempt history : A diffusion tensor imaging study», *J Affect Disord*, vol. 206, p. 115–124. [107](#)
- DE BENEDICTIS, A., L. PETIT, M. DESCOTEAUX, C. E. MARRAS, M. BARBARESCHI, F. CORSINI, M. DALLABONA, F. CHIOFFI et S. SARUBBO. 2016, «New insights in the homotopic and heterotopic connectivity of the frontal portion of the human corpus callosum revealed by microdissection and diffusion tractography», *Hum Brain Mapp*, vol. 37, n° 12, p. 4718–4735. [107](#)

- DINKEL, J., A. DRIER, O. KHALILZADEH, V. PERLBARG, V. CZERNECKI, R. GUPTA, F. GOMAS, P. SANCHEZ, D. DORMONT, D. GALANAUD, R. D. STEVENS et L. PUYBASSET. 2014, «Long-term white matter changes after severe traumatic brain injury : a 5-year prospective cohort», *AJNR Am J Neuroradiol*, vol. 35, n° 1, p. 23–29. [112](#), [120](#)
- EDLOW, B. L., W. A. COPEN, S. IZZY, K. BAKHADIROV, A. VAN DER KOUWE, M. B. GLENN, S. M. GREENBERG, D. M. GREER et O. WU. 2016, «Diffusion tensor imaging in acute-to-subacute traumatic brain injury : a longitudinal analysis», *BMC Neurol*, vol. 16, p. 2. [113](#)
- FARBOTA, K. D., A. SODHI, B. B. BENDLIN, D. G. MCLAREN, G. XU, H. A. ROWLEY et S. C. JOHNSON. 2012, «Longitudinal volumetric changes following traumatic brain injury : a tensor-based morphometry study», *J Int Neuropsychol Soc*, vol. 18, n° 6, p. 1006–1018. [112](#)
- GALANAUD, D., V. PERLBARG, R. GUPTA, R. D. STEVENS, P. SANCHEZ, E. TOLLARD, N. M. DE CHAMPFLEUR, J. DINKEL, S. FAIVRE, G. SOTO-ARES, B. VEBER, V. COTTENCEAU, F. MASSON, T. TOURDIAS, E. ANDRÉ, G. AUDIBERT, E. SCHMITT, D. IBARROLA, F. DAILLER, A. VANHAUDENHUYSE, L. TSHIBANDA, J. F. PAYEN, J. F. LE BAS, A. KRAINIK, N. BRUDER, N. GIRARD, S. LAUREYS, H. BENALI, L. PUYBASSET, D. DORMONT, L. ABDENNOUR, D. LECLERCQ, P. POETE, B. RIEGEL, B. TAVERNIER, P. JISSENDI, C. DELMAIRE, J. P. PRUVO, P. GOUIN, P. G. GUITARD, E. G?RARDIN, G. PEROT, F. SZTARK, V. DOUSSET, A. BOULARAN, P. F. PERRIGAULT, E. LE BARS, A. BONAFÉ, C. CHARPENTIER, A. BAUMANN, C. DI ROIO et D. SAPPEY-MARINIER. 2012, «Assessment of white matter injury and outcome in severe brain trauma : a prospective multicenter cohort», *Anesthesiology*, vol. 117, n° 6, p. 1300–1310. [123](#)
- HINKLEY, L. B., E. J. MARCO, E. G. BROWN, P. BUKSHUPUN, J. GOLD, S. HILL, A. M. FINDLAY, R. J. JEREMY, M. L. WAKAHIRO, A. J. BARKOVICH, P. MUKHERJEE, E. H. SHERR et S. S. NAGARAJAN. 2016, «The Contribution of the Corpus Callosum to Language Lateralization», *J. Neurosci.*, vol. 36, n° 16, p. 4522–4533. [106](#)
- HINKLEY, L. B., E. J. MARCO, A. M. FINDLAY, S. HONMA, R. J. JEREMY, Z. STROMINGER, P. BUKSHUPUN, M. WAKAHIRO, W. S. BROWN, L. K. PAUL, A. J. BARKOVICH, P. MUKHERJEE, S. S. NAGARAJAN et E. H. SHERR. 2012, «The role of corpus callosum development in functional connectivity and cognitive processing», *PLoS ONE*, vol. 7, n° 8, p. e39 804. [106](#)
- HOFER, S. et J. FRAHM. 2006, «Topography of the human corpus callosum revisited—comprehensive fiber tractography using diffusion tensor magnetic resonance imaging», *Neuroimage*, vol. 32, n° 3, p. 989–994. [105](#)
- HUISMAN, T. A., T. LOENNEKER, G. BARTA, M. E. BELLEMANN, J. HENNIG, J. E. FISCHER et K. A. IL'YASOV. 2006, «Quantitative diffusion tensor MR imaging of the brain : field strength related variance of apparent diffusion coefficient (ADC) and fractional anisotropy (FA) scalars», *Eur Radiol*, vol. 16, n° 8, p. 1651–1658. [123](#)
- JARBO, K., T. VERSTYNEN et W. SCHNEIDER. 2012, «In vivo quantification of global connectivity in the human corpus callosum», *Neuroimage*, vol. 59, n° 3, p. 1988–1996. [107](#)
- JENKINSON, M., C. F. BECKMANN, T. E. BEHRENS, M. W. WOOLRICH et S. M. SMITH. 2012, «FSL», *Neuroimage*, vol. 62, n° 2, p. 782–790. [109](#)

- KELLY, S., N. JAHANSHAD, A. ZALESKY, P. KOCHUNOV, I. AGARTZ, C. ALLOZA, O. A. ANDREASSEN, C. ARANGO, N. BANAJ, S. BOUIX, C. A. BOUSMAN, R. M. BROUWER, J. BRUGEMANN, J. BUSTILLO, W. CAHN, V. CALHOUN, D. CANNON, V. CARR, S. CATTS, J. CHEN, J. X. CHEN, X. CHEN, C. CHIAPPONI, K. K. CHO, V. CIULLO, A. S. CORVIN, B. CRESPO-FACORRO, V. CROPLEY, P. DE ROSSI, C. M. DIAZ-CANEJA, E. W. DICKIE, S. EHRLICH, F. M. FAN, J. FASKOWITZ, H. FATOUROS-BERGMAN, L. FLYCKT, J. M. FORD, J. P. FOUCHE, M. FUKUNAGA, M. GILL, D. C. GLAHN, R. GOLLUB, E. D. GOUDZWAARD, H. GUO, R. E. GUR, R. C. GUR, T. P. GURHOLT, R. HASHIMOTO, S. N. HATTON, F. A. HENSKENS, D. P. HIBAR, I. B. HICKIE, L. E. HONG, J. HORACEK, F. M. HOWELLS, H. E. HULSHOFF POL, C. L. HYDE, D. ISAEV, A. JABLENSKY, P. R. JANSEN, J. JANSSEN, E. G. JONSSON, L. A. JUNG, R. S. KAHN, Z. KIKINIS, K. LIU, P. KLAUSER, C. KNOCHEL, M. KUBICKI, J. LAGOPOULOS, C. LANGEN, S. LAWRIE, R. K. LENROOT, K. O. LIM, C. LOPEZ-JARAMILLO, A. LYALL, V. MAGNOTTA, R. C. W. MANDL, D. H. MATHALON, R. W. MCCARLEY, S. MCCARTHY-JONES, C. McDONALD, S. MCEWEN, A. MCINTOSH, T. MELICHER, R. I. MESHOLAM-GATELY, P. T. MICHIE, B. MOWRY, B. A. MUELLER, D. T. NEWELL, P. O'DONNELL, V. OERTEL-KNOCHEL, L. OESTREICH, S. A. PACIGA, C. PANTELIS, O. PASTERNAK, G. PEARLSON, G. R. PELLICANO, A. PEREIRA, J. PINEDA ZAPATA, F. PIRAS, S. G. POTKIN, A. PREDA, P. E. RASSER, D. R. ROALF, R. ROIZ, A. ROOS, D. ROTENBERG, T. D. SATTERTHWAITE, P. SAVADJIEV, U. SCHALL, R. J. SCOTT, M. L. SEAL, L. J. SEIDMAN, C. SHANNON WEICKERT, C. D. WHELAN, M. E. SHENTON, J. S. KWON, G. SPALLETTA, F. SPANIEL, E. SPROOTEN, M. STABLEIN, D. J. STEIN, S. SUNDRAM, Y. TAN, S. TAN, S. TANG, H. S. TEMMINGH, L. T. WESTLYE, S. TONNESEN, D. TORDESILLAS-GUTIERREZ, N. T. DOAN, J. VAIDYA, N. E. M. VAN HAREN, C. D. VARGAS, D. VECCHIO, D. VELAKOULIS, A. VOINESKOS, J. Q. VOYVODIC, Z. WANG, P. WAN, D. WEI, T. W. WEICKERT, H. WHALLEY, T. WHITE, T. J. WHITFORD, J. D. WOJCIK, H. XIANG, Z. XIE, H. YAMAMORI, F. YANG, N. YAO, G. ZHANG, J. ZHAO, T. G. M. VAN ERP, J. TURNER, P. M. THOMPSON et G. DONOHOE. 2018, «Widespread white matter microstructural differences in schizophrenia across 4322 individuals : results from the ENIGMA Schizophrenia DTI Working Group», *Mol. Psychiatry*, vol. 23, n° 5, p. 1261–1269. [106](#)
- KERSCHENSTEINER, M., M. E. SCHWAB, J. W. LICHTMAN et T. MISGELD. 2005, «In vivo imaging of axonal degeneration and regeneration in the injured spinal cord», *Nat. Med.*, vol. 11, n° 5, p. 572–577. [120](#)
- LAMANTIA, A. S. et P. RAKIC. 1990, «Cytological and quantitative characteristics of four cerebral commissures in the rhesus monkey», *J. Comp. Neurol.*, vol. 291, n° 4, p. 520–537. [106](#)
- LI, W., D. AN, X. TONG, W. LIU, F. XIAO, J. REN, R. NIU, Y. TANG, B. ZHOU, D. LEI, Y. JIANG, C. LUO, D. YAO, Q. GONG et D. ZHOU. 2019, «Different patterns of white matter changes after successful surgery of mesial temporal lobe epilepsy», *Neuroimage Clin*, vol. 21, p. 101631. [120](#)
- LIU, M., D. W. GROSS, B. M. WHEATLEY, L. CONCHA et C. BEAULIEU. 2013, «The acute phase of Wallerian degeneration : longitudinal diffusion tensor imaging of the fornix following temporal lobe surgery», *Neuroimage*, vol. 74, p. 128–139. [118](#), [120](#)
- LJUNGQVIST, J., D. NILSSON, M. LJUNGBERG, E. ESBJÖRNSSON, C. ERIKSSON-RITZÉN et T. SKOGLUND. 2017, «Longitudinal changes in diffusion tensor imaging parameters of the corpus callosum between 6 and 12 months after diffuse axonal injury», *Brain Inj*, vol. 31, n° 3, p. 344–350. [112](#)

- LOUIS, D. N., H. OHGAKI, O. D. WIESTLER, W. K. CAVENEE, P. C. BURGER, A. JOUVET, B. W. SCHEITHAUER et P. KLEIHUES. 2007, «The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system», *Acta Neuropathol.*, vol. 114, n° 2, p. 97–109. [114](#)
- LUBINSKA, L. 1977, «Early course of Wallerian degeneration in myelinated fibres of the rat phrenic nerve», *Brain Res.*, vol. 130, n° 1, p. 47–63. [120](#)
- MAYO, C. D., E. L. MAZEROLLE, L. RITCHIE, J. D. FISK et J. R. GAWRYLUK. 2017, «Longitudinal changes in microstructural white matter metrics in Alzheimer's disease», *Neuroimage Clin.*, vol. 13, p. 330–338. [107](#)
- MCDONALD, C. R., D. J. HAGLER, H. M. GIRARD, C. PUNG, M. E. AHMADI, D. HOLLAND, R. H. PATEL, D. BARBA, E. S. TECOMA, V. J. IRAGUI, E. HALGREN et A. M. DALE. 2010, «Changes in fiber tract integrity and visual fields after anterior temporal lobectomy», *Neurology*, vol. 75, n° 18, p. 1631–1638. [120](#)
- PEARCE, J. M. 2007, «Corpus callosum», *Eur. Neurol.*, vol. 57, n° 4, p. 249–250. [104](#)
- ROLAND, J. L., A. Z. SNYDER, C. D. HACKER, A. MITRA, J. S. SHIMONY, D. D. LIMBRICK, M. E. RAICHLE, M. D. SMYTH et E. C. LEUTHARDT. 2017, «On the role of the corpus callosum in interhemispheric functional connectivity in humans», *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, vol. 114, n° 50, p. 13 278–13 283. [107](#), [108](#)
- SHEN, K., B. MISIC, B. N. CIPOLLINI, G. BEZGIN, M. BUSCHKUEHL, R. M. HUTCHISON, S. M. JAEGGI, E. KROSS, S. J. PELTIER, S. EVERLING, J. JONIDES, A. R. MCINTOSH et M. G. BERMAN. 2015, «Stable long-range interhemispheric coordination is supported by direct anatomical projections», *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, vol. 112, n° 20, p. 6473–6478. [107](#)
- SIMON, D. W., M. J. MCGEACHY, H. BAYIR, R. S. CLARK, D. J. LOANE et P. M. KOCHANNEK. 2017, «The far-reaching scope of neuroinflammation after traumatic brain injury», *Nat Rev Neurol*, vol. 13, n° 3, p. 171–191. [112](#)
- SMITH, S. M. 2002, «Fast robust automated brain extraction», *Hum Brain Mapp*, vol. 17, n° 3, p. 143–155. [109](#)
- SUI, J., S. QI, T. G. M. VAN ERP, J. BUSTILLO, R. JIANG, D. LIN, J. A. TURNER, E. DAMARAJU, A. R. MAYER, Y. CUI, Z. FU, Y. DU, J. CHEN, S. G. POTKIN, A. PREDA, D. H. MATHALON, J. M. FORD, J. VOYVODIC, B. A. MUELLER, A. BELGER, S. C. MCEWEN, D. S. O'LEARY, A. MCMAHON, T. JIANG et V. D. CALHOUN. 2018, «Multimodal neuromarkers in schizophrenia via cognition-guided MRI fusion», *Nat Commun*, vol. 9, n° 1, p. 3028. [106](#)
- TANG, X., Y. QIN, W. ZHU et M. I. MILLER. 2017, «Surface-based vertexwise analysis of morphometry and microstructural integrity for white matter tracts in diffusion tensor imaging : With application to the corpus callosum in Alzheimer's disease», *Hum Brain Mapp*, vol. 38, n° 4, p. 1875–1893. [107](#)
- VENKATRAMAN, V. K., C. E. GONZALEZ, B. LANDMAN, J. GOH, D. A. REITER, Y. AN et S. M. RESNICK. 2015, «Region of interest correction factors improve reliability of diffusion imaging measures within and across scanners and field strengths», *Neuroimage*, vol. 119, p. 406–416. [123](#)

ZHANG, D., A. Z. SNYDER, J. S. SHIMONY, M. D. FOX et M. E. RAICHLE. 2010, «Noninvasive functional and structural connectivity mapping of the human thalamocortical system», *Cereb. Cortex*, vol. 20, n° 5, p. 1187–1194. [108](#)

Chapitre 6

Analyse des délais du signal

Sommaire

6.1 Introduction	134
6.2 Analyse de la perfusion cérébrale	135
6.2.1 Méthodes	135
6.2.2 Résultats globaux	139
6.2.3 Résultats par régions	140
6.2.4 Limites de l'étude :	150
6.2.5 Conclusion intermédiaire :	150
6.3 Analyse de cartes de délais en Imagerie fonctionnelle de repos en péri-opératoire	151
6.3.1 Méthodes	151
6.3.2 Nos résultats	152
6.3.3 Limites de notre étude	159
6.3.4 Arguments en faveur d'un rôle de régulation de l'homotopie fonctionnelle par le striatum	160
6.3.5 Vers une modélisation	163
6.3.6 Conclusion intermédiaire	164
6.4 Références	164

6.1 Introduction

Après avoir examiné dans le chapitre précédent les origines *structurales* possibles de la *baisse d'homotopie fonctionnelle* transitoire post-opératoire immédiate constatée lors de la première partie de notre travail (chapitre 4), nous souhaitons maintenant approfondir la possibilité d'une *origine perfusionnelle*.

Plus précisément, nous allons examiner deux hypothèses de travail :

- Il existerait une *asymétrie perfusionnelle* à l'origine d'un *délai du décours temporel du signal* entre les deux hémisphères cérébraux, et ceci à l'origine donc d'une baisse de la connectivité, intéressant essentiellement les régions homotopiques du fait du caractère symétrique de l'arbre vasculaire.
- Il existerait des modifications perfusionnelles transitoires *au sein de structures sous-corticales* telles que les *noyaux gris centraux* ou le *tronc cérébral* générant une baisse d'homotopie fonctionnelle à l'étage cortical immédiatement après la chirurgie.

Nous allons tester ces hypothèses par deux approches différentes :

- Dans une la première partie de ce travail, nous décrirons les *variations péri-opératoires de la perfusion cérébrale* chez des patients porteurs de lésions gliales de bas grade, opérés en chirurgie éveillée. A notre connaissance, il s'agit de la première étude décrivant les variations péri-opératoires des paramètres perfusionnels dans un contexte neurochirurgical, et spécifiquement en période post-opératoire immédiate.
- Dans une deuxième partie, nous réaliserons une analyse basée sur la méthodologie utilisée par Amemiya et collaborateurs dans le cadre de l'AVC ischémique, qui permet d'extraire les *caractéristiques hémodynamiques du signal BOLD* (AMEMIYA et collab. [2014]), et donc, à partir de données d'IRM de repos, d'évaluer les retards perfusionnels.

6.2 Analyse de la perfusion cérébrale

6.2.1 Méthodes

Population

Parmi les patients sélectionnés pour l'analyse fonctionnelle, 57 patients dont le suivi était réalisé sur la machine IRM 3.0 T ont été inclus dans ce travail (4.1). 3 patients parmi les 60 du groupe 3.0 T ont en effet été exclus du fait de séquences de perfusion sous-optimales. Pour rappel ces patients étaient porteurs de lésions gliales de bas grade et avaient tous bénéficié d'une chirurgie en condition éveillée. Le suivi IRM comportait les points suivants : pré-opératoire, post-opératoire immédiat et suivi à 3 mois (Figure 6.1).

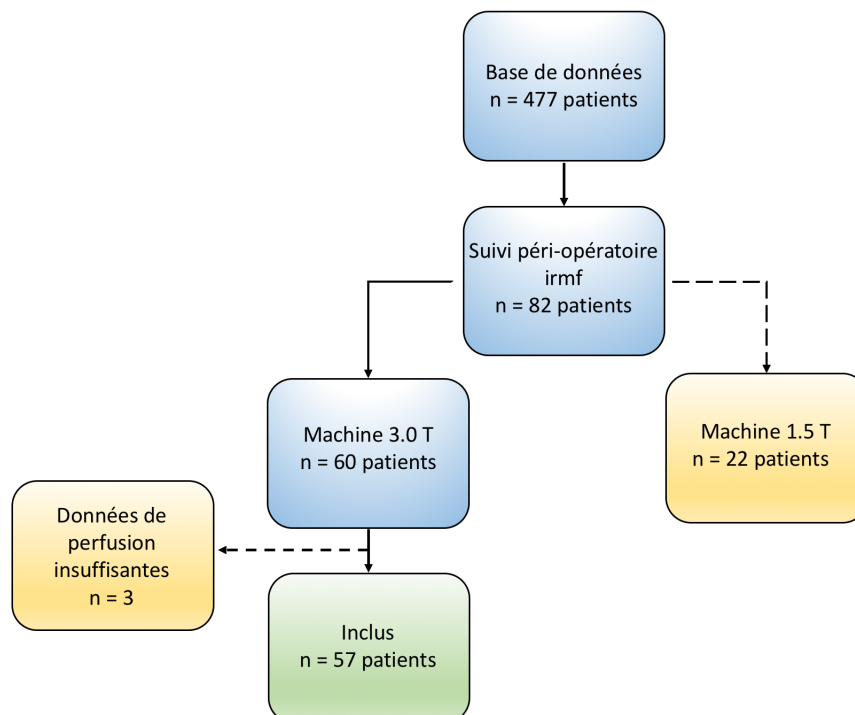


FIGURE 6.1 – Diagramme des flux présentant la sélection des patients pour l'évaluation péri-opératoire de la perfusion cérébrale.

Nous récapitulons les caractéristiques des 57 patients sélectionnés dans le tableau 6.1

Paramètres de séquence

Une séquence de perfusion injectée écho de gradient - EPI avait été réalisée pour chaque patient à chaque temps (45 volumes, 34 coupes jointives, taille du voxel $1.77 \times 1.77 \times 4 \text{ mm}^3$, TR 1770 ms, TE 17 ms, temps d'acquisition 1 min 30 s).

Un bolus de 0.2 mL/kg d'agent de contraste était administré au débit de 6 mL/s. L'agent de contraste utilisé était au choix du Gd-DOTA, gadoterate meglumine, Dotarem® (Guerbet, France) ou du Gd-BOPTA, gadobenate dimeglumine, MultiHance® (Bracco Imaging SpA, Milan, Italy).

Analyse des données de perfusion

Les cartes de débit sanguin cérébral (regional cerebral blood flow, rCBF), de volume sanguin cérébral (regional cerebral blood volume, rCBV), de temps de transit moyen (mean transit time, MTT), temps jusqu'à la valeur crête (time to peak, TTP) et temps au maximum de la fonction résiduelle (time to maximum, TMAX) ont été calculés pour chaque patient à chaque point de suivi à l'aide du logiciel Olea sphere V3.0 SP avec une déconvolution par décomposition en valeurs singulières par bloc circulant (block-circulant singular value decomposition (CSVD)). La qualité de la fonction d'entrée artérielle était vérifiée pour chaque patient à chaque point temporel.

Après réorientation par rapport à la commissure antérieure, les images de perfusions ont été co-registrées aux séquences T1 à l'aide du logiciel SPM 12¹ dans MATLAB (R2014aR2018a; TheMathworks Inc.). Les matrices de déformation (Deformation matrix) d'un sujet vers l'espace MNI ont été ensuite estimées à partir des images T1 à l'aide de SPM normalize, et utilisées pour conformer l'atlas AAL à l'espace du sujet.

Les valeurs moyennes des paramètres perfusion étaient extraites de chaque ROI de l'atlas AAL² à l'aide d'un logiciel de notre conception implémenté dans Matlab et les index d'asymétrie ont été calculés comme suit : $[\text{ROI gauche} - \text{ROI droit}] / [\text{ROI gauche} + \text{ROI droit}]$ (LIU et collab. [2018] ; PATAY et collab. [2014] (Figure 6.2). Enfin les index d'asymétrie étaient inversés pour les patients porteurs d'une lésion gliale située au sein de l'hémisphère droit dans le but de latéraliser les lésions dans le même hémisphère (gauche) pour tous les patients dans la perspective d'analyse de groupes.

Définitions des modes d'évolution Dans l'intention d'examiner les différences en régions cérébrales en terme d'évolution des paramètres de perfusion, nous avons défini 3 *profils* de mode d'évolution.

- Le *profil 1* était défini comme une altération transitoire de l'hémodynamique cérébrale avec une différence significative entre IRM-1 et IRM-2, une différence significative entre IRM-2 et IRM-3 et une absence de différence entre IRM-1 et IRM-3.
- Le *profil 2* était défini comme une altération permanente de l'hémodynamique cérébrale avec une différence significative entre IRM-1 et IRM-2, une différence significative entre IRM-1 et IRM-3 et une absence de différence significative entre IRM-2 et IRM-3.

1. SPM12; <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software>

2. <http://www.gin.cnrs.fr/en/tools/aal-aal2/>

Caractéristiques des Patients		Nombre	Moyenne (DS)
Nombre de Patients		57	
Age			38.35 (8.67)
Sexe	Homme	30	52.63%
	Femme	27	47.37%
Latéralité	Droitier	49	85.96%
	Gaucher	4	7.02%
	Ambidextre	4	7.02%
Coté de la tumeur	Hémisphère droit	14	24.56%
	Hémisphère gauche	43	75.44%
Localisation	Lobe frontal	19	33.33%
	Fronto-insulaire	5	8.77%
	Lobe temporal	8	14.04%
	Temporo-insulaire	6	10.54%
	Insula	3	5.26%
	Fronto-temporo-insulaire	13	22.81%
	Pariétal	3	5.26%
Anatomopathologie	Oligoastrocytome, Grade II	45	78.95%
	Oligoastrocytome, Grade III	2	3.51%
	Oligodendrogliome, Grade II	4	7.02%
	Oligodendrogliome, Grade III	3	5.26%
	Gliome diffus de bas grade	1	1.75%
	Gangliogliome, Grade I	2	3.51%
Volumes moyens			
IRM 1	Tumeur en pré-opératoire		49.59 (39.51)
IRM2	Cavité opératoire		35.70 (23.69)
	Reliquat tumoral		14.01 (15.01)
IRM 3	Cavité opératoire		31.52 (23.07)
	Reliquat tumoral		14.17 (16.06)
Déficits transitoires post-opératoires immédiats			
	Aphasie	28	49.12%
	Déficit sensorimoteur	9	15.79%
	Déficit cognitif	1	1.75%
	Pas de déficit	23	40.35%

TABLEAU 6.1 – **Caractéristique des patients.** Noter que l'anatomopathologie est rapportée à la classification des tumeurs du système nerveux central WHO 2007 (LOUIS et collab. [2007]).

- Le *profil 3* était défini comme une aggravation constante et continue de l'hémodynamique cérébrale de l'IRM-1 à l'IRM-3 avec une différence significative entre IRM-1 et IRM-2, une différence significative entre IRM-2 et IRM-3 et une différence significative entre IRM-1 et IRM-3.

Analyses statistiques La comparaison des index de latéralité a été réalisée en utilisant un test de rang signé de Wilcoxon en vue de comparer les index de latéralité entre les sessions d'IRM. Le seuil statistique a été défini à $p < 0.05$ avec correction de Bonferroni pour corriger des comparaisons multiples.

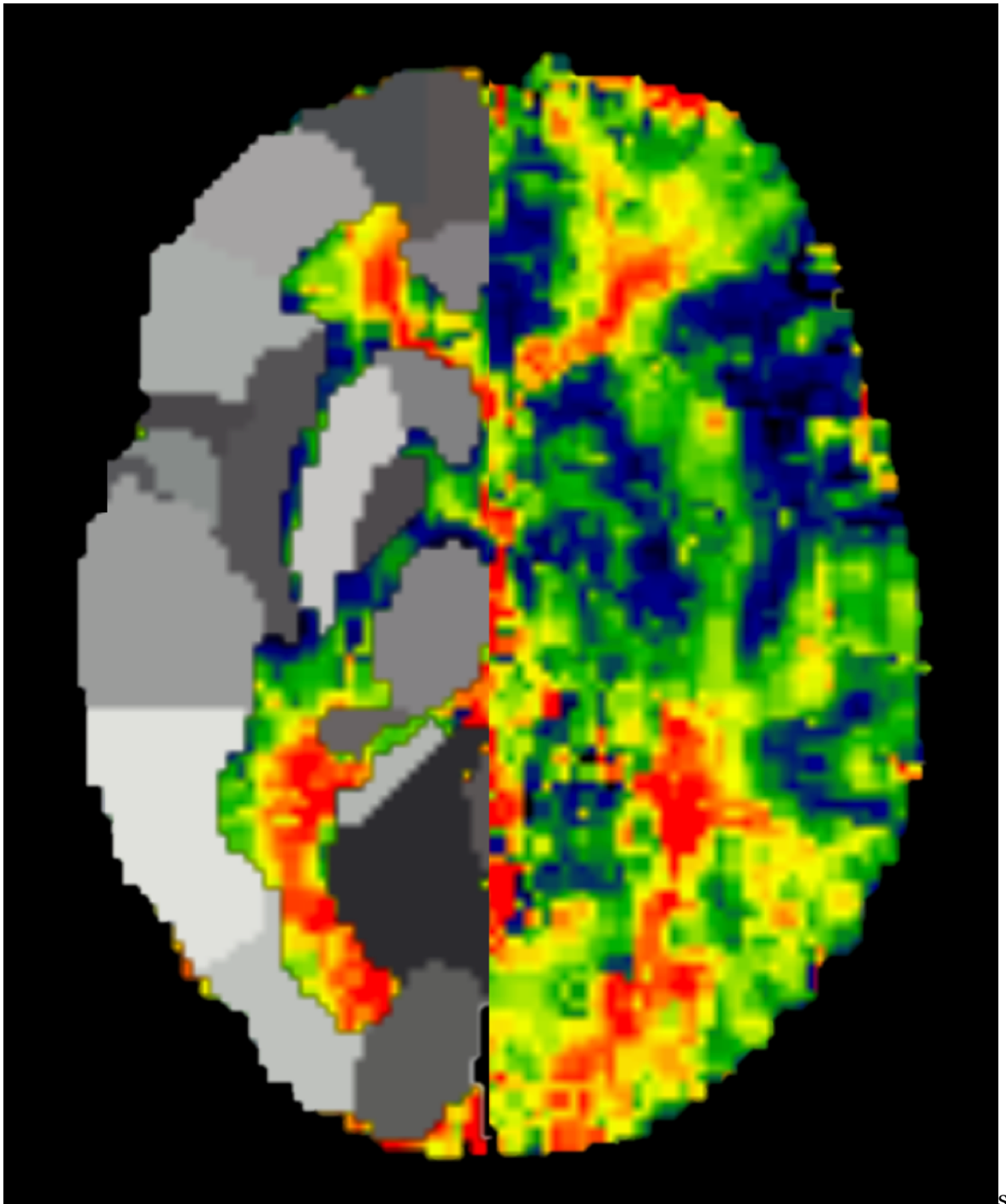


FIGURE 6.2 – Atlas AAL et carte paramétrique du TMAX

Les corrélations entre les covariables âge, latéralité, volume des tumeurs, déficits neurologiques d'un côté et évolution des index de latéralité d'un autre côté ont été testées en utilisant une corrélation de Pearson.

6.2.2 Résultats globaux

Globalement, nous avons observé une *altération significative perfusionnelle post-opératoire immédiate*, concernant les paramètres *TMAX*, *TTP*, *MTT*, *rCBV* et *rCBF*, et ceci de façon *globale* au sein de l'*hémisphère homolatéral à la lésion*, comparativement au côté controlatéral.

Paramètres dynamiques (*TTP*, *TMAX*, *MTT*)

- Au sein de l'hémisphère cérébral homolatéral à la résection tumorale, nous avons observé une augmentation post-opératoire immédiate significative des indices de latéralité (IL) des paramètres *TTP*, *TMAX*, *MTT* en comparant IRM-1 et IRM-2 (*TTP* $P < 0.001$; *MTT* $P = 0.014$; *TMAX* $P < 0.001$), et une diminution significative des IL des paramètres *TTP*, *TMAX* et *MTT* en comparant IRM-2 et IRM-3 (*TTP* $P = 0.032$; *MTT* $P = 0.011$; *TMAX* $P < 0.001$).
- Une augmentation significative des IL du *TTP* et *TMAX* a également été retrouvée en comparant IRM-1 et IRM-3 (*TTP* $P < 0.001$; *TMAX* $P < 0.001$).
- Aucune différence concernant l'indice d'asymétrie du *MTT* n'a été noté en comparant IRM-1 et IRM-3 ($P = 0.10$).

Paramètres perfusionnels (*rCBV* et *rCBF*) :

- Une augmentation significative était constatée pour les IA du *rCBF* et *rCBV* en comparant IRM-1 et IRM-2 au sein du côté ipsilatéral à la résection du gliome (*rCBF* $P < 0.001$; *rCBV* $P = 0.011$).
- Aucune différence d'IA du *rCBF* et *rCBV* en comparant IRM-2 et IRM-3 n'a été mise en évidence.
- Une diminution significative des IA du *rCBV* et *rCBF* était observée en comparant IRM-1 et IRM-3 (*rCBF* $P < 0.001$; *rCBV* $P < 0.001$).

Mécanismes physiopathologiques pouvant être à l'origine des ces modifications perfusionnelles observées Premièrement, une *réduction du débit sanguin cérébral* a été décrite dans plusieurs conditions pathologiques, à l'origine d'une augmentation de la pression intracrânienne, et plus particulièrement dans le contexte d'hydrocéphalie aiguë (YEOM et collab. [2014]). Yeom et collaborateurs ont observé une baisse du débit sanguin cérébral chez les enfants souffrant d'hydrocéphalie symptomatique, avant un retour à la normale de ce paramètre en arterial spin labeling (ASL : mesure quantitative du débit sanguin cérébral) après traitement. Une altération des processus d'autorégulation cérébrale, ou une réduction de calibre/distorsion mécanique directe du vaisseau, étaient les principales hypothèses avancées par les auteurs. La pression intracrânienne n'est pas monitorée en routine ou en recherche après une résection tumorale. Chez nos patients, ni hémorragie significative ni hydrocéphalie n'étaient constatées en période post-opératoire,

en dehors de discrets remaniements hémorragiques résiduels habituels au sein de la cavité de résection chirurgicale. Un potentiel lien entre altération de l'hémodynamique cérébrale post-opératoire et pression intracrânienne reste donc une question en suspens.

Une autre hypothèse est que l'*oedème* et/ou l'*inflammation* induites par la chirurgie *altère la régulation vasculaire cérébrale*. En l'absence de littérature à propos de l'évolution péri-opératoire de la perfusion en imagerie, le traumatisme crânien aigu sévère apparaît comme un modèle pertinent et bien étudié sur lequel s'appuyer bien que les processus physiopathologiques sous-jacents diffèrent probablement du contexte neurochirurgical (WINTERMARK et collab. [2006], WINTERMARK et collab. [2015]). Au stade aigu d'un traumatisme crânien sévère, le débit sanguin cérébral est décrit comme bas, en probable relation avec le rétrécissement de la microcirculation du à une majoration de la résistance vasculaire. Ce phénomène est probablement lié à de nombreux facteurs comme le relargage de substances vasoactives, la présence, de microthrombi, ou l'effet de masse direct des lésions post-traumatiques (MARTIN et collab. [1997]). De nombreuses substances vasoactives ont été spécialement étudiées à ce sujet comme la prostaglandine, le calcium, ou les catécholamines (MARTIN et collab. [1997]).

6.2.3 Résultats par régions

Nous nous sommes également intéressés aux variations hémodynamiques cérébrales cette fois-ci d'un point de vue *régional*. Nous avons en premier lieu recherché les régions pour lesquelles les variations hémodynamiques suivaient un mode d'évolution *similaire à celui de l'homotopie fonctionnelle*, telle que décrite dans la première partie de ce travail. Ceci toujours dans le but d'établir des relations entre nos résultats fonctionnels et d'éventuelles perturbations hémodynamiques.

Premier profil d'évolution : hémodynamique corrélée à l'homotopie fonctionnelle Ce mode d'évolution dit *profil 1* était défini comme une *altération transitoire réversible de l'hémodynamique*, avec donc une variation significative des paramètres de perfusion entre IRM-1 et IRM-2, une variation significative inverse entre IRM-2 et IRM-3 et enfin une absence de différence entre IRM-1 et IRM-3.

Récapitulatif de nos observations

1. En premier lieu l'indice d'asymétrie pouvait être transitoirement augmenté du côté homolatéral à la résection tumorale, et ce essentiellement pour les paramètres *dynamiques* (Tableaux 6.2 et 6.3) :
 - Pour le *TTP* : le putamen et le cortex olfactif suivent ce profil avec une augmentation significative des IA en comparant IRM-1 et IRM-2 et une réduction significative en comparant IRM-2 et IRM-3.
 - Pour le *MTT* : seule l'insula suit ce profil.
 - Pour le *TMAX* : le putamen, le cortex olfactif, le lobe occipital supérieur et le gyrus pariétal supérieur suivent ce profil.
 - Concernant le *rCBF* and *rCBV* : l'insula et les lobules 4,5,6 et le crus 1 de l'hémisphère cérébelleux homolatéral suivent ce profil. Cette hyperperfusion au

sein de l'hémisphère cérébelleux homolatéral à la résection peut être vraisemblablement interprétée plus comme une hypoperfusion controlatérale dans le cadre d'un phénomène de diaschisis (LIN et collab. [2009]).

2. En second lieu l'indice d'asymétrie pouvait être transitoirement diminué du côté homolatéral à la résection tumorale (Tableau 6.1) : Cela concernait les paramètres $rCBV$ et le $rCBF$ qui étaient transitoirement réduits en post-opératoire immédiat au sein du cingulum antérieur et moyen et au sein du thalamus.

Ces différences régionales pourraient être liées à des variations par région de l'auto-régulation cérébrale (ITO et collab. [2000], ITO et collab. [2003]). Ito et collaborateurs ont démontré en particulier que le pont et le putamen possèdent une haute capacité d'autorégulation vasculaire en comparaison des autres régions cérébrales. De plus les différences régionales concernant les propriétés visco-élastiques et la microstructure du tissu cérébral sont connues pour influencer fortement la perfusion cérébrale, jouant un rôle dans les variations hémodynamiques régionales (HETZER et collab. [2018]).

Une autre hypothèse est que les variations hémodynamiques concernant l'insula et le putamen sont directement causées par la proximité de la chirurgie et donc liées à l'oedème post-opératoire, l'hémorragie ou l'ischémie autour de la cavité.

Dans le chapitre 4, nous suggérons qu'un relais sous-cortical pourrait médier les modifications péri-opératoires de l'homotopie fonctionnelle. Quelques études lésionnelles soutiennent cette idée (SALVADOR et collab. [2005], UDDIN et collab. [2008], DE BENEDICTIS et collab. [2016]). Le putamen, qui fait partie du striatum pourrait apparaître comme ce relais sous-cortical. Malheureusement, nous ne sommes pas parvenus à retrouver une relation entre variations des IA au sein du putamen et les résultats de connectivité fonc-

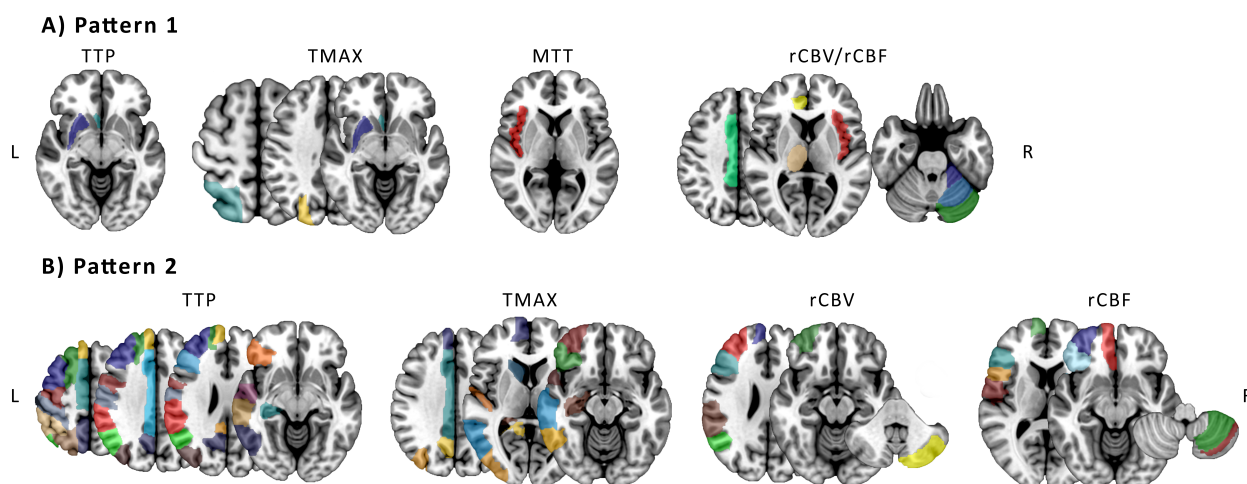


FIGURE 6.3 – Régions suivant les Profils 1 et 2 concernant l'évolution péri-opératoire des paramètres de perfusion.

A noter que le côté tumoral était à gauche, les tumeurs hémisphériques droites ayant été basculées à gauche au cours du prétraitement. A) Représentation des régions qui suivent le **Profil 1** pour les différents paramètres perfusionnels

B) Représentation des régions qui suivent le **Profil 2** pour les différents paramètres perfusionnels

	rCBV			rCBF		
	Régions	P-value vs IRM-2	P-value IRM-1 vs IRM-2	Régions	P-value vs IRM-2	P-value IRM-1 vs IRM-3
Increase from MRI-1 to MRI-2 and decrease from MRI-2 to MRI-3	Insula Crus 1 of cerebellar hemisphere Lobules 4, 5 of cerebellar hemisphere Lobules 6 of cerebellar hemisphere	1,33E-05 1,78E-07 4,69E-05 8,01E-07	6,21E-08 1,96E-07 3,89E-05 1,95E-06	Insula Crus 1 of cerebellar hemisphere Lobules 4, 5 of cerebellar hemisphere Lobules 6 of cerebellar hemisphere	4,64E-06 1,90E-08 9,12E-05 9,54E-08	2,99E-08 8,60E-09 2,98E-05 8,92E-07
Decrease from MRI-1 to MRI-2 and increase from MRI-2 to MRI	Anterior cingulate gyrus Middle cingulate gyrus Thalamus	2,24E-04 4,39E-04 2,42E-06	5,23E-04 3,47E-04 1,33E-04	Anterior cingulate gyrus Middle cingulate gyrus Thalamus	4,39E-04 3,24E-04 3,69E-06	1,38E-03 1,14E-03 5,20E-06

TABLEAU 6.2 – Résultats correspondant au **Profil 1**, paramètres *perfusionnels*

	TTP			TMAX			MTT		
	Régions	P-value IRM-1 vs IRM-2	P-value IRM-2 vs IRM-3	Régions	P-value IRM-1 vs IRM-2	P-value IRM-2 vs IRM-3	Régions	P-value IRM-1 vs IRM-2	P-value IRM-2 vs IRM-3
Increase from MRI-1 to MRI-2 and decrease from MRI-2 to MRI-3	Putamen Olfactory cortex	1,23E-06 1,73E-04	2,66E-04 4,82E-06	Putamen Olfactory cortex Superior occipital lobe Superior parietal gyrus	2,86E-08 6,20E-05 2,25E-05 1,75E-07	2,71E-06 3,32E-04 1,27E-03 4,21E-05	Insula	8,36E-06	2,45E-05

TABLEAU 6.3 – Résultats correspondant au **Profil 1**, paramètres *dynamiques*

tionnelle sous le logiciel Conn (voir chapitre 4).

Nous avons également essayé d'établir des corrélations entre l'*évolution péri-opératoire des paramètres perfusionnels au sein du putamen homolatéral à la résection* et des *paramètres cliniques* :

Les variations de l'indice d'asymétrie du *MTT* au sein du putamen homolatéral à la résection entre IRM-2 et IRM-3 ($P = 0,0198$) étaient significativement corrélées aux déficits sensitivomoteurs post-opératoires, avec une tendance observée pour les variations de l'indice d'asymétrie du *MTT* entre IRM-1 et IRM-2 et déficits sensitivomoteurs post-opératoires ($P = 0,064$).

Cependant les variations d'indice d'asymétrie du *MTT* n'étaient pas corrélées aux déficits neurologiques en général, incluant les troubles du langage et les troubles cognitifs. Par ailleurs les variations d'aucun des autres paramètres perfusionnels n'étaient corrélées à un quelconque déficit clinique. De plus les variations d'indice d'asymétrie n'étaient pas différents selon le sexe ou la latéralité manuelle. Enfin l'âge et les volumes des tumeurs n'étaient corrélés à aucune modification péri-opératoire de paramètre perfusionnel.

De façon intéressante, le paramètre *MTT* était donc relié de façon significative aux déficits sensitivomoteurs transitoires, ce qui pourrait indiquer que les altérations perfusionnelles du putamen contribuent en partie aux déficits transitoires post-opératoires détectés en chirurgie. Ceci est cohérent, puisque le putamen joue un rôle essentiel reconnu dans le contrôle moteur, ayant une place centrale au sein de la boucle cortico-striatale (HABER [2016]), bien que ce noyau ait été récemment impliqué dans plusieurs autres tâches comme des fonctions complexes du langage (VINAS-GUASCH et WU [2017]), la cognition, l'apprentissage (PROVOST et collab. [2015]), la mémoire de travail et les processus émotionnels (ARSALIDOU et collab. [2013]). On peut cependant se demander pourquoi seul le paramètre *MTT* est relié aux paramètres cliniques. Un élément de réponse est peut-être que le *MTT* est un paramètre simple représentant la perfusion tissulaire à l'échelle microvasculaire et qui semble dans le contexte de l'AVC être un des paramètres perfusionnels les plus précis et cliniquement significatifs (FORD et collab. [2014], KAMALIAN et collab. [2012], KANE et collab. [2007]). D'autre part le *MTT* pourrait être le paramètre qui reflète le mieux les modifications de l'autorégulation cérébrale. C'est ce que nous permettent de penser nos résultats concernant le *MTT* à l'échelle globale. L'augmentation constatée lors de l'IRM-2 peut-être secondaire à un "wash-out" sanguin altéré (le sang reste plus longtemps dans le lit vasculaire), lui-même lié à une autorégulation probablement particulièrement affectée en période post-opératoire immédiate. Ce paramètre se normalise ensuite complètement lors du suivi à 3 mois. Enfin, seuls les déficits cliniques évidents ont été pris en considération. Nous pourrions peut être attendre des corrélations plus fortes impliquant d'autres paramètres perfusionnels en collectant des données d'examen neuropsychologiques approfondis.

Second profil d'évolution : altération permanente de l'hémodynamique En outre, plusieurs régions dans notre travail étaient le siège d'une *réduction permanente de la perfusion avec absence de récupération à 3 mois*. Ce mode d'évolution, nommé *Profil 2*, était défini comme une altération permanente de l'hémodynamique avec une variation significative des paramètres entre IRM-1 et IRM-2 et entre IRM-1 et IRM-3 sans différence entre IRM-2 et IRM-3.

1. En premier lieu les indices de latéralité pouvaient être augmentés de façon permanente du côté homolatéral à la résection tumorale, et ce particulièrement pour les paramètres dynamiques (Tableaux 6.5 et 6.6) :

- Pour le *TMAX*, les régions suivantes étaient concernées par ce profil :
 - la partie orbitaire du gyrus frontal moyen,
 - la partie orbitaire du gyrus frontal inférieur,
 - la partie médiale du gyrus frontal supérieur,
 - la partie moyenne du gyrus cingulaire,
 - l'hippocampe,
 - le lobe occipital moyen,
 - le précunéus,
 - le noyaux caudé,
 - le gyrus de Heschl,
 - la partie polaire du gyrus temporal supérieur,
 - le gyrus temporal moyen,
 - le gyrus temporal inférieur.
- Pour le *TTP*, les régions suivantes étaient concernées par ce profil :
 - le gyrus précentral,
 - la partie dorsolatéral du gyrus frontal supérieur,
 - le gyrus frontal moyen,
 - la partie operculaire du gyrus frontal inférieur,
 - la partie triangulaire du gyrus frontal inférieur,
 - l'aire motrice supplémentaire,
 - la partie médiale du gyrus frontal supérieur,
 - la partie moyenne du gyrus cingulaire,
 - la partie postérieure du gyrus cingulaire,
 - le gyrus supramarginal,
 - le gyrus angulaire,
 - le précunéus,
 - le gyrus temporal supérieur,
 - le gyrus temporal moyen,
 - le gyrus temporal inférieur.
- Pour le *rCBF*, seuls les lobules 7b et 8 de l'hémisphère cérébelleux suivent ce profil.
- Pour le *rCBV* seule la région crus 2 de l'hémisphère cérébelleux était concerné par ce profil. De même que pour le *profil 1*, cette majoration du *rCBV* et *rCBF* au sein de l'hémisphère cérébelleux homolatéral à la résection est interprétée comme une hypoperfusion controlatérale dans le cadre d'un diaschisis. Aucune région ne suivait ce profil en analysant le *MTT*.

2. Enfin les indices de latéralité pouvaient être diminués de façon permanente dans les régions homolatérales à la résection tumorale et ceux particulièrement pour le $rCBV$ et $rCBF$: (Tableau 6.4)

- Concernant le $rCBV$, les indices de latéralité étaient significativement diminués, en comparant IRM-1 et IRM-2 d’une part et IRM-1 et IRM-3 d’autre part, dans plusieurs régions fronto-pariétales :
 - la partie latérale du gyrus frontal moyen,
 - la partie orbitaire du gyrus frontal moyen,
 - la partie triangulaire du gyrus frontal inférieur,
 - la partie orbitaire du gyrus frontal supérieur,
 - le gyrus supramarginal, le gyrus angulaire.
- Les régions suivantes étaient concernées par ce profil concernant le $rCBF$:
 - la partie orbitaire du gyrus frontal moyen,
 - la partie operculaire du gyrus frontal inférieur,
 - la partie triangulaire du gyrus frontal inférieur,
 - la partie orbitaire du gyrus frontal inférieur,
 - l’opercule rolandique,
 - la partie médiale du gyrus frontal supérieur,
 - la partie médio-orbitaire du gyrus frontal supérieur.
- Pour le TTP, une diminution significative de l’IA était retrouvé de façon permanente seulement au sein de la crus 2 de l’hémisphère cérébelleux.

De plus, pour rappel, lors de l’analyse de la perfusion d’un point de vue global, l’hémodynamique était significativement altérée du côté de la résection pour les paramètres TTP , $TMAX$, $rCBV$ et $rCBF$. Cela indique que des *modifications d’hémodynamique cérébrale permanentes* sont engendrées à la suite d’une chirurgie cérébrale. Une fois encore, à notre connaissance, il n’existe pas de données sur l’évolution péri-opératoire de la perfusion cérébrale et nous pouvons à défaut nous appuyer sur le modèle du traumatisme crânien. L’évaluation de la perfusion au stade chronique du traumatisme crânien modéré ou sévère montre des altérations persistantes du débit sanguin, retrouvées de façon globale au sein de l’encéphale (KIM et collab. [2010]), au sein des régions fronto-temporales bilatérales (WANG et collab. [2015]), au sein des thalamus (KIM et collab. [2010], GE et collab. [2009]), au sein de la tête des noyaux caudés (GE et collab. [2009]), au sein du cortex cingulaire postérieur et du cortex frontal (KIM et collab. [2010]). Nos résultats à la lumière de ces données suggèrent que la résection chirurgicale pourrait induire des altérations des processus d’autorégulation cérébral à long terme.

Tous ces variations hémodynamiques post-opératoires immédiates et à plus long terme doivent être prises en considération dans l’analyse des données d’IRM fonctionnelle de repos, puisque nous savons que le signal BOLD est étroitement lié à la perfusion cérébrale et notamment au débit sanguin ($rCBF$) (MARK et collab. [2015], MARSHALL et collab. [2015]).

Nous avons donc implémenté comme covariables les variations d’indice d’asymétrie du TTP au sein du putamen dans notre analyse de connectivité fonctionnelle avec le logiciel Conn (chapitre 4), pour les 57 patients de la présente analyse. Le choix du TTP repose sur l’hypothèse initiale d’une altération du délai du signal, nous orientant sur la sélection

	rCBV			rCBF		
	Régions	P-value IRM-1 vs IRM-2	P-value IRM-2 vs IRM-3	Régions	P-value IRM-1 vs IRM-2	P-value IRM-2 vs IRM-3
Increase from MRI-1 to MRI-2 and no difference from MRI-2 to MRI-3	Lobule 7B of cerebellar hemisphere Lobule 8 of cerebellar hemisphere	1,05E-03 6,70E-04	1,65E-03 1,51E-03	Crus 2 of cerebellar hemisphere	1,31E-05	1,82E-05
Decrease from MRI-1 to MRI-2 and no difference from MRI-2 to MRI-3	Middle frontal gyrus, lateral part	2,30E-05	4,83E-07	Middle frontal gyrus, orbital part	7,04E-04	1,49E-04
	Middle frontal gyrus, orbital part	7,05E-04	1,14E-03	Inferior frontal gyrus, opercular part	1,15E-04	9,13E-08
	Inferior frontal gyrus, triangular part	4,52E-04	1,23E-05	Inferior frontal gyrus, triangular part	1,69E-06	1,63E-05
	Superior frontal gyrus, medial orbital part	7,77E-06	3,60E-06	Inferior frontal gyrus, orbital part	2,46E-04	7,32E-09
	Supramarginal gyrus	3,75E-06	4,22E-08	Rolandic operculum	7,23E-04	3,44E-04
	Angular gyrus	1,33E-05	5,97E-07	Superior frontal gyrus, medial part	3,60E-06	4,25E-04
				Superior frontal gyrus, medial orbital part	6,98E-07	9,87E-07
				Postcentral gyrus	1,35E-07	2,28E-08
				Inferior parietal lobule	2,70E-04	3,84E-06
				Supramarginal gyrus	1,19E-07	3,75E-08
				Angular gyrus	3,16E-06	8,78E-06

TABLEAU 6.4 – Résultats correspondant au **Profil 2**, paramètres *perfusionnels*

	TTP			TMAX			MTT		
	Régions	P-value IRM-1 vs IRM-2	P-value IRM-2 vs IRM-3	Régions	P-value IRM-1 vs IRM-2	P-value IRM-2 vs IRM-3	Régions	P-value IRM-1 vs IRM-2	P-value IRM-2 vs IRM-3
Increase from MRI-1 to MRI-2 and no difference from MRI-2 to MRI-3	Precentral gyrus	2,33E-05	1,02E-05	Middle frontal gyrus, orbital part	8,03E-06	6,40E-04			
	Superior frontal gyrus, dorsal lateral part	7,04E-04	0,01	Inferior frontal gyrus, orbital part	3,93E-08	1,16E-06			
	Middle frontal gyrus	1,58E-08	1,65E-08	Superior frontal gyrus, medial part	1,60E-05	3,53E-04			
	Inferior frontal gyrus, opercular part	1,57E-05	1,41E-07	Cingulate gyrus, middle part	6,28E-06	5,34E-05			
	Inferior frontal gyrus, triangular part	2,32E-06	6,18E-07	Hippocampus	1,63E-04	3,08E-05			
	Supplementary motor area	4,82E-07	5,56E-04	Middle occipital lobe	6,76E-06	8,82E-05			
	Superior frontal gyrus, medial part	4,18E-05	8,24E-04	Precuneus	9,11E-06	2,38E-04			
	Cingulate gyrus, middle part	3,75E-08	1,09E-05	Caudate nucleus	2,53E-04	1,53E-04			

TABLEAU 6.5 – Résultats correspondant au **Profil 2**, paramètres *dynamiques*, première partie

	TTP			TMAX			MTT		
	Régions	P-value IRM-1 vs IRM-2	P-value IRM-2 vs IRM-3	Régions	P-value IRM-1 vs IRM-2	P-value IRM-2 vs IRM-3	Régions	P-value IRM-1 vs IRM-2	P-value IRM-2 vs IRM-3
Increase from MRI-1 to MRI-2 and no difference from MRI-2 to MRI-3	Cingulate gyrus, poste- rior part	1,50E-03	1,10E-03	Heschl gyrus	6,62E-04	5,24E-04			
	Hippocampus	1,35E-03	1,01E-04	Temporal pole : super- ior temporal gyrus	4,51E-05	3,16E-06			
	Middle occi- pital lobe	2,17E-04	6,82E-04	Middle Tem- poral gyrus	4,51E-05	3,16E-06			
	Postcentral gyrus	7,02E-06	1,99E-07	Inferior tem- poral gyrus	1,31E-05	1,69E-05			
	Superior pa- rietal gyrus	1,99E-07	8,53E-07						
	Inferior parietal gyrus	5,82E-06	1,41E-05						
	Supramarginal gyrus	3,76E-07	4,02E-09						
	Angular gyrus	4,08E-07	2,26E-07						
	Precuneus	3,31E-07	3,42E-06						
	Superior temporal gyrus	2,87E-05	1,27E-05						
Decrease and no difference	Middle tem- poral gyrus	1,52E-05	3,29E-06						
	Inferior tem- poral gyrus	6,76E-06	9,09E-04						
	Crus 2 of cerebellar hemisphere	1,69E-04	11,22E-05						

TABLEAU 6.6 – Résultats correspondant au **Profil 2**, paramètres *dynamiques*, seconde partie

d'un paramètre temporel. Le choix du putamen repose lui sur notre hypothèse de son rôle présumé de 'gestion' de l'homotopie fonctionnelle et de l'évolution péri-opératoire similaire à celle de l'homotopie fonctionnelle du paramètre TTP au sein de cette structure. Ces covariables n'avaient cependant pas d'influence sur les résultats fonctionnels de ces patients.

6.2.4 Limites de l'étude :

Plusieurs limites de cette étude sont à souligner.

Le décalage des structures encéphaliques engendrés par les stigmates de la chirurgie, particulièrement lors de l'IRM post-opératoire immédiate, sont une des principales difficultés que nous avons rencontrées. En effet ce décalage peut induire des alignements différents entre l'atlas AAL et les cartes de perfusions pour un même patient, selon l'examen concerné (IRM-1, 2 ou 3), et peut donc introduire des biais lors de la comparaison entre les IRM des différents points temporels. Nous avons mis en place un prétraitement robuste, et vérifiés un à un le bon alignement des cartes de perfusion avec l'atlas AAL, pour chaque patient, et chaque examen, dans le but d'éviter de potentiels échecs du prétraitement.

Par ailleurs, l'utilisation de l'indice d'asymétrie peut être la source de débats puisqu'il est basé sur une hypothèse forte : les variations d'indice d'asymétrie sont le fait de variations de la perfusion *du côté de la résection tumorale* (exemple : une augmentation de l'indice d'asymétrie du paramètre TMAX d'une IRM à une autre est considéré comme étant causé par une augmentation du TMAX du côté de la résection tumorale et non due à une baisse du TMAX au sein de l'hémisphère controlatérale). Cependant, cet indice est largement utilisé dans la littérature et nous pensons que notre hypothèse de travail est raisonnable.

6.2.5 Conclusion intermédiaire :

En résumé nous avons dans cette étude mis en évidence :

1. Une *altération globale de la perfusion* en IRM *homolatérale à la résection tumorale*;
2. Des *variations régionales dans l'évolution de la perfusion* cérébrale après la chirurgie possiblement liée à des variations régionales de l'autorégulation cérébrale ;
3. Des *variations de la perfusion cérébrale péri-opératoires* selon un mode d'évolution *similaire à celui de l'homotopie fonctionnelle* constaté en chapitre 4 dans un nombre limité de régions incluant le *putamen* ;
4. Des *variations de la perfusion cérébrale persistantes* 3 mois après la chirurgie de façon globale et dans un grand nombre de régions ;
5. Une relation entre l'évolution du paramètre MTT au sein du putamen du côté de la lésion et les déficits sensitivomoteurs post-opératoires immédiats ;
6. Un diaschisis perfusionnel au sein de l'hémisphère cérébelleux controlatéral à la résection ;
7. Une *absence de corrélation* entre nos données *fonctionnelles* et *perfusionnelles*.

Comme évoqué plus haut, le *putamen* est un candidat potentiel au rôle de 'centre de gestion' de l'homotopie fonctionnelle, hypothèse ici renforcée par le mode d'évolution

péri-opératoire de la perfusion au sein de cette structure, similaire à celle constatée pour l'homotopie fonctionnelle.

6.3 Analyse de cartes de délais en Imagerie fonctionnelle de repos en péri-opératoire

Nous avons tout d'abord par une technique analysant les *délais du signal BOLD dans un voxel* par rapport au *signal moyen du cerveau* (AMEMIYA et collab. [2014]), tenté d'identifier les régions dont le comportement longitudinal était similaire à celui observé pour l'homotopie fonctionnelle : augmentation des délais du signal en post-opératoire immédiat et restitution de délais normaux à 3 mois. Pour rappel cette méthode permettrait d'approcher l'hémodynamique cérébrale par le biais des séquences fonctionnelles de repos. L'objectif de cette exploration était de *mieux comprendre la rupture post-opératoire immédiate d'homotopie fonctionnelle* observée chez nos patients. Nous souhaitons ici tester deux hypothèses :

- 1) Un grand nombre de régions sont concernées par ce type d'évolution des délais du signal BOLD du côté lésionnel, soutenant l'idée d'une *large asymétrie perfusionnelle entre les deux hémisphères cérébraux* à l'origine des résultats fonctionnels.
- 2) Un nombre plus limité de régions voire une seule région est concernée par ce type d'évolution des délais du signal BOLD, soutenant l'idée d'une *région tierce régulant l'homotopie fonctionnelle*.

6.3.1 Méthodes

Cette analyse est basée sur la méthodologie utilisée par Amemiya et collaborateurs dans le cadre de l'AVC ischémique, permettant d'extraire les caractéristiques hémodynamiques du signal BOLD (AMEMIYA et collab. [2014]). Initialement, cette approche avait pour but de montrer qu'il était possible, uniquement à partir de données d'IRM de repos, d'évaluer les retards perfusionnels (TTP) et donc de mettre en évidence la dépendance du signal BOLD aux paramètres perfusionnels. En l'absence d'altération claires de la perfusion, de tels retards du signal BOLD peuvent traduire une altération de la réponse fonctionnelle. Nous avons ainsi souhaité reproduire cette approche en vue de générer des cartes de "retard" puis les comparer entre les IRM.

Population

Cette analyse a été réalisée sur 60 patients porteurs de lésions gliales de bas grade sélectionnées pour l'analyse fonctionnelle et suivis aux trois points temporels sur l'IRM 3.0 T (pré-opératoire, post-opératoire immédiat et suivi à 3 mois).

Analyse des décalages temporels du signal BOLD

La génération de ces cartographies a été réalisée à partir des données précédemment pré-traitées dans le cadre de la connectivité fonctionnelle. Les images EPI lissées et normalisées sont tout d'abord temporellement ajustées (detrending) pour corriger la dérive linéaire du signal puis filtrées par un filtre passe bande ([0.008 0.09]). Le signal temporel de chaque voxel est ensuite recalé (maximum 20 secondes) via une corrélation croisée,

sur le signal moyen observé dans l'hémisphère. Pour les patients porteurs d'une lésion hémisphérique droite les cartographies étaient inversées afin que pour l'analyse de groupe l'ensemble des lésions soient localisées au même hémisphère, à gauche. Une carte paramétrique de retard est ainsi obtenu, avec en chaque voxel la valeur du retard estimé. Les cartes sont ensuite comparées voxel à voxel entre les différents temps via des two sample T-Test pairés implémentés sous la forme d'un modèle linéaire généralisé (GLM) (SPM12). Un seuil statistique de p (peak) < 0.001 avec une correction de $p < 0.05$ FWE (Family Wise Error) au niveau cluster a été sélectionné. Les régions affichant une majoration des retards en post-opératoire de façon significative (IRM-1 versus IRM-2, p (peak) < 0.001 , p (cluster) < 0.05 FWE) suivi d'un retour à la normale à 3 mois (IRM2 versus IRM3, p (peak) < 0.001 , p (cluster) < 0.05 FWE) avec absence de différence entre les temps pré-opératoire et le suivi à 3 mois (IRM-1 non différent de IRM-3, p (peak) > 0.001 , p (cluster) > 0.05 FWE) ont ensuite été importées dans le logiciel Conn pour analyser leurs connectivités pour notre cohorte initiale de 82 patients (p -FDR, analysis-level).

6.3.2 Nos résultats

En conclusion de cette analyse, *seule une région ressortait comme présentant un mode d'évolution comparable à celui observé pour l'homotopie fonctionnelle*. Cette région, anatomiquement, se projette en regard du bras antérieur de la capsule interne du côté lésionnel, s'étendant à la tête du noyau caudé et à la partie antérieure du putamen, ceci du côté de la lésion. A noter qu'il existe des ponts putamino-caudés entre la tête du noyau caudé et la partie rostrale du putamen. Nous nommerons dans la suite cette région **région S**. Dans le but d'une part de confirmer la *nature striatale* de la région identifiée, et d'autre part d'apporter des arguments à son possible rôle de *régulation de l'homotopie fonctionnelle*, nous avons étudié avec le logiciel Conn la *connectivité* de cette région pour notre cohorte de 82 patients (Figure 6.4).

Connectivité de la région S A gauche cette région était significativement connectée en pré-opératoire au noyau caudé ($P < 0.001$; $T = 10.11$), au putamen ($P = 0.0015$; $T = 4.11$) et pallidum homolatéraux ($P < 0.001$; $T = 6.55$), ainsi qu'à la région homologue ($P < 0.001$; $T = 5.61$) et noyau caudé controlatéraux ($P = 0.0078$, $T = 3.57$).

A droite la région identifiée est connectée au noyau caudé ($P < 0.001$; $T = 13$), au putamen ($P < 0.001$; $T = 4.80$), au pallidum ($P < 0.001$; $T = 4.32$), au thalamus ($P < 0.001$; $T = 4.52$), à la région orbitaire du gyrus frontal moyen ($P = 0.0465$; $T = 2.75$), au lobule 6 cérébelleux ($P = 0.0302$; $T = 2.98$) homolatéraux, ainsi qu'à la région homologue ($P < 0.001$; $T = 5.86$), au noyau caudé ($P = 0.0227$; $T = 3.15$), au thalamus ($P = 0.0227$; $T = 3.12$) et la région précentrale ($P = 0.0370$; $T = 2.87$) controlatéraux (Figure 6.5).

On peut en conclure que fonctionnellement cette région *s'apparente bien à du striatum* comme le laisse suggérer sa localisation anatomique. Effectivement, le noyau caudé et le putamen forment le striatum fortement connectés au pallidum et au thalamus, au sein de boucles cortico-striatales bien connues (ALEXANDER et collab. [1986]). De plus, la région précentrale et le gyrus frontal moyen (partie du cortex dorso latéral) font partie des aires corticales impliquées dans les boucles motrices et cognitives (HABER [2016]). Le striatum est la structure la plus volumineuse des ganglions de la base. Il comprend le néostriatum d'une part, avec le noyau caudé et le putamen, et le striatum ventral comprenant le noyau accumbens.

Le striatum présente une organisation fonctionnelle imposée par ses nombreuses afférences corticales. Il a été décrit une spécialisation selon les axes rostro-caudal, dorso-ventral et médio-latéral (HABER et collab. [2000]). Fonctionnellement, le striatum est communément divisé en *striatum associatif*, qui siège au sein du putamen rostral et de la tête du noyau caudé, le *striatum sensorimoteur* qui siège au sein des portions caudales et dorsolatérales du putamen et dorsolatérales du noyau caudé, et enfin le *striatum limbique* qui siège au sein des putamens et noyau caudé ventraux.

Il semble que la quasi-totalité des aires corticales se projettent au sein du striatum, mais les afférences sensitivomotrices (POSTUMA et DAGHER [2006]) sont les plus représentées et les mieux étudiées, notamment par le biais de la maladie de Parkinson. Lawrence et collaborateurs ont décrits 4 boucles fonctionnelles cortico-striatales parallèles, motrice, spatiale, visuelle et affective, chaque boucle étant impliquée dans une fonction spécifique (LAWRENCE et collab. [1998]). Mais de plus en plus d'études tendent à montrer le rôle intégratif du striatum qui n'est plus considéré comme un simple relais de l'information. Cela est possible grâce à la convergence des afférences au sein de régions spécifiques du stria-

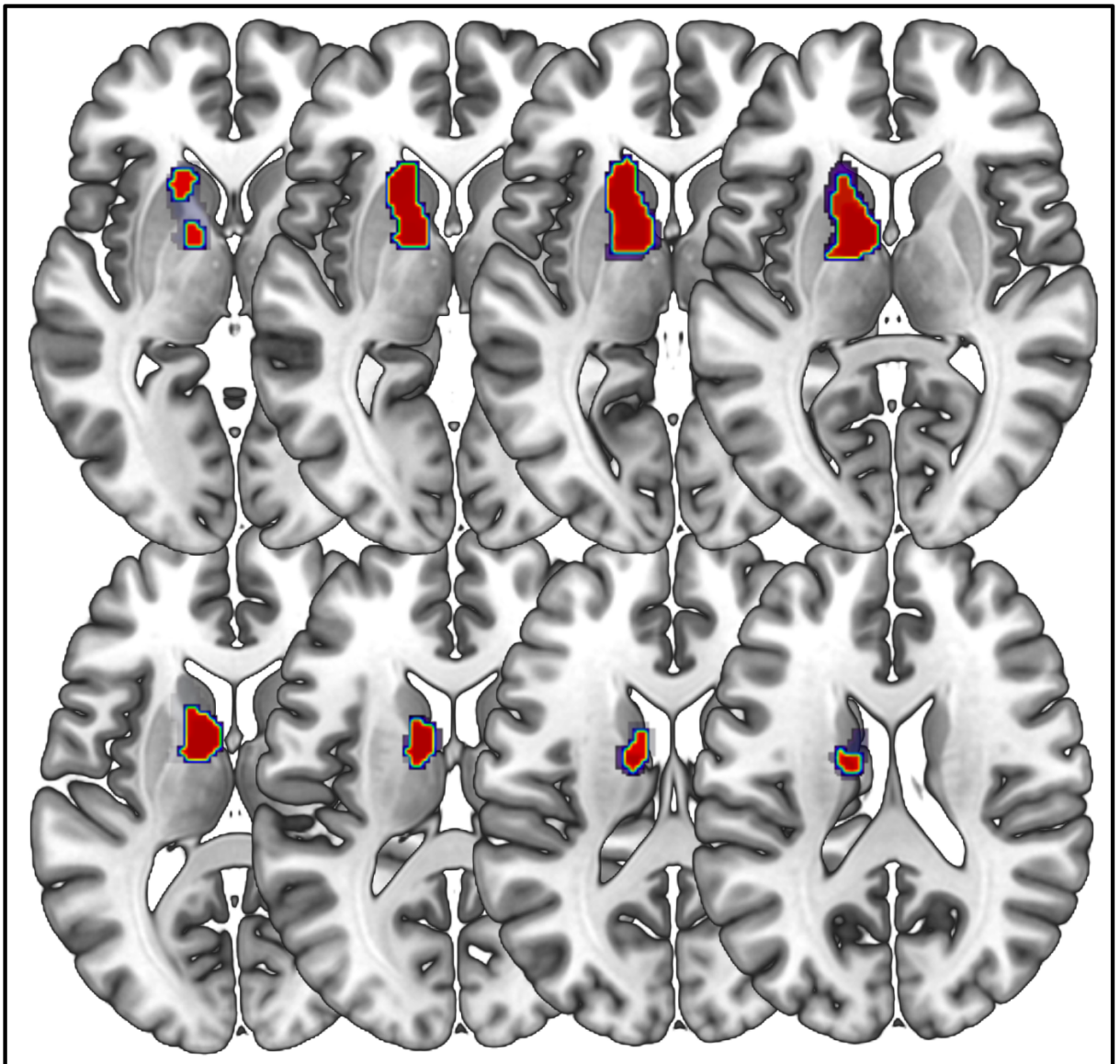


FIGURE 6.4 – **Région S** telle qu'identifiée

tum et un 'overlap' fonctionnel entre sous-régions du striatum. Choi et collaborateurs ont par exemple mis en évidence la convergence de faisceaux issus du lobule pariétal inférieur et de différentes zones du cortex préfrontal (cortex préfrontal dorsolatéral, cortex préfrontal ventrolatéral, cortex préfrontal dorsomédial, cortex cingulaire antérieur dorsal et cortex orbito frontal), au sein de la moitié médiale du noyau caudé rostro-dorsal, permettant une interaction entre ces régions impliquées dans l'attention visuelle (lobule pariétal inférieur) et dans la cognition (cortex préfrontal) (CHOI et collab. [2017]), suggérant un rôle dans le contrôle de l'attention pour cette zone du striatum.

Connectivité au sein des ganglions de la base Rapportons également l'analyse de connectivité chez nos patients pour d'autres structures du striatum et des ganglions de la base, intéressantes à la lumière de la littérature :

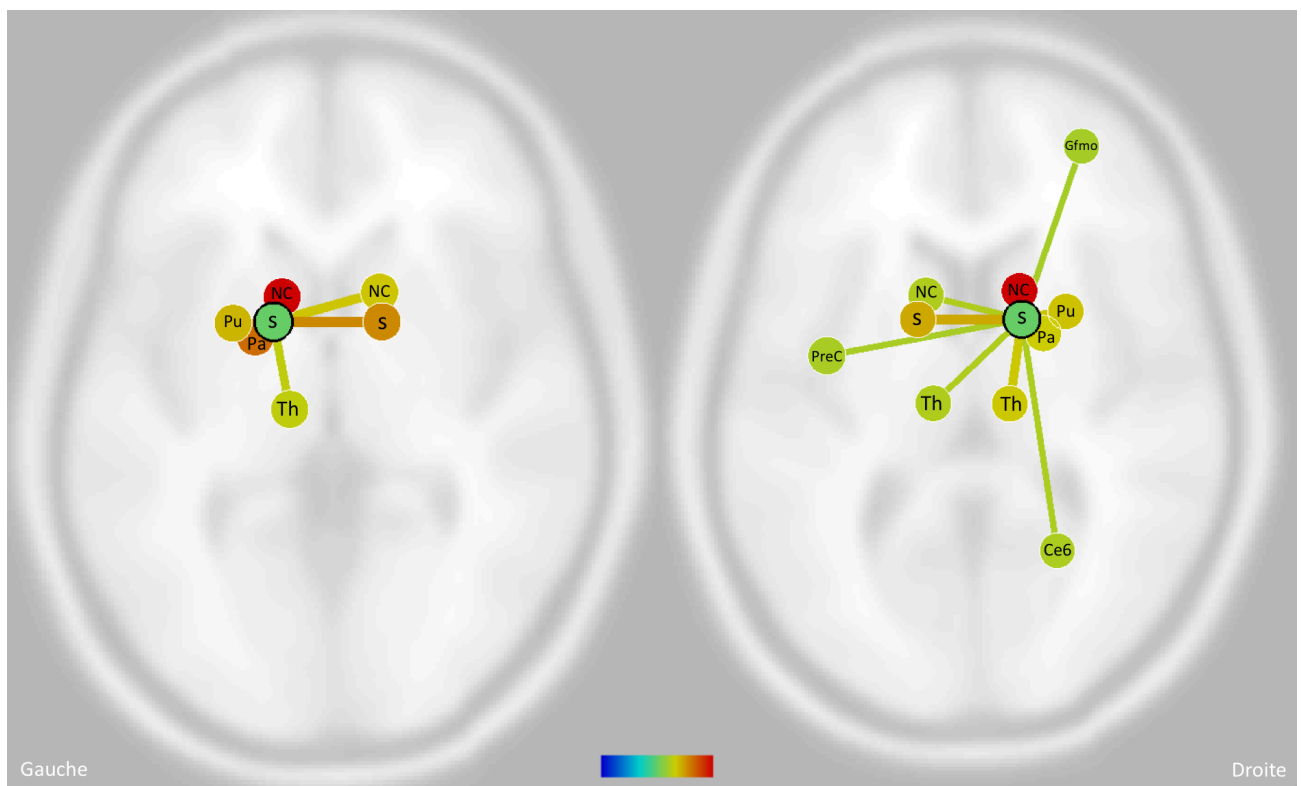


FIGURE 6.5 – Région S et connectivité sous Conn (p-FDR ; analysis-level) au temps pré-opératoire :

-Roi source : région S à *gauche*

La connexion la plus forte de la région S (S) à gauche est retrouvée avec le noyau caudé droit (NC) ($P < 0.001$; $T = 10.11$). La région S est ensuite fortement connectée à son homologue controlatérale ($P < 0.001$; $T = 5.61$) , au pallidum (Pa) homolatéral ($P < 0.001$; $T = 6.55$), au thalamus homolatéral (Th) ($P = 0.0447$; $T = 2.94$), au noyau caudé (NC) controlatéral ($P = 0.0078$; $T = 3.57$) et au putamen (Pu) homolatéral ($P = 0.0015$; $T = 4.11$).

-Roi source : région S à *droite*

On note parmi les régions les plus connectées le noyau caudé (NC) droit ($P < 0.001$; $T = 13$), la région homologue controlatérale ($P < 0.001$; $T = 5.86$) suivies du putamen (Pu) droit ($P < 0.001$; $T = 4.80$) du thalamus (Th) droit ($P < 0.001$; $T = 4.52$) et du pallidum (Pa) droit ($P < 0.001$; $T = 4.32$). On observe enfin des connexions plus faibles avec le noyau caudé (NC) gauche ($P = 0.0227$; $T = 3.15$), avec le thalamus (Th) gauche ($P = 0.0227$; $T = 3.12$), avec la région précentrale (PreC) controlatérale ($P = 0.0370$; $T = 2.87$) avec la portion orbitaire du gyrus frontal moyen (Gfmo) homolatérale ($P = 0.0465$; $T = 2.75$), au lobule 6 cérébelleux (Ce6) homolatérale ($P = 0.0302$; $T = 2.98$).

- Le *putamen droit* chez nos patients apparaît connecté significativement au temps pré-opératoire à l'insula et à la région post-centrale homolatérales de façon concordante à la littérature puisque Di Martino et collaborateurs mettaient en évidence des connexions significatives entre la portion ventro-rostrale du putamen et l'insula, et entre la portion dorso-caudale et les régions sensorimotrices (DI MARTINO et collab. [2013]). De plus Postuma et collaborateurs ont montré d'importantes co-activations entre l'insula d'un côté et le putamen et le noyau caudé de l'autre (POSTUMA et DAGHER [2006]). L'insula est impliquée dans le goût, le langage, l'audition, la douleur, la réponse viscérale sensitivomotrice, les sensations somatiques et le mouvement (Figure 6.6).
 - Le *putamen gauche* est également connecté avec l'insula. De plus il est connecté à l'amygdale gauche de façon cohérente avec la participation connue du striatum à la voie limbique (DI MARTINO et collab. [2013], POSTUMA et DAGHER [2006]). Enfin on le retrouve connecté au gyrus temporal supérieur homolatéral impliqué dans la boucle cortico-striatale visuelle selon le modèle d'Alexander (ALEXANDER et collab. [1986], POSTUMA et DAGHER [2006]) (Figure 6.6).
 - Le *noyau caudé gauche* montre lui des connexions significatives avec le cingulum antérieur bilatéral, concordantes avec celles retrouvées par Di Martino et collaborateurs pour le striatum ventral inférieur (DI MARTINO et collab. [2013]). Le cingulum est engagé lui dans des processus cognitifs et participe à la voie limbique. Enfin nous le retrouvons connecté au cervelet (lobule 10) controlatéral. Postuma et collaborateurs retrouvaient également de fortes coactivations entre noyau caudé et cervelet tout en rappelant les nombreux processus non seulement moteurs mais également cognitifs complexes auxquelles cette structure participe (POSTUMA et DAGHER [2006]) (Figure 6.7).
 - Le noyau caudé droit est lui retrouvé connecté significativement au cortex olfactif homolatéral, de façon non surprenante étant donné le lien étroit connue entre le striatum et les aires olfactives (HABER [2016]) (Figure 6.7).
 - Les *thalamus* sont fortement connectés entre eux. Le thalamus gauche affiche également une connexion homolatérale à la région S et à l'amygdale controlatéral. Le thalamus gauche est connecté à la scissure calcarine homolatérale et à la région S controlatérale (Figure 6.8). Le thalamus est élément un élément clé des boucles fonctionnelles cortico-striatales. Il constitue le relais final au sein des ganglions de la base du retour de l'information vers le cortex.
- Le thalamus comme le striatum possède une topographie fonctionnelle avec des noyaux spécialisés : pour exemple les noyaux intralaminaire central médial et parafasciculaire ont des connexions essentiellement avec les aires associatives alors que le noyau central médial latéral projette préférentiellement à la fois au sein des cortex primaire moteur et sensorielle (HABER et CALZAVARA [2009]). Ainsi la topographie fonctionnelle est maintenu du cortex au striatum, du striatum au globus pallidus, du globus pallidus au thalamus et enfin du thalamus au cortex. Mais le thalamus tout comme le striatum n'est pas simplement un relais au sein des boucles cortex-ganglions de la base mais joue également un rôle intégratif via des réseaux parallèles et connexions réciproques ou non réciproques avec le cortex et le striatum. Les larges connexions du thalamus avec le cortex sont impliqués dans de nombreuses fonctions et notamment auraient un rôle dans le maintien de la vigilance, cette connectivité étant altéré sous anesthésie (BOVEROUX et collab. [2010]), GULDENMUND et collab. [2013]). Parmi ses nombreuses connexions, celles que nous observons en pré-opératoire sont concordantes avec la littérature puisqu'il a déjà été

démontré que le pulvinar, noyau postérieur du thalamus possédait des connexions avec les aires visuelles et que le noyau médio-dorsal possédait des connexions avec les amygdales (ZHANG et collab. [2010]).

- Les *pallidums* n'apparaissent pas interconnectés. Le pallidum droit apparaît seulement connecté à la région S homolatérale. Le pallidum droit est connecté à la région S et au putamen homolatéraux ainsi qu'à l'aire tegmentale ventrale. Cette dernière connexion entre le pallidum et l'aire tegmentale ventrale est attestée dans littérature, impliquée au sein des voies de la récompense (MAHLER et collab. [2014]).

En résumé, il est intéressant de noter la forte interaction retrouvée entre les deux régions S homologues, entre les deux putamens, entre les deux noyaux caudés et entre les deux thalamus mais l'absence de connectivité relevée entre les deux pallidum. Il semble que ces données soient nouvelles puisqu'à notre connaissance il n'existe pas de descrip-

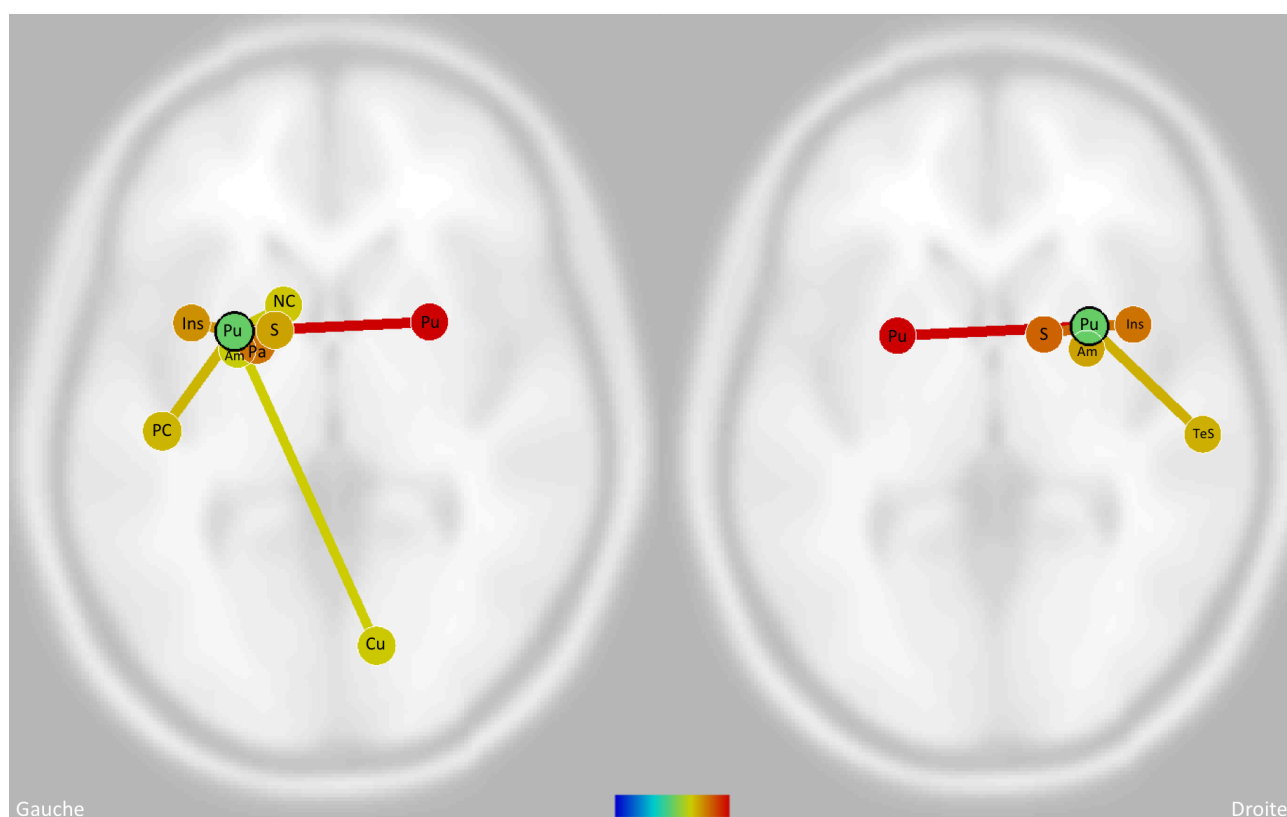


FIGURE 6.6 – Putamens et connectivité sous Conn (p-FDR; analysis-level) au temps pré-opératoire :

-Roi source : putamen à gauche

La connexion la plus forte du putamen à gauche est retrouvée avec le putamen (Pu) controlatéral ($P < 0.001$; $T = 9.01$). Il est ensuite significativement connecté au pallidum (Pa) homolatéral ($P < 0.001$; $T = 5.62$) , à l'insula (Ins) homolatérale ($P < 0.001$; $T = 4.75$) , à la région S homolatérale (S) ($P < 0.001$; $T = 4.23$) , à la région post-centrale (PC) homolatérale ($P = 0.0054$; $T = 3.68$) , au noyau caudé (NC) homolatéral ($P = 0.0225$; $T = 3.17$) , au cunéus controlatéral ($P = 0.0271$; $T = 2.91$) et à l'amygdale homolatérale ($P = 0.0367$; $T = 2.91$).

-Roi source : putamen à droite

La connexion la plus forte du putamen à droite est retrouvée avec le putamen (Pu) controlatéral ($P < 0.001$; $T = 7.53$). Il est ensuite significativement connecté à la région S (S) homolatérale ($P < 0.001$; $T = 5.08$) , à l'insula (Ins) homolatérale ($P < 0.001$; $T = 4.72$) , à l'amygdale (Am) homolatérale et au gyrus temporal supérieur (TeS) homolatéral ($P = 0.0221$; $T = 0.0009$).

tion de la connectivité fonctionnelle interhémisphérique entre ganglions de la base.

Evolution longitudinale de la connectivité de la région S Du point de vue de l'*évolution longitudinale de la connectivité de la région S* analysée à l'aide du logiciel Conn, on ne met pas en évidence de différence significative au seuil statistique choisi. L'analyse visuelle des connectivités de la région S aux différents points temporels (IRM-1, IRM-2, IRM-3) nous apportent cependant quelques informations fonctionnelles d'allure pertinentes à considérer avec précautions.

Concernant la *connectivité au sein des ganglions de la base* nous remarquons que la connectivité fonctionnelle homotopique entre les deux régions S semble la plus altérée avec disparition de leurs connexions réciproques au temps post-opératoire immédiat, qui réapparaissent lors du suivi à 3 mois ($P = 0.0000$; $T = 5.27$ pour la région S gauche et $P = 0.0000$; $T = 5.89$ pour la région S droite). Des fluctuations similaires de la connectivité entre les régions S et les noyaux caudés controlatéraux sont constatées et de même entre la région

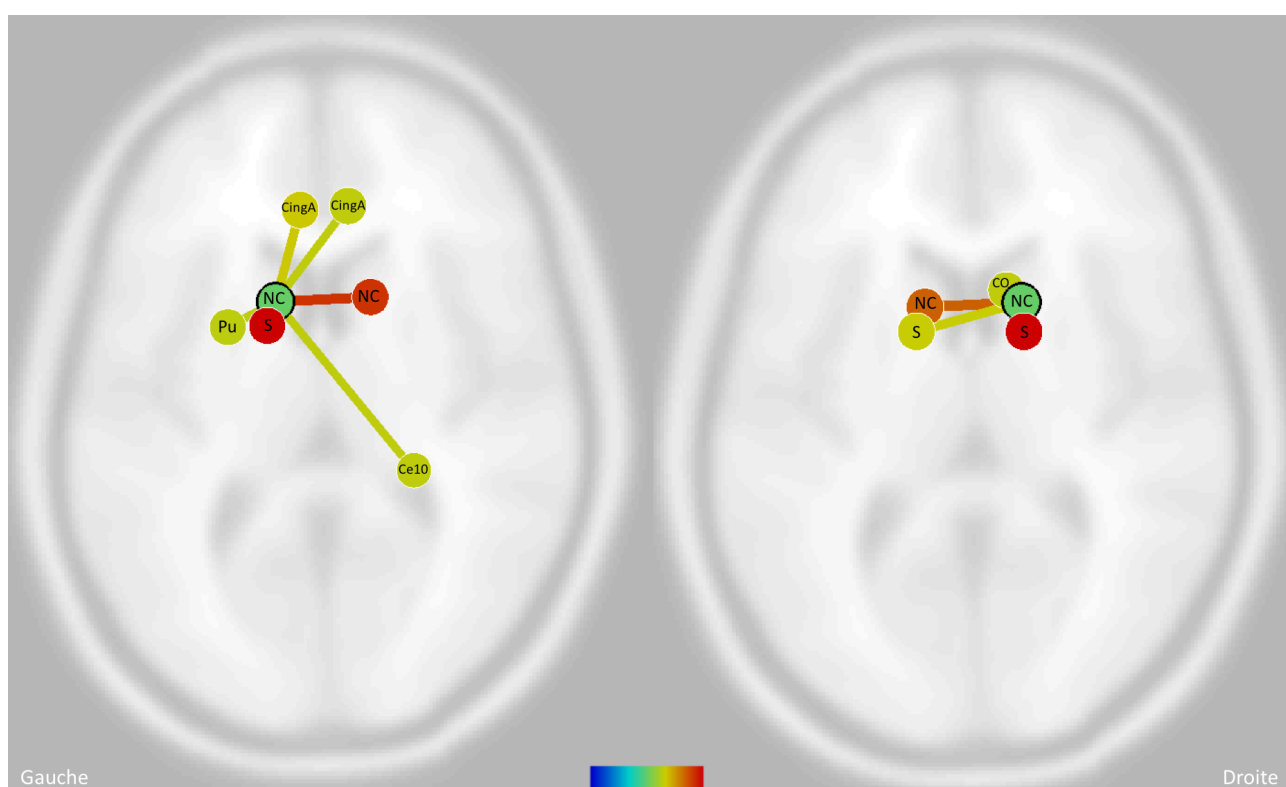


FIGURE 6.7 – Noyaux caudés et connectivité sous Conn (p-FDR; analysis-level) au temps pré-opératoire :

-Roi source : noyau caudé à gauche

La connexion la plus forte du noyau caudé à gauche est retrouvée avec la région S (S) homolatérale ($P < 0.001$; $T = 10.63$). Il est ensuite significativement connecté au putamen (Pu) controlatéral ($P < 0.001$; $T = 8.87$), au cingulum antérieur (CingA) homolatéral ($P = 0.0097$; $T = 3.66$), au cingulum antérieur controlatéral (CingA) ($P = 0.0340$; $T = 3.11$), au lobule 10 du cervelet (Ce10) controlatéral ($P = 0.0340$; $T = 3.10$), au putamen (Pu) controlatéral ($P = 0.0342$; $T = 3.03$).

-Roi source : noyau caudé à droite

La connexion la plus forte noyau caudé à droite est retrouvée avec la région S (S) homolatérale ($P < 0.001$; $T = 12.11$). Il est ensuite significativement connecté au noyau caudé (NC) controlatéral ($P < 0.001$; $T = 8.33$), à la région S (S) controlatérale ($P = 0.0040$; $T = 3.92$) et au cortex olfactif homolatéral ($P = 0.0119$; $T = 3.51$).

S gauche et le putamen homolatéral. Enfin la connectivité entre la région S gauche et le pallidum gauche, significative lors de l'IRM-1 et 2, n'apparaît plus significative à 3 mois (Figure 6.10) (Figure 6.11).

Concernant la *connectivité avec le thalamus* : nous constatons que la connexion entre la région S gauche et le thalamus homolatéral s'éteint lors de l'IRM-2, pour de nouveau être significative lors du suivi à 3 mois. Entre la région S droite et le thalamus controlatéral, la connectivité n'est plus significative lors des IRM-2 et 3. Les connexions les plus connues du striatum sont celles avec le cortex moteur (DI MARTINO et collab. [2013], POSTUMA et DAGHER [2006]). Bien qu'au temps pré-opératoire la région S droite est significativement connectée à la région précentrale homolatérale ($P = 0.0370$; $T = 2.87$), cette connexion n'est plus significative au temps post-opératoire immédiat et lors du suivi à 3 mois sans que l'on puisse mettre en évidence de différence statistique lors des comparaisons (Figure 6.10) (Figure 6.11).

Concernant la *connectivité avec le cortex impliqué dans des tâches de haut niveau* : Le gyrus frontal moyen droit, qui apparaît significativement connecté à la région S droite

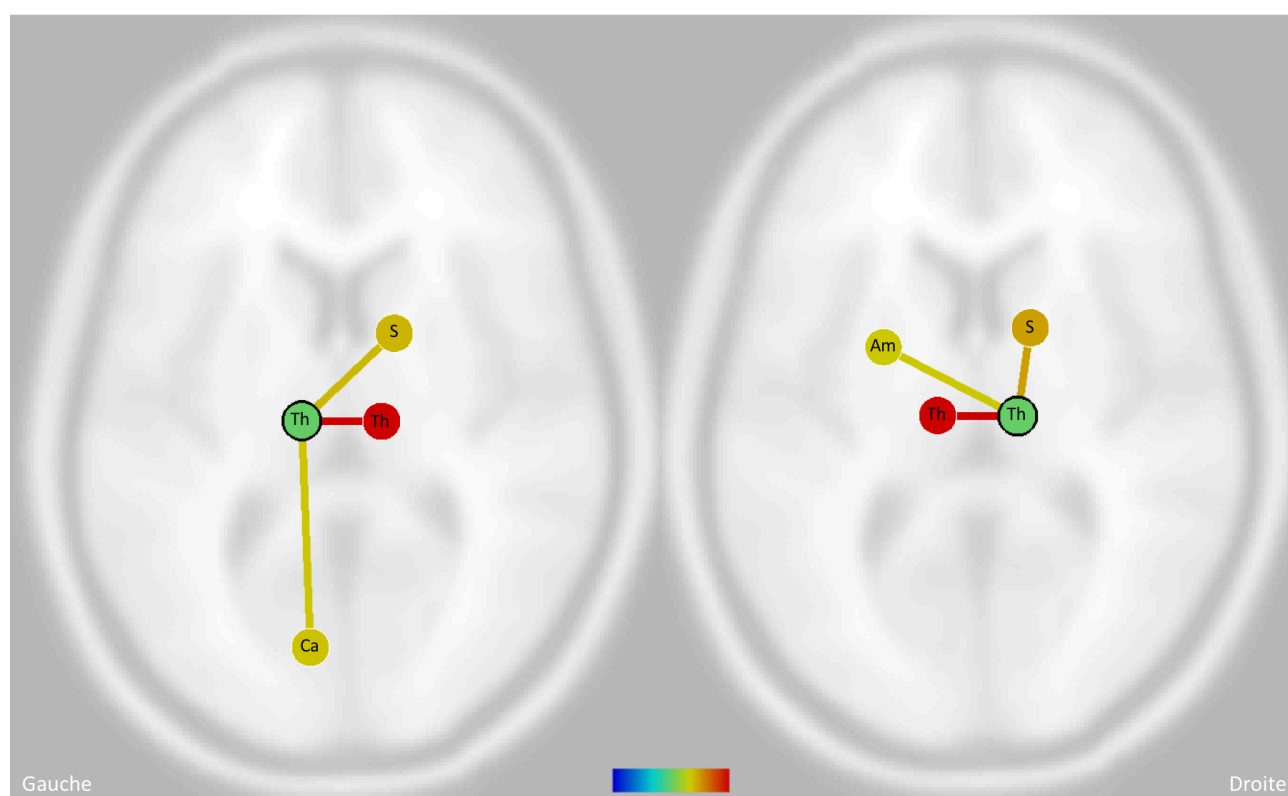


FIGURE 6.8 – Thalamus et connectivité sous Conn (p-FDR; analysis-level) au temps pré-opératoire :

-Roi source : Thalamus à gauche

La connexion la plus forte du thalamus gauche est retrouvée avec le thalamus (Th) controlatéral ($P < 0.001$; $T = 9.03$). Il est ensuite significativement connecté à la région S (S) controlatérale ($P = 0.0157$; $T = 3.63$), et à la région calcarine (Ca) homolatérale ($P = 0.0341$; $T = 3.26$).

-Roi source : Thalamus à droite

La connexion la plus forte du thalamus droit est retrouvée avec le thalamus (Th) controlatéral ($P < 0.001$; $T = 4.67$). Il est ensuite significativement connecté à la région S (S) homolatérale ($P < 0.001$; $T = 4.67$), et à l'amygdale (Am) controlatérale ($P = 0.0256$; $T = 3.35$).

lors de l'IRM 1, ne l'est plus lors de l'IRM-2 et 3. Au contraire la région S gauche est significativement connectée au gyrus frontal moyen droit controlatéral lors de l'IRM 3 alors que cette connexion n'était pas mise en évidence lors de l'IRM 1 et de l'IRM 2. On note également la connexion entre le cingulum droit et la région S droite décelable seulement au temps post-opératoire immédiat (Figure 6.10) (Figure 6.11).

Comme décrit plus haut, les *coactivations entre cervelet et striatum* ont déjà été mises en évidence dans la littérature (POSTUMA et DAGHER [2006]). Le cervelet ne possède pas qu'un rôle moteur mais semble également impliqué dans la cognition spatiale, la mémoire, les fonctions exécutives, le langage, et les émotions. La région S droite dans notre cohorte est significativement connectée au temps pré-opératoire au lobule 6 homolatéral à droite, connexion qui n'est plus décelable lors de l'IRM-2 et de l'IRM 3. Le lobule 6 appartient au lobe postérieur du cervelet engagé dans les processus cognitifs de haut niveau au contraire du lobe antérieur ayant un rôle essentiellement moteur (Figure 6.11).

6.3.3 Limites de notre étude

La principale critique qui pourrait être apportée à cette étude de connectivité est l'*absence de corrélation à un groupe de témoin sain*. Cependant l'analyse de connectivité de notre

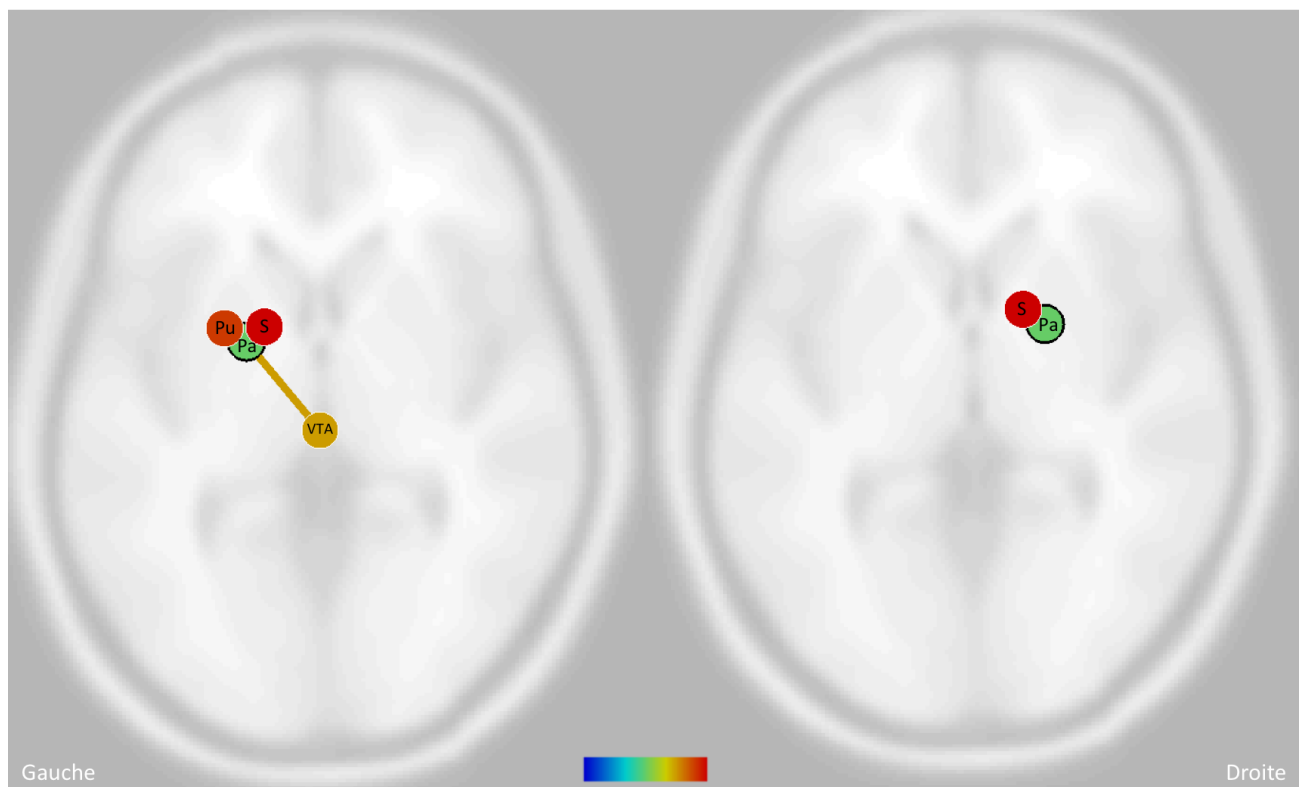


FIGURE 6.9 – Pallidum et connectivité sous Conn (p-FDR ; analysis-level) au temps pré-opératoire :

-Roi source : Pallidum à gauche

La connexion la plus forte du pallidum gauche est retrouvée avec la région S (S) homolatérale ($P < 0.001$; $T = 6.80$). Il est ensuite significativement connecté au putamen (Pu) homolatéral ($P < 0.001$; $T = 5.52$), et à l'aire tegmentale ventrale (VTA) ($P = 0.0267$; $T = 3.34$).

-Roi source : Pallidum à droite

Le pallidum droit est seulement retrouvé connecté à la région S homolatérale ($P = 0.0012$; $T = 4.56$).

région S et des ganglions de la base de façon transversale a été réalisée, d'une part, dans le but de valider la cohérence de nos données par rapport à la littérature, et d'autre part de confirmer d'un point de vue fonctionnel que la région que nous avons identifiée s'apparentait à du striatum. La comparaison de la connectivité entre une population de patients porteurs de gliomes de bas grade et une population de sujets sains n'était pas notre objectif.

6.3.4 Arguments en faveur d'un rôle de régulation de l'homotopie fonctionnelle par le striatum

En chapitre 4 nous avons évoqué l'hypothèse selon laquelle l'atteinte d'une région tierce pouvait être à l'origine de la rupture transitoire d'homotopie fonctionnelle constatée. Une de nos cibles initiales était l'altération du système réticulé ascendant, mais les résultats de notre travail nous orientent vers une autre structure : le striatum. Le striatum apparaît en effet comme un candidat idéal pour le rôle de régulation du flux d'informations entre régions homologues. Nous avons exposés en chapitre 5 les arguments soutenant que le *corps calleux* ne pouvait être la seule structure supportant l'homotopie fonctionnelle, ce qui conforte l'idée d'une 'troisième région' : une région sous-corticale

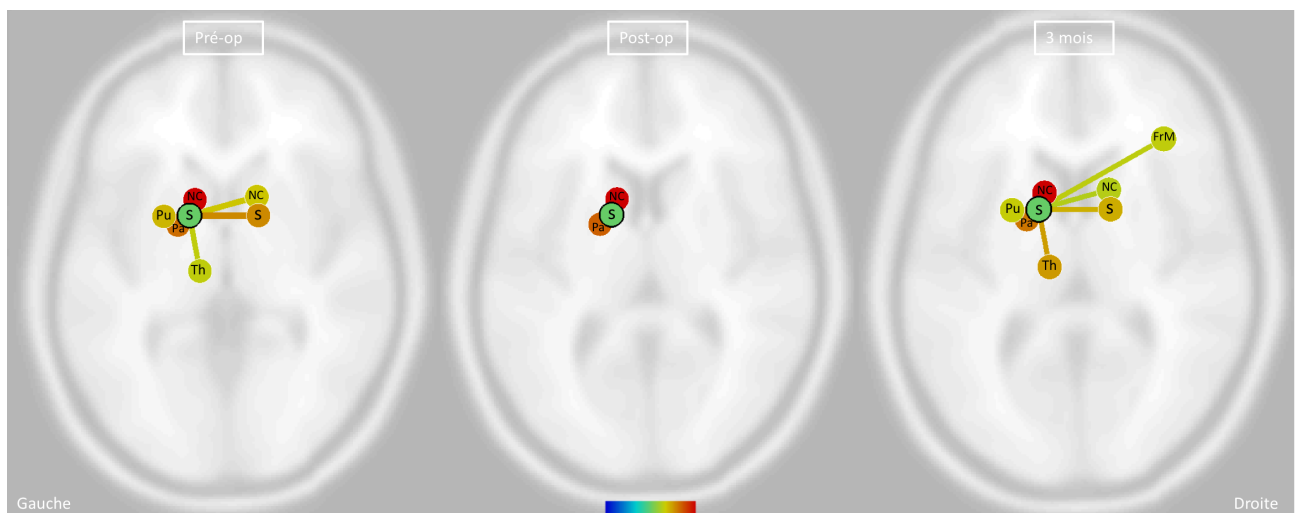


FIGURE 6.10 – Connectivité fonctionnelle sous Conn (p-FDR; analysis-level) de la région S gauche aux temps pré-opératoire, post-opératoire immédiat et à 3 mois de la chirurgie :

Au temps pré-opératoire : Comme vu plus haut, la connexion la plus forte de la région S (S) à gauche est retrouvée avec le noyau caudé droit (NC) ($P < 0.001$; $T = 10.11$). La région S est ensuite fortement connectée à son homologue controlatérale ($P < 0.001$; $T = 5.61$), au pallidum (Pa) homolatéral ($T = 6.55$), au thalamus homolatéral (Th) ($P = 0.0447$; $T = 2.94$), au noyau caudé (NC) controlatéral ($P = 0.0078$; $T = 3.57$) et au putamen (Pu) homolatéral ($P = 0.0015$; $T = 4.11$).

Au temps post-opératoire immédiat : La région S gauche n'est plus connectée avec les structures controlatérales (noyau caudé et région S homolatérale) et n'est plus connectée aux putamen et thalamus homolatéraux. Elle est connectée au noyau caudé (NC) ($P < 0.001$; $T = 11.12$) et au pallidum ($P < 0.001$; $T = 7.66$).

Lors du suivi à 3 mois : La région S (S) gauche est connectée de façon significative au noyau caudé (NC) homolatéral ($P < 0.001$; $T = 12.14$), au pallidum (Pa) homolatéral ($P < 0.001$; $T = 7.51$), au thalamus homolatéral ($P < 0.001$; $T = 6.03$), à la région S (S) controlatérale ($P < 0.001$; $T = 5.27$), au putamen homolatéral ($P = 0.0031$; $T = 3.85$), au gyrus frontal moyen controlatéral ($P = 0.0079$; $T = 0.0004$) et au noyau caudé controlatéral ($P = 0.0231$; $T = 3.11$).

gouvernant les interactions entre deux régions homologues. Nous exposons ici les données de la littérature allant dans le sens de l'hypothèse du rôle de gestion de l'homotopie fonctionnelle joué par le striatum.

- Des arguments *cliniques*. Les AVC ischémiques essentiellement localisés aux ganglions de la base mènent à une altération du langage avec diminution de la connectivité homotopique entre les régions de 'Wernicke' et de 'Broca' impliquées dans cette fonction, et augmentation de la connectivité intrahémisphérique (Xu et collaborateurs, [2020]). Xu et collaborateurs suggèrent que l'atteinte des ganglions de la base par l'atteinte des boucles cortico striatales est à l'origine d'une interruption de la communication interhémisphérique causant un déficit langagier, la fonction du langage nécessitant le recrutement des deux hémisphères.

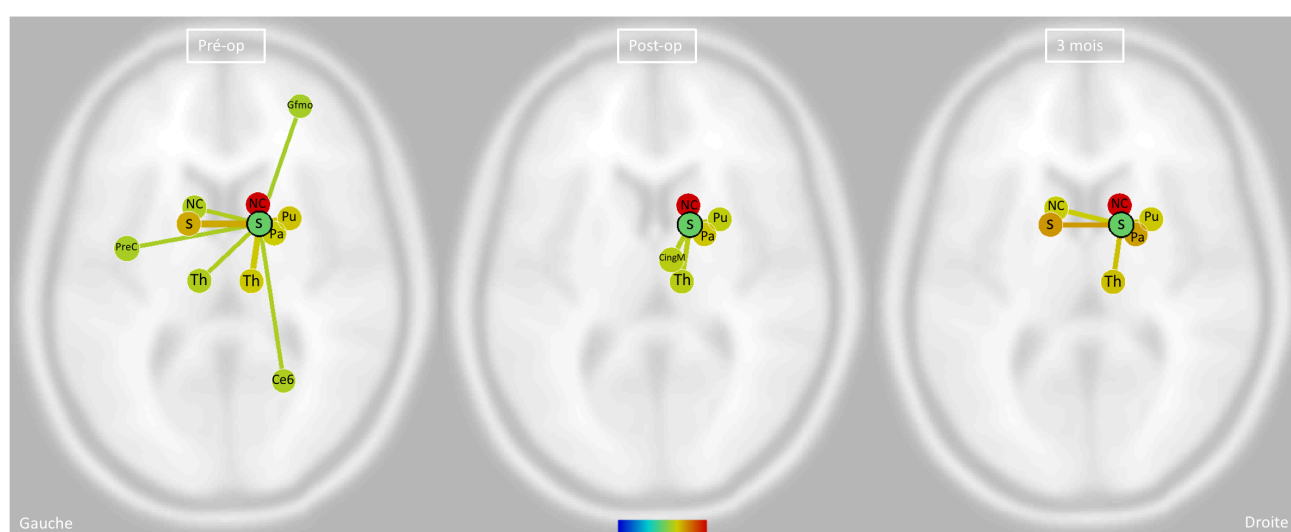


FIGURE 6.11 – Connectivité fonctionnelle sous Conn (p-FDR; analysis-level) de la région S droite aux temps pré-opératoire, post-opératoire immédiat et à 3 mois de la chirurgie :

Au temps pré-opératoire : Comme vu plus haut, on note parmi les régions les plus connectées le noyau caudé (NC) droit ($P < 0.001$; $T = 13$), sa région homologue controlatérale ($P < 0.001$; $T = 5.86$) suivies du putamen (Pu) droit ($P < 0.001$; $T = 4.80$) du thalamus (Th) droit ($P < 0.001$; $T = 4.52$) et du pallidum (Pa) droit ($P < 0.001$; $T = 4.32$). On observe enfin des connexions plus faibles avec le noyau caudé (NC) gauche ($P = 0.0227$, $T = 3.15$), avec le thalamus (Th) gauche ($P = 0.0227$; $T = 3.12$), avec la région précentrale (PreC) controlatérale ($P = 0.0370$; $T = 2.87$) avec la portion orbitaire du gyrus frontal moyen (Gfmo) homolatérale ($P = 0.0465$; $T = 2.75$), au lobule 6 cérébelleux (Ce6) homolatérale ($P = 0.0302$; $T = 2.98$).

Au temps post-opératoire immédiat : La région S (S) n'est plus connectée aux structures controlatérales, à la portion orbitaire du gyrus frontal moyen et au lobule 6 du cervelet. Elle reste connectée au noyau caudé (NC) homolatéral ($P < 0.001$; $T = 14.69$), au pallidum homolatéral (Pa) ($P < 0.001$; $T = 5.25$), au putamen (Pu) homolatéral ($P = 0.0012$; $T = 4.25$), au thalamus homolatéral ($P = 0.0023$; $T = 3.96$). Une connexion avec le cingulum moyen homolatéral devient significative ($P = 0.0023$; $T = 3.93$).

Lors du suivi à 3 mois : La région S (S) droite est connectée de façon significative au noyau caudé (NC) homolatéral ($P < 0.001$; $T = 11.63$), à la région S (S) controlatérale ($P < 0.001$; $T = 5.89$), au pallidum (Pa) homolatéral ($P < 0.001$; $T = 5.58$), au thalamus homolatéral ($P < 0.001$; $T = 4.36$), au putamen (Pu) homolatéral ($P = 0.0018$; $T = 4.00$), au noyau caudé (NC) controlatéral ($P = 0.0029$; $T = 0.0001$).

- Des arguments *anatomiques et électrophysiologiques*. Par une technique de micro-dissection et par tractographie en IRM, De Benedictis et collaborateurs sont parvenus à mettre en évidence des faisceaux de substance blanches passant par le corps calleux reliant le cortex frontal dorsal postérieur aux noyau caudé et putamen controlatéraux (DE BENEDICTIS et collab. [2016]).

Innocenti et collaborateurs, à l'aide d'une technique de traçage neuronal et de tractographie, mettent en évidence des voies cortico-striatales controlatérales intéressant une large portion du cortex des deux hémisphères. Ces fibres se projettent depuis le striatum vers l'hémisphère controlatéral avec 1) une densité plus marquée de fibres dirigées vers le cortex frontal dorsolatéral et principalement vers le cortex pré-moteur et moteur via les deux tiers antérieurs du corps calleux et avec 2) des fibres plus éparées dirigées vers le lobule pariétal supérieur, le gyrus supramarginal, le gyrus temporal supérieur, régions engagées dans le langage ainsi que vers le lobule paracentral et la partie dorsale du gyrus post-central via l'isthme et la partie antérieure du splénium (INNOCENTI et collab. [2017]).

- La question du rôle des ces voies cortico-striatales transcalleuses a déjà été soulevée dans la littérature. C'est par la comparaison des délais de conductions cortico-striatales ipsi- versus contro-latérales que Innocenti et collaborateurs tentent de répondre à cette interrogation. De nombreuses études ont utilisé le paradigme de Poffenberger pour estimer les délais de transmission interhémisphérique, qui consiste à mesurer le temps de latence entre les réponses motrices manuelles (presser un bouton) lors de la présentation d'un stimulus visuel ipsi-latéral versus la présentation d'un stimulus controlatéral à l'hémisphère contrôlant le mouvement de la main. Ce temps de latence a été interprété initialement comme le reflet de la transmission cortico-corticale à travers le corps calleux.

Cependant les temps de latence entre d'une part le délai de conduction cortico-corticale ipsilatérale et d'autre part le délai de conduction entre les deux hémisphères via le corps calleux, issus des mesures électrophysiologiques ou calculées à partir des données anatomiques, sont estimés de l'ordre de 10 ms pour le cortex moteur et 13 ms pour le cortex pariétal. Ces valeurs sont discordantes avec les différences de 3 à 5 ms obtenues par le paradigme de Poffenberger. Il est donc plus probable que les réponses automatiques lors du paradigme de Poffinger soient *médiées par des voies cortico-striatales plutôt que des voies cortico-corticales*.

Innocenti et collaborateurs renforcent cette hypothèse grâce à leurs calculs du temps de latence entre délai de conduction des projections cortico-striatales unilatérales et délai de conduction des projections cortico-striatales controlatérales (striatum vers cortex controlatéral), en tenant compte de la distance et du diamètre des fibres : ils retrouvent une valeur de 6.6 ms pour les voies ipsilatérales et de 9.9 ms pour les voies controlatérales soit un délai de 3.3 ms qui correspond à l'échelle des délais du paradigme de Poffenberger (INNOCENTI et collab. [2017]).

- En connectivité fonctionnelle, Postuma et collaborateurs retrouvent pour certaines régions du striatum (noyau caudé) des coactivations plus importantes avec le cortex controlatéral qu'avec le cortex homolatéral (POSTUMA et DAGHER [2006]).
- Le striatum et le thalamus possèdent une topographie centrale au sein du cerveau, avec de nombreuses afférences issues du néocortex, d'autres noyaux sous-corticaux et des afférences neuromodulatrices issues de tronc cérébral. De part ces caractéristiques, et en se basant sur des données de tractographies, de plus en plus d'auteurs émettent l'idée que le striatum et le thalamus sont des *hubs* qui intègrent le

rich-club (BELL et SHINE [2016]). Ce sont des structures très fortement connectées qui contribuent à la communication au sein de nombreux réseaux neuraux à large échelle. De ce fait, comme toute lésion qui endommage un *hub*, une lésion du striatum ou du thalamus est susceptible d'altérer et de fragmenter l'ensemble de la communication neuronale à grande échelle, associée à des atteintes neuropsychologiques sévères et diverses. Le striatum et le thalamus en tant que hubs sont plus fréquemment le siège de pathologies que les régions non hubs, probablement de par leurs nombreuses connexions et importante demande métabolique (CROSSLEY et collab. [2014]). Ils sont notamment altérés particulièrement et précocement dans le cadre de pathologies neurodégénératives les ciblant particulièrement, comme la maladie de Parkinson ou la maladie de Huntington, pour lesquelles les patients souffrent de déficits s'étendant aux sphères affective, cognitive et sensorimotrices (BELL et SHINE [2016]). Des altérations de la connectivité à grande échelle sont alors constatées dès les premières étapes de la maladie qui se majorent la maladie avançant (BELL et SHINE [2016]).

6.3.5 Vers une modélisation

Un faisceau d'arguments issu de nos données et de la littérature nous oriente donc vers un *rôle central du striatum*, dont l'atteinte pourrait mener à des altérations globales de la connectivité cérébrale, et à plus forte raison de la connectivité homotopique. Nous ne mettons pas en évidence de lien direct entre les altérations hémodynamiques post-opératoires transitoires que nous constatons au sein du striatum et la rupture d'homotopie fonctionnelle concomitante. Cela peut s'expliquer plusieurs façons : du fait de la *complexité des interactions entre réseaux neuronaux*, de l'*intrication étroite* mais mal définie entre *hémodynamique/activité neuronale/signal BOLD*, des *altérations hémodynamiques non limitées au striatum*, des *atteintes structurelles* concomitantes (corps calleux). Il nous semble donc que seul un travail de modélisation permettrait de comprendre comment les différents événements observés au décours de la chirurgie, qu'ils soient hémodynamiques, structurels ou fonctionnels, sont imbriqués, et ce de façon dynamique, dans le cadre d'un certain nombre de contraintes neuroanatomiques connues telles que :

- Les caractéristiques physiologiques des fibres cortico-corticales ou corticostriatales (densité de fibre, longueur et diamètre des fibres, vitesse de flux).
- Les caractéristiques des neurones impliqués dans ces différents circuits.

Ce type de modélisation est d'une redoutable complexité en l'état de nos connaissances, dans la mesure où il aurait l'ambition de simuler et *prédire* le comportement des réseaux neuronaux et de la réponse hémodynamique à *grande échelle*. Il permettrait alors, en créant artificiellement des altérations locales de la connectivité, de l'hémodynamique ou de la structure, d'observer *in silico* les conséquences de ces altérations, en s'intéressant particulièrement au striatum. Cependant, nous disposons grâce aux *données multimodales d'IRM* d'éléments permettant peut-être de commencer à construire, au moins sous une forme simplifiée, un tel modèle. Ce projet pourrait faire l'objet de futurs travaux de notre équipe, en prenant en compte les connaissances actuelles quant aux contraintes neuroanatomiques, et en simulant notamment des lésions du striatum ou du corps calleux. Cette modélisation intégrerait dans un cadre cohérent (et évolutif) les données existantes, et nous aiderait sans doute à mieux comprendre l'intrication des différents phénomènes observés en IRM après la chirurgie.

6.3.6 Conclusion intermédiaire

Dans cette partie de travail, nous avons, par une approche innovante, mis en évidence une *région unique* dans laquelle nous observons une *majoration des délais du signal BOLD au temps post-opératoire immédiat* qui se *résout lors du suivi à 3 mois*. Nous avons pu montrer que cette région d'un point de vue anatomique et fonctionnel s'apparente à du *striatum*.

Nous avons rapporté une connectivité fonctionnelle cohérente, par rapport aux données de la littérature, au sein des ganglions de la base. Nous apportons par ailleurs des informations nouvelles quant à la connectivité interhémisphérique fonctionnelle entre ganglions de la base, avec une connectivité forte entre régions homologues excepté pour le pallidum. On note enfin que, pour notre région, sous réserve d'absence de significativité lors des comparaisons au seuil choisi, ce sont la connectivité homotopique, et plus généralement la connectivité interhémisphérique, qui semblent principalement altérés lors du suivi longitudinal.

En s'appuyant sur un faisceau d'arguments issus de nos données et de la littérature, *le striatum ressort comme un candidat idéal pour le rôle de région tierce régulant l'homotopie fonctionnelle*. Son altération hémodynamique pourrait alors mener à des modifications de la connectivité à large échelle, et spécifiquement de l'homotopie fonctionnelle, de part ses larges connexions avec le cortex ipsi- et contro-latéral. Nous ne montrons cependant pas de lien direct entre la perte d'intégrité du striatum et la rupture d'homotopie fonctionnelle constatées au temps post-opératoire immédiat.

6.4 Références

- ALEXANDER, G. E., M. R. DELONG et P. L. STRICK. 1986, «Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex», *Annu. Rev. Neurosci.*, vol. 9, p. 357–381. [152](#), [155](#)
- AMEMIYA, S., A. KUNIMATSU, N. SAITO et K. OHTOMO. 2014, «Cerebral hemodynamic impairment : assessment with resting-state functional MR imaging», *Radiology*, vol. 270, n° 2, p. 548–555. [135](#), [151](#)
- ARSALIDOU, M., E. G. DUERDEN et M. J. TAYLOR. 2013, «The centre of the brain : topographical model of motor, cognitive, affective, and somatosensory functions of the basal ganglia», *Hum Brain Mapp*, vol. 34, n° 11, p. 3031–3054. [144](#)
- BELL, P. T. et J. M. SHINE. 2016, «Subcortical contributions to large-scale network communication», *Neurosci Biobehav Rev*, vol. 71, p. 313–322. [163](#)
- BOVEROUX, P., A. VANHAUDENHUYSE, M. A. BRUNO, Q. NOIRHOMME, S. LAUWICK, A. LUXEN, C. DEGUELDRE, A. PLENEVAUX, C. SCHNAKERS, C. PHILLIPS, J. F. BRICHANT, V. BONHOMME, P. MAQUET, M. D. GREICIUS, S. LAUREYS et M. BOLY. 2010, «Breakdown of within- and between-network resting state functional magnetic resonance imaging connectivity during propofol-induced loss of consciousness», *Anesthesiology*, vol. 113, n° 5, p. 1038–1053. [155](#)
- CHOI, E. Y., Y. TANIMURA, P. R. VAGE, E. H. YATES et S. N. HABER. 2017, «Convergence of prefrontal and parietal anatomical projections in a connectional hub in the striatum», *Neuroimage*, vol. 146, p. 821–832. [154](#)

- CROSSLEY, N. A., A. MECHELLI, J. SCOTT, F. CARLETTI, P. T. FOX, P. MCGUIRE et E. T. BULLMORE. 2014, «The hubs of the human connectome are generally implicated in the anatomy of brain disorders», *Brain*, vol. 137, n° Pt 8, p. 2382–2395. [163](#)
- DE BENEDICTIS, A., L. PETIT, M. DESCOTEAUX, C. E. MARRAS, M. BARBARESCHI, F. COR-SINI, M. DALLABONA, F. CHIOFFI et S. SARUBBO. 2016, «New insights in the homotopic and heterotopic connectivity of the frontal portion of the human corpus callosum revealed by microdissection and diffusion tractography», *Hum Brain Mapp*, vol. 37, n° 12, p. 4718–4735. [141](#), [162](#)
- DI MARTINO, A., X. N. ZUO, C. KELLY, R. GRZADZINSKI, M. MENNES, A. SCHVARCZ, J. RODMAN, C. LORD, F. X. CASTELLANOS et M. P. MILHAM. 2013, «Shared and distinct intrinsic functional network centrality in autism and attention-deficit/hyperactivity disorder», *Biol. Psychiatry*, vol. 74, n° 8, p. 623–632. [155](#), [158](#)
- FORD, A. L., H. AN, L. KONG, H. ZHU, K. D. VO, W. J. POWERS, W. LIN et J. M. LEE. 2014, «Clinically relevant reperfusion in acute ischemic stroke : MTT performs better than Tmax and TTP», *Transl Stroke Res*, vol. 5, n° 3, p. 415–421. [144](#)
- GE, Y., M. B. PATEL, Q. CHEN, E. J. GROSSMAN, K. ZHANG, L. MILES, J. S. BABB, J. REAUME et R. I. GROSSMAN. 2009, «Assessment of thalamic perfusion in patients with mild traumatic brain injury by true FISP arterial spin labelling MR imaging at 3T», *Brain Inj*, vol. 23, n° 7, p. 666–674. [146](#)
- GULDENMUND, P., A. DEMERTZI, P. BOVEROUX, M. BOLY, A. VANHAUDENHUYSE, M. A. BRUNO, O. GOSSERIES, Q. NOIRHOMME, J. F. BRICHANT, V. BONHOMME, S. LAUREYS et A. SODDU. 2013, «Thalamus, brainstem and salience network connectivity changes during propofol-induced sedation and unconsciousness», *Brain Connect*, vol. 3, n° 3, p. 273–285. [155](#)
- HABER, S. N. 2016, «Corticostriatal circuitry», *Dialogues Clin Neurosci*, vol. 18, n° 1, p. 7–21. [144](#), [152](#), [155](#)
- HABER, S. N. et R. CALZAVARA. 2009, «The cortico-basal ganglia integrative network : the role of the thalamus», *Brain Res. Bull.*, vol. 78, n° 2-3, p. 69–74. [155](#)
- HABER, S. N., J. L. FUDGE et N. R. MCFARLAND. 2000, «Striatonigrostriatal pathways in primates form an ascending spiral from the shell to the dorsolateral striatum», *J. Neurosci.*, vol. 20, n° 6, p. 2369–2382. [153](#)
- HETZER, S., P. BIRR, A. FEHLNER, S. HIRSCH, F. DITTMANN, E. BARNHILL, J. BRAUN et I. SACK. 2018, «Perfusion alters stiffness of deep gray matter», *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, vol. 38, n° 1, p. 116–125. [141](#)
- INNOCENTI, G. M., T. B. DYRBY, K. W. ANDERSEN, E. M. ROUILLER et R. CAMINITI. 2017, «The Crossed Projection to the Striatum in Two Species of Monkey and in Humans : Behavioral and Evolutionary Significance», *Cereb. Cortex*, vol. 27, n° 6, p. 3217–3230. [162](#)
- ITO, H., I. KANNO, K. TAKAHASHI, M. IBARAKI et S. MIURA. 2003, «Regional distribution of human cerebral vascular mean transit time measured by positron emission tomography», *Neuroimage*, vol. 19, n° 3, p. 1163–1169. [141](#)

- ITO, H., I. YOKOYAMA, H. IIDA, T. KINOSHITA, J. HATAZAWA, E. SHIMOSEGAWA, T. OKU-
DERA et I. KANNO. 2000, «Regional differences in cerebral vascular response to PaCO₂
changes in humans measured by positron emission tomography», *J. Cereb. Blood Flow
Metab.*, vol. 20, n° 8, p. 1264–1270. [141](#)
- KAMALIAN, S., S. KAMALIAN, A. A. KONSTAS, M. B. MAAS, S. PAYABVASH, S. R. POME-
RANTZ, P. W. SCHAEFER, K. L. FURIE, R. G. GONZALEZ et M. H. LEV. 2012, «CT per-
fusion mean transit time maps optimally distinguish benign oligemia from true "at-
risk" ischemic penumbra, but thresholds vary by postprocessing technique», *AJNR Am
J Neuroradiol*, vol. 33, n° 3, p. 545–549. [144](#)
- KANE, I., T. CARPENTER, F. CHAPPELL, C. RIVERS, P. ARMITAGE, P. SANDERCOCK et
J. WARDLAW. 2007, «Comparison of 10 different magnetic resonance perfusion imaging
processing methods in acute ischemic stroke : effect on lesion size, proportion of pa-
tients with diffusion/perfusion mismatch, clinical scores, and radiologic outcomes»,
Stroke, vol. 38, n° 12, p. 3158–3164. [144](#)
- KIM, J., J. WHYTE, S. PATEL, B. AVANTS, E. EUROPA, J. WANG, J. SLATTERY, J. C. GEE, H. B.
COSLETT et J. A. DETRE. 2010, «Resting cerebral blood flow alterations in chronic trau-
matic brain injury : an arterial spin labeling perfusion fMRI study», *J. Neurotrauma*,
vol. 27, n° 8, p. 1399–1411. [146](#)
- LAWRENCE, A. D., B. J. SAHAKIAN et T. W. ROBBINS. 1998, «Cognitive functions and cor-
ticostriatal circuits : insights from Huntington's disease», *Trends Cogn. Sci. (Regul. Ed.)*,
vol. 2, n° 10, p. 379–388. [153](#)
- LIN, D. D., J. T. KLEINMAN, R. J. WITYK, R. F. GOTTESMAN, A. E. HILLIS, A. W. LEE et
P. B. BARKER. 2009, «Crossed cerebellar diaschisis in acute stroke detected by dynamic
susceptibility contrast MR perfusion imaging», *AJNR Am J Neuroradiol*, vol. 30, n° 4, p.
710–715. [141](#)
- LIU, X., J. A. DE ZWART, M. L. SCHOLVINCK, C. CHANG, F. Q. YE, D. A. LEOPOLD et J. H.
DUYN. 2018, «Subcortical evidence for a contribution of arousal to fMRI studies of brain
activity», *Nat Commun*, vol. 9, n° 1, p. 395. [136](#)
- LOUIS, D. N., H. OHGAKI, O. D. WIESTLER, W. K. CAVENEE, P. C. BURGER, A. JOUVET,
B. W. SCHEITHAUER et P. KLEIHUES. 2007, «The 2007 WHO classification of tumours of
the central nervous system», *Acta Neuropathol.*, vol. 114, n° 2, p. 97–109. [137](#)
- MAHLER, S. V., E. M. VAZEY, J. T. BECKLEY, C. R. KEISTLER, E. M. MCGLINCHY, J. KAU-
FLING, S. P. WILSON, K. DEISSEROTH, J. J. WOODWARD et G. ASTON-JONES. 2014, «Desi-
gner receptors show role for ventral pallidum input to ventral tegmental area in cocaine
seeking», *Nat. Neurosci.*, vol. 17, n° 4, p. 577–585. [156](#)
- MARK, C. I., E. L. MAZEROLLE et J. J. CHEN. 2015, «Metabolic and vascular origins of the
BOLD effect : Implications for imaging pathology and resting-state brain function», *J
Magn Reson Imaging*, vol. 42, n° 2, p. 231–246. [146](#)
- MARSHALL, O., J. UH, D. LURIE, H. LU, M. P. MILHAM et Y. GE. 2015, «The influence
of mild carbon dioxide on brain functional homotopy using resting-state fMRI», *Hum
Brain Mapp*, vol. 36, n° 10, p. 3912–3921. [146](#)

- MARTIN, N. A., R. V. PATWARDHAN, M. J. ALEXANDER, C. Z. AFRICK, J. H. LEE, E. SHALMON, D. A. HOVDA et D. P. BECKER. 1997, «Characterization of cerebral hemodynamic phases following severe head trauma : hypoperfusion, hyperemia, and vasospasm», *J. Neurosurg.*, vol. 87, n° 1, p. 9–19. [140](#)
- PATAY, Z., C. PARRA, H. HAWK, A. GEORGE, Y. LI, M. SCOGGINS, A. BRONISCHER et R. J. OGG. 2014, «Quantitative longitudinal evaluation of diaschisis-related cerebellar perfusion and diffusion parameters in patients with supratentorial hemispheric high-grade gliomas after surgery», *Cerebellum*, vol. 13, n° 5, p. 580–587. [136](#)
- POSTUMA, R. B. et A. DAGHER. 2006, «Basal ganglia functional connectivity based on a meta-analysis of 126 positron emission tomography and functional magnetic resonance imaging publications», *Cereb. Cortex*, vol. 16, n° 10, p. 1508–1521. [153](#), [155](#), [158](#), [159](#), [162](#)
- PROVOST, J. S., A. HANGANU et O. MONCHI. 2015, «Neuroimaging studies of the striatum in cognition Part I : healthy individuals», *Front Syst Neurosci*, vol. 9, p. 140. [144](#)
- SALVADOR, R., J. SUCKLING, M. R. COLEMAN, J. D. PICKARD, D. MENON et E. BULLMORE. 2005, «Neurophysiological architecture of functional magnetic resonance images of human brain», *Cereb. Cortex*, vol. 15, n° 9, p. 1332–1342. [141](#)
- UDDIN, L. Q., E. MOOSHAGIAN, E. ZAIDEL, A. SCHERES, D. S. MARGULIES, A. M. KELLY, Z. SHEHZAD, J. S. ADELSTEIN, F. X. CASTELLANOS, B. B. BISWAL et M. P. MILHAM. 2008, «Residual functional connectivity in the split-brain revealed with resting-state functional MRI», *Neuroreport*, vol. 19, n° 7, p. 703–709. [141](#)
- VINAS-GUASCH, N. et Y. J. WU. 2017, «The role of the putamen in language : a meta-analytic connectivity modeling study», *Brain Struct Funct*, vol. 222, n° 9, p. 3991–4004. [144](#)
- WANG, Y., S. ZHONG, Y. JIA, Z. ZHOU, B. WANG, J. PAN et L. HUANG. 2015, «Interhemispheric resting state functional connectivity abnormalities in unipolar depression and bipolar depression», *Bipolar Disord*, vol. 17, n° 5, p. 486–495. [146](#)
- WINTERMARK, M., R. CHIOLERO, G. VAN MELLE, J. P. REVELLY, F. PORCHET, L. REGLI, P. MAEDER, R. MEULI et P. SCHNYDER. 2006, «Cerebral vascular autoregulation assessed by perfusion-CT in severe head trauma patients», *J Neuroradiol*, vol. 33, n° 1, p. 27–37. [140](#)
- WINTERMARK, M., P. C. SANELLI, Y. ANZAI, A. J. TSIOURIS et C. T. WHITLOW. 2015, «Imaging evidence and recommendations for traumatic brain injury : advanced neuro- and neurovascular imaging techniques», *AJNR Am J Neuroradiol*, vol. 36, n° 2, p. E1–E11. [140](#)
- XU, L., L. HUANG, W. CUI et Q. YU. 2020, «Reorganized functional connectivity of language centers as a possible compensatory mechanism for basal ganglia aphasia», *Brain Inj*, p. 1–8. [161](#)
- YEOM, K. W., R. M. LOBER, A. ALEXANDER, S. H. CHESHER et M. S. EDWARDS. 2014, «Hydrocephalus decreases arterial spin-labeled cerebral perfusion», *AJNR Am J Neuroradiol*, vol. 35, n° 7, p. 1433–1439. [139](#)

ZHANG, D., A. Z. SNYDER, J. S. SHIMONY, M. D. FOX et M. E. RAICHLE. 2010, «Noninvasive functional and structural connectivity mapping of the human thalamocortical system», *Cereb. Cortex*, vol. 20, n° 5, p. 1187–1194. [156](#)

Chapitre 7

Conclusion

Dans ce travail nous souhaitions évaluer l'évolution péri-opératoire de la connectivité fonctionnelle en IRM fonctionnelle de repos chez des patients porteurs de gliomes diffus de bas grade. Nous avons mis en évidence un résultat surprenant : une *baisse transitoire de l'homotopie fonctionnelle*, largement distribuée à l'étage sus-tentorial, au temps post-opératoire immédiat récupérant lors du suivi à 3 mois. Pour expliquer ces résultats, nous avons émis différentes hypothèses que nous avons voulu explorer par une stratégie expérimentale basée sur l'IRM multimodale.

En premier lieu, une *atteinte de la connectivité anatomique*, et ici dans notre cas du *corps calleux*, pouvait expliquer ces modifications péri-opératoires de connectivité fonctionnelle. Une altération progressive de l'intégrité du corps calleux après la chirurgie est constatée chez nos patients, qui devient significative pour le corps calleux dans son ensemble après 3 mois de suivi. Nous ne sommes cependant pas parvenus à établir une corrélation entre ces résultats de connectivité anatomique et les résultats de connectivité fonctionnelle. A plus long terme après la chirurgie, au delà de 3 mois de suivi, l'état du corps calleux se stabilisait dans notre étude de façon analogue à d'autres travaux de la littérature montrant que la dégénérescence wallérienne, qui est impliquée ici, est un phénomène limité dans le temps. Nous avons également rapporté les évolutions précoces post-opératoires et à long terme après chirurgie des diffusivités axiale et radiale cohérentes avec les connaissances histophysiopathologiques et les rares données de tenseur de diffusion concernant le comportement de la substance blanche après une chirurgie. Les variations longitudinales de diffusivité axiale était par ailleurs corrélées significativement à l'apparition d'un déficit transitoire post-opératoire, ces résultats étant à traiter avec précautions du fait de la faible significativité et d'explications physiopathologiques sous-jacentes incertaines.

Ces données sont importantes, car l'évaluation de l'état du corps calleux, partie intégrante du connectome, pourrait nous donner une indication sur le potentiel de plasticité de ces patients quelques années après la première chirurgie, et ce particulièrement en vue d'une potentielle deuxième chirurgie éveillée.

Par ailleurs, nous savons que le signal BOLD (et donc l'IRM fonctionnelle de repos) sont étroitement liés à l'hémodynamique cérébrale et nous avons fait l'hypothèse que la rupture d'homotopie fonctionnelle post-opératoire immédiate observée pouvait être provoquée par un *délai de perfusion entre les deux hémisphères cérébraux*. Nous avons pu constater premièrement une *altération globale de la perfusion* en IRM, homolatérale à la résection tumorale, ainsi que des *variations régionales dans l'évolution de la perfusion cérébrale après la chirurgie*, possiblement liées à des variations régionales de l'autorégulation cérébrale. Nous avons montré que les altérations de la perfusion cérébrale n'étaient

pas limitées au temps post-opératoire immédiat, puisqu'elles persistaient 3 mois après la chirurgie de façon globale et dans un grand nombre de régions cérébrales. Des variations de la perfusion cérébrale péri-opératoires suivant un profil d'évolution similaire à celui de l'homotopie fonctionnelle dans certaines aires du cerveau ont également été mises en lumière, et notamment pour des régions qui nous intéressent : les ganglions de la base, dont le *striatum*.

En effet, par la suite, à l'aide d'une analyse innovante qui, indirectement, extrait les *caractéristiques hémodynamiques de la séquence d'IRM fonctionnelle de repos*, nous avons identifié une région, que l'on apparente anatomiquement et fonctionnellement à du striatum, pour laquelle l'évolution des délais du signal par rapport au signal moyen évoluait selon le même profil que l'homotopie fonctionnelle. Le striatum, structure hautement connectée participant à la communication au sein des réseaux neuronaux à grande échelle, est un candidat idéal dans le rôle de régulateur de l'homotopie fonctionnelle. Son atteinte pourrait alors mener à la rupture d'homotopie fonctionnelle que l'on observe après la chirurgie. Nous ne sommes pas cependant parvenus à établir de lien direct entre altérations du striatum et altérations de l'homotopie fonctionnelle chez nos patients, comme nous ne sommes pas parvenus à établir de corrélation entre altérations perfusionnelles et altérations fonctionnelles. Cela peut s'expliquer de plusieurs façons : de part la relation mal définie et complexe entre signal BOLD et perfusion cérébrale, de part des altérations post-opératoires concomitantes structurelles (corps calleux) et perfusionnelles, et de part la complexité des interactions entre réseaux neuronaux.

La rupture d'homotopie fonctionnelle possède donc une origine sans doute multifactorielle, liée à des modifications perfusionnelles, avec particulièrement une altération du striatum, et liée à des modifications structurelles. On peut parallèlement faire l'hypothèse que la connectivité homotopique étant la plus forte et la plus commune, seule son atteinte est mise en évidence à l'échelle de notre cohorte au seuil statistique choisi, alors que les altérations fonctionnelles pourraient être plus générales et diffuses. La réalisation de techniques de vaseréactivité cérébrale en IRM chez nos patients après la chirurgie pourrait nous aider à mieux comprendre le lien entre altérations perfusionnelles et altération de la connectivité fonctionnelle. Mais seul un travail de modélisation prenant en compte les connaissances actuelles quant aux contraintes neuroanatomiques, en simulant notamment des lésions du striatum ou du corps calleux, nous aiderait à mieux comprendre l'intrication des différents phénomènes mis en jeu et observés en IRM après la chirurgie.

Annexe A

Annexes

Sommaire

A.1 Articles soumis ou acceptés	I
--	----------

A.1 Articles soumis ou acceptés

- *Transient immediate postoperative homotopic functional disconnectivity in low-grade glioma patients.* Arthur Coget, Jérémy Deverdun, Alain Bonafé, Liesjet van Dokkum, Hugues Duffau, François Molino, Emmanuelle Le Bars, Nicolas Menjot de Champfleury *Neuroimage Clin.* 02/2018



Transient immediate postoperative homotopic functional disconnectivity in low-grade glioma patients

Arthur Coget^{a,b,c,*,1}, Jérémy Deverdu^{b,c,1}, Alain Bonafé^a, Liesjet van Dokkum^c, Hugues Duffau^{d,e}, François Molino^{c,f}, Emmanuelle Le Bars^{a,b,c,2}, Nicolas Menjot de Champfleu^{a,b,c,g,2}

^a Département de Neuroradiologie, Hôpital Gui de Chauliac, Centre Hospitalier Régional Universitaire de Montpellier, Montpellier, France

^b Institut d'Imagerie Fonctionnelle Humaine (I2FH), Hôpital Gui de Chauliac, Centre Hospitalier Régional Universitaire de Montpellier, Montpellier, France

^c Laboratoire Charles Coulomb, CNRS UMR 5221, Université de Montpellier, Montpellier, France

^d Département de Neurochirurgie, Hôpital Gui de Chauliac, Centre Hospitalier Régional Universitaire de Montpellier, Montpellier, France

^e Institut de Neurosciences de Montpellier, INSERM U1051, Hôpital Saint Eloi, Montpellier, France

^f Institut de Génétique Fonctionnelle, CNRS UMR 5203 - INSERM U66, Université de Montpellier, France

^g Département d'Imagerie Médicale, Centre Hospitalier Universitaire Caremeau, Nîmes, France

ARTICLE INFO

Keywords:

Brain mapping
Functional neuroimaging
Glioma
Magnetic resonance imaging
Neuronal plasticity
Neurosurgery

ABSTRACT

Background and purpose: The aim of this longitudinal study is to evaluate large-scale perioperative resting state networks reorganization in patients with diffuse low-grade gliomas following awake surgery.

Materials and methods: Eighty-two patients with diffuse low-grade gliomas were prospectively enrolled and underwent awake surgical resection. Resting-state functional images were acquired at three time points: pre-operative (MRI-1), immediate postoperative (MRI-2) and three months after surgery (MRI-3). We simultaneously performed perfusion-weighted imaging.

Results: Comparing functional connectivity between MRI-1 and MRI-2, we observed a statistically significant functional homotopy decrease in cortical and subcortical supratentorial structures ($P < 0.05$). A functional homotopy increase was observed between MRI-2 and MRI-3 in parietal lobes, cingulum and putamen ($P < 0.05$). No significant functional connectivity modification was noticed between MRI-1 and MRI-3. Regional cerebral blood flow appeared transiently reduced on MRI-2 ($P < 0.05$). No correlation between neurological deficit and interhemispheric connectivity results was found.

Conclusion/interpretation: We found a supratentorial widely distributed functional homotopy disruption between preoperative and immediate postoperative time points with a complete restitution three months after surgery with simultaneous variation of regional cerebral blood flow.

1. Introduction

Diffuse low-grade gliomas (DLGG) are slow-growing infiltrating tumors. Patients often show normal clinical exam (Duffau, 2014), which is classically attributed to plastic changes in both anatomical and functional connectivity. However, exhaustive neuropsychological evaluation has been able to highlight cognitive deficits that are probably related to white matter bundles infiltration (Duffau, 2013). Awake surgery with electrical stimulation has nowadays been recognized as the optimal treatment. It specifically allows for 1) optimal resection with 2) decreased postoperative deficit, and 3) improved overall

survival, delaying the anaplastic transformation of the tumor (Duffau, 2013). The improvements in functional outcome are associated with post-operative plasticity. In order to even further limit possible deficits after surgery it is important to improve our understanding of these plasticity effects.

Surprisingly, only few studies have addressed this issue in DLGG with structural and functional MRI (fMRI). This could be related to practical difficulties when dealing with patients in the postoperative condition. Immediately after surgery they are likely to present confusion or deficits that hinder cooperativity, which is required for classical task-oriented fMRI protocols. However, this can be circumvented by

Abbreviations: DLGG, diffuse low-grade glioma; FA, fractional anisotropy; fMRI, functional MRI; rCBF, relative cerebral blood flow; RS, resting state; VMHC, voxel mirrored homotopic connectivity

* Corresponding author at: Department of Neuroradiology, University Hospital Center, Gui de Chauliac Hospital, 80 Avenue Augustin Fliche, 34295 Montpellier Cedex 5, France.

E-mail address: arthur.coget@chu-montpellier.fr (A. Coget).

¹ Arthur Coget and Jérémy Deverdu contributed equally to this work.

² Nicolas Menjot de Champfleu and Emmanuelle Le Bars contributed equally to this work.

<https://doi.org/10.1016/j.nicl.2018.02.023>

Received 25 August 2017; Received in revised form 21 February 2018; Accepted 23 February 2018

Available online 26 February 2018

2213-1582/ © 2018 The Authors. Published by Elsevier Inc. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

using task-free resting state (RS) fMRI that is based on the correlation in spontaneous blood-flow fluctuations between spatially separated brain regions. Several functional networks have thereby repetitively been identified (Barkhof et al., 2014; Damoiseaux et al., 2006) and plasticity of RS-fMRI networks has been successfully assessed in various clinical contexts (Bluhm et al., 2007; Greicius et al., 2004), including brain tumors (Briganti et al., 2012; Otten et al., 2012). Nevertheless, only two longitudinal RS-fMRI studies were identified (Boyer et al., 2016; Vassal et al., 2016).

Focusing on the immediate postoperative period, using Reho and ALFF analysis based on RS-fMRI, Boyer and colleagues highlighted a transient functional hypoactivity in the neocerebellum, which could partly explain the transient neurological deficits observed after surgery (Boyer et al., 2016). In addition, patients with DLGG located in the supplementary motor area showed immediate postoperative fluctuations of RS functional connectivity of the sensori-motor network (Vassal et al., 2016). Both studies thus underline the importance to evaluate RS connectivity immediately after surgery. Moreover, they hint at the relevance of intrahemispheric and interhemispheric connectivities changes in relation to functional recovery.

Consequently, the current research aims at evaluating, in a longitudinal manner, the large-scale perioperative resting-state networks plasticity following DLGG resection, with a specific interest in both intrahemispheric and interhemispheric connectivities.

2. Material and methods

2.1. Population

Eighty-two patients with DLGG were included in this study. They were selected from a large database in which DLGG patients are prospectively enrolled in a systematic manner when treated at our center. Inclusion criteria were: 1) awake surgical resection; 2) available histopathology; 3) longitudinal fMRI follow-up on the same magnet at all time-points. Perioperative clinical data were collected. Broad neurologic deficits were classified as aphasia, sensorimotor or cognitive deficits. Note that all reported deficits were postoperative and transitory. All participants gave informed written consent before inclusion. The study was approved by the local ethical committee and is in agreement with the Declaration of Helsinki.

2.2. MRI acquisition

MRI acquisitions were performed successively before (MRI-1), within 36 h after (MRI-2) and three months post-surgery (MRI-3). All scans were executed on the same MRI magnet for each patient, i.e. either a 3.0 T magnet (Skyra, Siemens, Erlangen, Germany) or a 1.5 T magnet (Avanto, Siemens) with a 32-channel head coil. Conventional imaging included T1-weighted and axial FLAIR sequences. A field map was acquired using a gradient echo-echo planar imaging (GE-EPI) sequence (TE1/TE2 4.92/7.38 ms, TR 436 ms, voxel size $2.56 \times 2.56 \times 3 \text{ mm}^3$, flip angle 60° , 39 slices).

RS-fMRI was performed using axial slice orientation (3.0 T magnet: 200 volumes, 39 slices, no interslice gap, voxel size $2.39 \times 2.39 \times 3 \text{ mm}^3$, TR 2400 ms, TE 30 ms, flip angle 90° , BW 1875 Hz/pixel, PAT factor 2, acquisition time 8 min/1.5 T magnet: 200 volumes, 28 slices, no interslice gap, voxel size $3 \times 3 \times 5.5 \text{ mm}^3$, TR 2400 ms, TE 50 ms, flip angle 90° , BW 2003 Hz/pixel, PAT factor 2, acquisition time 8 min). Participants were instructed to lay still with their eyes closed and to not concentrate or think of anything in particular.

In addition, for the 3.0 T magnet only, we also performed a diffusion tensor imaging (30 directions, 55 slices, no interslice gap, voxel size $2.5 \times 2.5 \times 2.5 \text{ mm}^3$, TR 6800 ms, TE 79 ms, b-value 0 and 1000 s/mm^2) and a perfusion-weighted imaging GE-EPI with contrast agent (45 volumes, 34 slices, no interslice gap, voxel size $1.77 \times 1.77 \times 4 \text{ mm}^3$,

TR 1770 ms, TE 17 ms, acquisition time 1 min 30 s). A 0.2 mL/kg bolus of contrast agent was administered at 6 mL/s. The contrast agent used depended on the patient: either Gd-DOTA, gadoterate meglumine, Dotarem® (Guerbet, France) or Gd-BOPA, gadobenate dimeglumine, MultiHance® (Bracco Imaging SpA, Milan, Italy).

2.3. Data analysis

The fMRI data analysis was carried out for all the eighty-two patients. To start, we discarded the first five volumes of RS-fMRI to ensure both equilibration of the magnetic field and participants adaptation to the scanning environment. We then preprocessed the data, before effectuating a functional connectivity analysis on two different levels: large scale regions of interest (ROI) and fine scaled voxel-to-voxel connectivity. The latter was added after the initial surprising results and allowed us to confirm our general findings. In addition, we confronted these findings with clinical characteristics, lesion characteristics, perfusion variations, and structural connectivity of the corpus callosum. Analysis details are described in the following.

2.3.1. Preprocessing

The RS-fMRI acquisitions were preprocessed using SPM (SPM12; <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software>) in MATLAB (R2014a; The Mathworks Inc.) following an 8-step method: 1) reorientation to the anterior commissure, 2) T1-segmentation (grey matter, white matter, cerebrospinal fluid), 3) slice timing, 4) unwrapping (field correction), 5) motion correction, 6) coregistration with T1-weighted sequence, 7) normalization (based on T1), and 8) smoothing (FWHM $6 \times 6 \times 6 \text{ mm}$).

As resection cavities or tumors can lead to major artifacts after normalization, we applied a DARTEL approach without tumor masking, based on previous studies (Ripolles et al., 2012). Moreover, each normalized image was then verified to exclude inconsistent deformations.

2.3.2. Functional connectivity analysis

The large scale ROI-to-ROI connectivity analysis was performed using the CONN toolbox v16.a (<https://www.nitrc.org/projects/conn>) (Whitfield-Gabrieli and Nieto-Castanon, 2012), including a denoising with a band-pass filter [0.008; 0.09] and a linear detrending. A ROI-to-ROI multivariate regression approach was performed with CONN. Threshold was set to 0.05 with an analysis-level false discovery rate (FDR) correction at analysis level (one-sided). In this analysis, all kinds of functional connectivity have been considered (intrahemispheric, heterotopic and homotopic interhemispheric connectivities).

Focusing on interhemispheric connectivity, a fine-grained voxel-to-voxel connectivity was evaluated by means of the voxel mirrored homotopic connectivity analysis (VMHC). It examines functional homotopy quantifying functional connectivity between a voxel and its mirrored counterpart in the contralateral hemisphere (Zuo et al., 2010). The preprocessed images were used for VMHC analysis on REST toolbox (<http://restfmri.net/forum/index.php>) (Song et al., 2011), including a [0.008; 0.09] band-pass filter.

Note that we tested both increased and decreased connectivities between MRI 1, MRI 2 and MRI 3, with CONN and VMHC analysis.

2.3.3. Tumors and resection cavities

Tumors and resection cavities at each time-point were manually defined by an experienced neuroradiologist using Mricron (<http://people.cas.sc.edu/rorden/mricron/>) and their volumes were calculated (Supplementary material 1). The obtained masks were spatially normalized to Montreal Neurological Institute (MNI) stereotactic space using the parameters derived from T1-normalization (Supplementary material 2).

2.3.4. Perfusion-weighted imaging

To verify whether results were related to perfusion variations, and

more specifically to relative cerebral blood flow (rCBF) differences, we analysed the perfusion-weighted images (Mark et al., 2015; Marshall et al., 2015). Perfusion-weighted images were available for 59 out of 60 patients scanned on the 3.0 T magnet. rCBF maps were calculated for each patient on each of the 3 time-points using Olea sphere V3.0 SP3 with a block-circulant singular value decomposition (CSVD) deconvolution. Mean rCBF values were retrieved for the whole brain. A paired-*t*-test was used to compare different time points for rCBF values ($P < 0.05$).

2.3.5. Structural connectivity analysis

To relate results to possible structural connectivity changes, corpus callosum fibre integrity was analysed. Diffusion tensor images were available for 56 out of 60 participants on the 3.0 T, preprocessed with FSL 5.0.9 (<http://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/>) (Jenkinson et al., 2012) including, 1) brain extraction for T1 and diffusion tensor imaging data (Smith, 2002); 2) eddy current correction (Andersson and Sotiropoulos, 2016); 3) fractional anisotropy (FA) maps generation. For each scan, ROIs were manually designed on sagittal FA maps, delineating the corpus callosum and each of its subparts (body, genu, splenium) using Mricron software. Mean FA for these ROIs was obtained using in-house software implemented in MATLAB. In order to compare FA in the corpus callosum between MRI exams, a Wilcoxon rank-sum test was performed ($P < 0.05$).

3. Results

3.1. Population

A total of sixty participants were included on the 3.0 T magnet and twenty-two participants on the 1.5 T magnet (Table 1) (Supplementary material 1).

3.2. Main results: functional connectivity

First, we analysed the data separately for 3.0 T and 1.5 T data. However, results were comparable between groups. Therefore, we decided to perform the analysis for the entire group of eighty-two participants. Age, gender and MRI magnet were added as covariates.

3.2.1. Interhemispheric connectivity

No statistically significant variation was observed in heterotopic functional connectivity for the ROI as analysed with CONN. However, a strong decrease in functional homotopy was found from MRI-1 to MRI-2 (Table 2, Fig. 1) and it increased again from MRI-2 to MRI-3 for the parietal lobes, cingulum and putamen (Table 3, Fig. 1). No significant difference between MRI-1 and MRI-3 could be observed.

The drop in functional homotopy concerned the supratentorial cortex (frontal, parietal and occipital lobes, insula and cingulum and sub-cortical grey matter (thalamus, putamen, and caudate nucleus). This decrease was independent of the following parameters: time between the surgery and the MRI-2 scan, time between propofol withdrawal and MRI-2 scan, surgery duration, propofol dose, tumor volume, resection cavity volume, handedness, tumor location and affected hemisphere. In addition, when looking at a subgroup of participants with frontal tumors ($N = 30$), a similar widespread functional decrease in homotopy was observed. Unfortunately, we could not verify any other subgroups due to insufficient effectiveness.

3.2.2. Intrahemispheric connectivity

Besides the strong interhemispheric global decrease in functional connectivity at MRI-2, we observed some intrahemispheric changes within the frontal lobe. From MRI-1 to MRI-2 a significant functional connectivity decrease was found between the orbital portion of the right middle frontal gyrus and the dorsolateral part of the right frontal superior gyrus, as well as between the medial part of left superior

Table 1
Characteristics of the patients.

Characteristics of the patients		Number	Mean (SD) %
All patients		82	
	3.0 T magnet	60	73.17%
	1.5 T magnet	22	26.83%
Age			38.11 (8.71)
Gender	Male	40	48.78%
	Female	42	51.22%
Handedness	Right	67	81.71%
	Left	8	9.76%
	Ambidextrous	7	8.54%
Tumor side	Right hemisphere	29	35.37%
	Left hemisphere	53	64.63%
Location	Frontal lobe	30	36.59%
	Frontoinsular	7	8.54%
	Temporal lobe	10	12.2%
	Temporoinsular	6	7.32%
	Insula	5	6.1%
	Frontotemporoinsular	19	23.17%
Histopathology ^a	Parietal	5	6.1%
	Oligoastrocytoma, Grade II	66	80.49%
	Oligoastrocytoma, Grade III	2	2.44%
	Oligodendroglioma, Grade II	7	8.54%
	Oligodendroglioma, Grade III	3	3.66%
	Diffuse low grade glioma (no available histopathologic precision)	2	2.44%
	Ganglioglioma, Grade I	2	2.44%
Mean volumes (mm ³)			
	MRI-1		Preoperative tumor 52.26 (40.23)
MRI-2			Operative cavity 38.14 (23.67)
			Residual tumor 13.82 (15.44)
MRI-3			Operative cavity 33.11 (23.36)
			Residual tumor 14.23 (15.92)
Transient immediate postoperative deficits	Aphasia	33	40.24%
	Sensorimotor deficit	11	13.41%
	Cognitive deficit	1	1.22%
	No deficit	40	48.78%

^a Histopathology is based on the 2007 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System (Louis et al., 2007). Patients were scanned successively before surgery (MRI-1), immediately after surgery, within 36 h following surgery (MRI-2), and three months after surgery (MRI-3).

frontal gyrus and the left medial orbital part of the superior frontal gyrus. The latter functional connectivity increased again from MRI-2 to MRI-3, and no difference in intrahemispheric connectivity was observed between MRI-1 and MRI-3.

3.2.3. VMHC functional connectivity analysis

Surprised by the consistent decrease in functional connectivity between homologous ROIs, we decided to confirm our findings with a second analysis: voxel-to-voxel based rather than comparing ROI. The VMHC analysis, interestingly, showed highly comparable results (Fig. 2). From MRI-1 to MRI-2 a significant decrease in functional homotopic connectivity was found ($P < 0.05$, FWE-corrected), for supratentorial cortex (frontal, parietal, occipital lobes, insula, temporal poles, cingulum), and to a lesser extent in subcortical grey matter (thalamus), and between the cerebellar hemispheres. From MRI-2 to MRI-3 this connectivity increased in the frontal and parietal lobes, as well as between the thalami, and no difference was observed between MRI-1 and MRI-3. These results were independent of the covariates age, gender and MRI magnet.

Table 2
Connectivity analysis with CONN toolbox comparing MRI-1 and MRI-2.

ROI	MNI coordinates		ROI	MNI coordinates	T	P value
Angular_L	(−44; −61; 36)	–	Angular_R	(46; −60; 39)	4.57	< 0.01
Angular_R	(46; −60; 39)	–	Angular_L	(−44; −61; 36)	3.96	0.04
Calcarine_R	(16; −73; 9)	–	Calcarine_L	(−7; −79; 6)	4.02	0.03
Caudate_L	(−11; 11; 9)	–	Caudate_R	(15; 12; 9)	4.59	0.01
Caudate_R	(15; 12; 9)	–	Caudate_L	(−11; 11; 9)	5.03	< 0.01
Cingulum_Ant_L	(−4; 35; 14)	–	Cingulum_Ant_R	(8; 37; 16)	4.19	0.02
Cingulum_Ant_R	(8; 37; 16)	–	Cingulum_Ant_L	(−4; 35; 14)	4.04	0.03
Cingulum_Mid_L	(−5; −15; 42)	–	Cingulum_Mid_R	(8; −9; 40)	4.60	0.01
Cingulum_Mid_R	(8; −9; 40)	–	Cingulum_Mid_L	(−5; −15; 42)	4.60	0.01
Cingulum_Post_L	(−5; −43; 25)	–	Cingulum_Post_R	(7; −42; 22)	5.90	< 0.01
Cingulum_Post_R	(7; −42; 22)	–	Cingulum_Post_L	(−5; −43; 25)	5.69	< 0.01
Frontal_Inf_Tri_L	(−46; 30; 14)	–	Frontal_Inf_Tri_R	(50; 30; 14)	4.69	0.01
Frontal_Inf_Tri_R	(50; 30; 14)	–	Frontal_Inf_Tri_L	(−46; 30; 14)	3.84	< 0.05
Frontal_Mid_L	(−33; 33; 35)	–	Frontal_Mid_R	(38; 33; 34)	4.65	0.01
Frontal_Mid_R	(38; 33; 34)	–	Frontal_Mid_L	(−33; 33; 35)	4.62	0.01
Frontal_Mid_Orb_R	(33; 53; −11)	–	Frontal_Sup_R	(22; 31; 44)	3.98	0.03
Frontal_Sup_R	(22; 31; 44)	–	Frontal_Mid_Orb_L	(33; 53; −11)	4.00	0.03
Frontal_Sup_Medial_L	(−5; 49; 31)	–	Frontal_Med_Orb_L	(−5; 54; −7)	4.11	0.03
Insula_L	(−35; 7; 3)	–	Insula_R	(39; 6; 2)	4.33	0.01
Insula_R	(39; 6; 2)	–	Insula_L	(−35; 7; 3)	4.41	0.01
Occipital_Mid_R	(37; −80; 19)	–	Occipital_Mid_L	(−32; −81; 16)	5.76	< 0.01
Parietal_Inf_R	(46; −46; 50)	–	Parietal_Inf_L	(−43; 46; 47)	3.89	0.04
Postcentral_L	(−42; −23; 49)	–	Postcentral_R	(41; −25; 53)	8.17	< 0.01
Postcentral_R	(41; −25; 53)	–	Postcentral_L	(−42; −23; 49)	7.00	< 0.01
Precuneus_L	(−7; −56; 48)	–	Precuneus_R	(10; −56; 44)	5.87	< 0.01
Precuneus_R	(10; −56; 44)	–	Precuneus_L	(−7; −56; 48)	5.34	< 0.01
Putamen_L	(−24; 4; 2)	–	Putamen_R	(28; 5; 2)	6.01	< 0.01
Putamen_R	(28; 5; 2)	–	Putamen_L	(−24; 4; 2)	6.00	< 0.01
SupraMarginal_L	(−56; −34; 30)	–	SupraMarginal_R	(58; −32; 34)	5.27	< 0.01
SupraMarginal_R	(58; −32; 34)	–	SupraMarginal_L	(−56; −34; 30)	4.23	0.02
Thalamus_L	(−11; −18; 8)	–	Thalamus_R	(13; −18; 8)	5.30	< 0.01
Thalamus_R	(13; −18; 8)	–	Thalamus_L	(−11; −18; 8)	5.48	< 0.01

Patients were scanned successively before surgery (MRI-1) and immediately after surgery, within 36 h following surgery (MRI-2). All reported P values are found significant with an analysis-level FDR correction for the hypothesis of a **decrease** in functional connectivity from **MRI-1** to **MRI-2**. Names of the ROIs refer to the AAL atlas. Abbreviations: L: left; R: right.

3.3. Secondary results

Having confirmed the drop in interhemispheric connectivity between homologous regions immediately after surgery by means of two different analyses, we then tried to relate this finding to various processes, including a transient neurological deficit at MRI-2, changes in perfusion and altered structural connectivity of the corpus callosum.

3.3.1. Clinical deficits

To verify whether the drop in functional connectivity between hemispheres could be related to a transient post-operative neurological deficit, we added deficit as an additional covariate to both CONN and VMHC analysis. Interestingly, no correlation between neurological deficit and interhemispheric connectivity results was found.

3.3.2. Perfusion-weighted imaging variations

It was subsequently hypothesized that the drop in functional homotopy could be related to perfusion variations, as the BOLD signal used in RS-fMRI is closely related to brain hemodynamics (Mark et al., 2015). We indeed observed a significant decrease in global rCBF ($P = 0.021$) from MRI-1 to MRI-2. From MRI-2 to MRI-3 the global rCBF did not reach significance, nor was there a significant difference between MRI-1 and MRI-3. However, when adding the variation in global rCBF as a covariate, no impact of global rCBF on functional connectivity could be observed.

3.3.3. Structural connectivity analysis

Apart from perfusion variations, changes in functional homotopy, could be also due to changes in structural connectivity. The corpus callosum is involved in interhemispheric structural connectivity between homologous regions. We aimed at testing the hypothesis that a transient alteration of corpus callosum structural connectivity could

contribute to the decrease in functional homotopy observed at MRI-2. From MRI-1 to MRI-2 first a decrease in FA for the splenium was observed ($P < 0.05$). From MRI-2 to MRI-3, the FA was also decreased for the body ($P < 0.01$) and genu ($P < 0.01$), leading to a significant decrease in FA for the whole corpus callosum ($P < 0.01$) and each of its subparts (genu $P < 0.01$; body $P < 0.01$; splenium $P = 0.02$) when comparing MRI-1 to MRI-3.

We then tried to find a relation between longitudinal changes in FA and functional connectivity. Differences in mean FA values of the corpus callosum and its subparts were calculated from MRI 1 to MRI 2, from MRI 2 to MRI 3 and from MRI 1 to MRI 3. These differences were used as covariates in the functional connectivity analysis with CONN toolbox and VMHC. Again no impact could be found between the FA of the corpus callosum and the functional connectivity.

4. Discussion

The principal aim of this study was to evaluate perioperative large-scale RS network reorganization in patients with DLGG in a longitudinal manner. We were specifically interested in both intrahemispheric and interhemispheric connectivities. Previous research by our group hinted at their relevance in relation to functional recovery (Boyer et al., 2016; Vassal et al., 2016). We found 1) a transient disruption of the functional interhemispheric connectivity immediately after surgery, 2) especially between homologous regions, 3) consistently over the supratentorial cortex as well as within subcortical grey matter, that was 4) unrelated to clinical deficits or other covariates. Three months after surgery, functional connectivity returned to pre-surgical levels.

The functional homotopy disruption in the immediate postoperative period was confirmed using two different methods. Functional homotopy relates to “the high degree of synchrony in spontaneous activity between geometrically corresponding interhemispheric regions” (Zuo et al.,

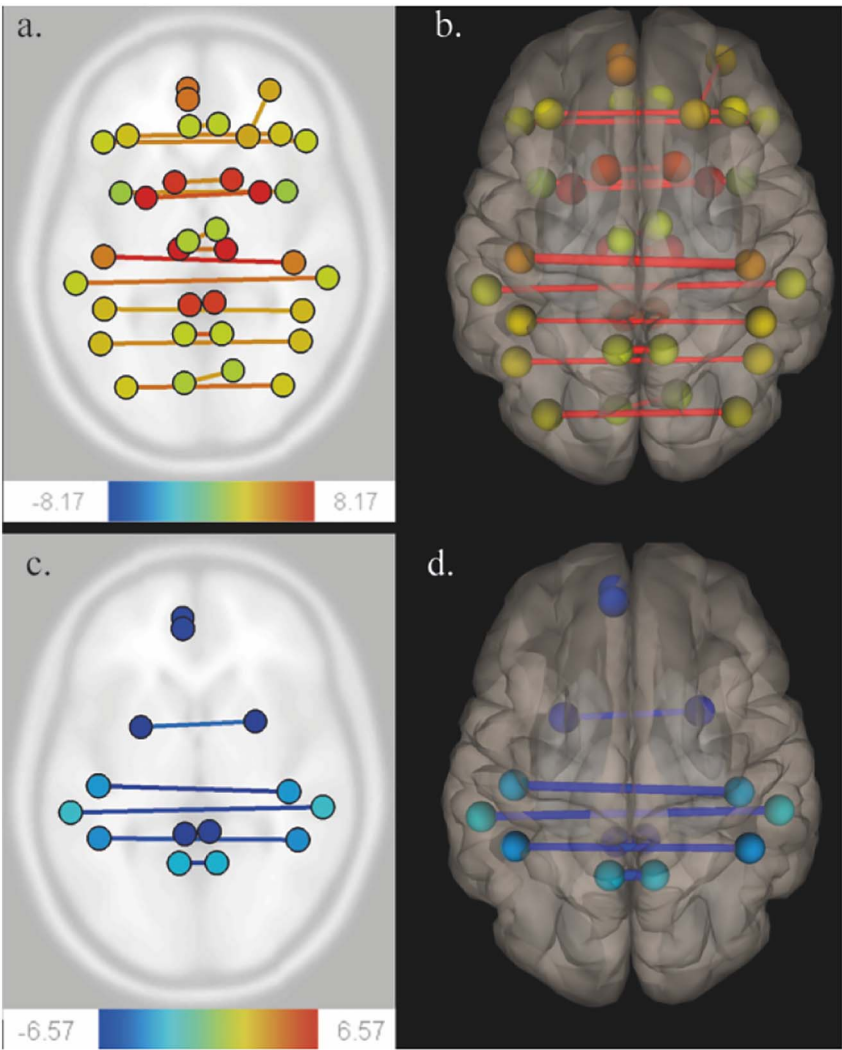


Fig. 1. Functional connectivity variations using CONN toolbox. Patients were scanned successively before surgery (MRI-1), immediately after surgery, within 36 h following surgery (MRI-2), and three months after surgery (MRI-3). A ROI-to-ROI multivariate regression approach was performed on CONN (threshold 0.05, analysis-level FDR correction). Comparison of MRI-1 and MRI-2 (Fig. A, axial section) (Fig. B, 3D superior view) show a functional homotopy decrease (yellow to red lines). Comparison of MRI-2 and MRI-3 (Fig. C, axial section) (Fig. D, 3D superior view) show a functional homotopy increase (blue lines).

2010). It can vary over regions and over lifespan (Stark et al., 2008; Zuo et al., 2010). Minor discrepancies in results between both methods were noticed that could partly be explained by differences in calculations.

Where the CONN analysis was based on mean average connectivity values for pre-defined ROIs, did VMHC focus on the connectivity between individual voxels.

Table 3
Connectivity analysis with CONN toolbox comparing MRI-2 and MRI-3.

ROI	MNI coordinates		ROI	MNI coordinates	T	P value
Cingulum_Post_L	(-5; -43; 25)	-	Cingulum_Post_R	(7; -42; 22)	-4.87	< 0.01
Cingulum_Post_R	(7; -42; 22)	-	Cingulum_Post_L	(-5; -43; 25)	-4.91	< 0.01
Frontal_Sup_Medial_L	(-5; 49; 31)	-	Frontal_Med_Orb_L	(-5; 54; -7)	-5.35	< 0.01
Parietal_Inf_L	(-43; 46; 47)	-	Parietal_Inf_R	(46; -46; 50)	-4.93	< 0.01
Parietal_Inf_R	(46; -46; 50)	-	Parietal_Inf_L	(-43; 46; 47)	-4.57	0.01
Postcentral_L	(-42; -23; 49)	-	Postcentral_R	(41; -25; 53)	-5.84	< 0.01
Postcentral_R	(41; -25; 53)	-	Postcentral_L	(-42; -23; 49)	-4.97	< 0.01
Precuneus_L	(-7; -56; 48)	-	Precuneus_R	(10; -56; 44)	-6.57	< 0.01
Precuneus_R	(10; -56; 44)	-	Precuneus_L	(-7; -56; 48)	-6.52	< 0.01
Putamen_L	(-24; 4; 2)	-	Putamen_R	(28; 5; 2)	-4.18	0.04
Putamen_R	(28; 5; 2)	-	Putamen_L	(-24; 4; 2)	-4.44	0.02
SupraMarginal_L	(-56; -34; 30)	-	SupraMarginal_R	(58; -32; 34)	-5.36	< 0.01
SupraMarginal_R	(58; -32; 34)	-	SupraMarginal_L	(-56; -34; 30)	-4.30	0.03

Patients were scanned successively immediately after surgery, within 36 h following surgery (MRI-2), and three months after surgery (MRI-3). All reported P values are found significant with an analysis-level FDR correction for the hypothesis of an **increase** in functional connectivity from **MRI-2 to MRI-3**. Names of the ROIs refer to the AAL atlas. Abbreviations: L: left; R: right.

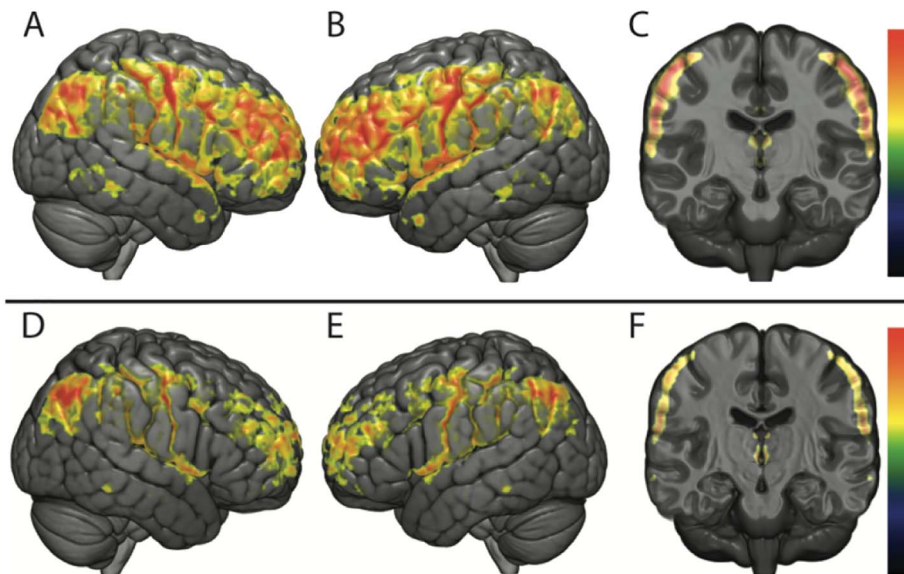


Fig. 2. Functional connectivity analysis using VMHC. Analysis using VMHC comparing MRI-1, MRI-2 and MRI-3 ($P < 0.05$; FWE-corrected). The upper row figures the comparison between MRI-1 and MRI-2 (Fig. A: right lateral view; Fig. B: left lateral view; Fig. C: coronal section). A significant functional homotopic connectivity decrease is seen in supratentorial cortical regions and thalami. The lower row figures the comparison between MRI-2 and MRI-3 (Fig. D: right lateral view; Fig. E: left lateral view; Fig. F: coronal section). A significant functional homotopic connectivity increase is seen in frontal and parietal lobes and thalami.

Considering the frontal lobe, we also observed intrahemispheric changes in functional connectivity. Our first hypothesis was that might be related to local network reorganizations following the resection of frontal DLGG. However, we were unable to confirm this hypothesis, as we did not find any intrahemispheric changes when only focusing on the frontal DLGG subgroup. This might simply be related to the relative smaller sample size (30 participants) of the subgroup, but alternatively, this might also indicate that local frontal intrahemispheric changes in connectivity are part of global functional network variations independently of tumor location.

RS-fMRI is based on the analysis of BOLD variations, and is therefore strongly influenced by regional perfusion parameters, in particular the rCBF (Mark et al., 2015). Looking at the changes in rCBF over time, we found the same pattern as in RS functional connectivity: a strong decrease in the immediate postoperative period, with a complete restitution at three months. Marshall et al. (2015) observed, using VMHC, that hypercapnia induces a global decrease of functional homotopy which could be linked to CBF changes. Therefore, one can argue that the functional homotopic disconnectivity results from the underlying change in rCBF. However, we could not confirm a direct relation between homotopy and brain hemodynamics. In the following we will therefore explore whether the functional homotopic disconnectivity and the perfusion changes could be related to a third common factor.

First, MRI susceptibility artifacts had to be excluded. If this would have been a factor, we should have observed enhanced effects for the 3.0 T magnet. However, results were comparable between magnets and adding magnet as a covariate to the connectivity analysis did not alter results.

Second, the anesthetic procedure could have influenced the results. Animal studies have shown that anesthetic agents are able to breakdown interhemispheric connectivity (Hutchison et al., 2014; Jonckers et al., 2014). We used intravenous propofol, a widely used agent that reduces cerebral blood flow and intracranial pressure (Sebel and Lowdon, 1989). In human subjects, it has been suggested to affect thalamocortical and brainstem connectivity (Gili et al., 2013; Guldenmund et al., 2013; Song and Yu, 2015). Propofol has an elimination half-life ranging from 13.1 to 44.7 h (Morgan et al., 1990). The scan in the immediate postoperative period was acquired within this time-delay. However, neither dose of propofol, nor time-delay between propofol withdrawal and the MRI scan influenced results. Also, one might wonder why propofol would only influence homotopic functional connectivity. Thus, although this study cannot confirm the impact of propofol, more in depth research is required to clarify its relation to

observed changes in functional connectivity immediately after surgery.

Third, interhemispheric connectivity changes have been frequently observed in diseases involving modifications of the corpus callosum (Lowe et al., 2002; Quigley et al., 2003). Large portions of corpus callosum fibers directly connect homotopic regions (Innocenti, 1986; Jarbo et al., 2012). Stability of functional homotopy across conditions and time might be due to these direct anatomical projections (Shen et al., 2015) confirmed by diffusion tensor imaging, electrophysiology and cytologic studies (Caminiti et al., 2013; Caminiti et al., 2009). Interestingly, we first observed a decrease in fibre integrity within the splenium of the corpus callosum in the immediate post-operative period. After 3 months, the homotopic functional connectivity returned to preoperative levels, whereas the global fibre integrity elicited a progressive decrease in the corpus callosum. Thus it can be concluded, that tumor resection has a long-term impact on fibre connectivity within the corpus callosum. However, it cannot explain the widespread homotopic functional disconnection in the postoperative period as the splenium is only impaired at this time and as it only refers to parietal, temporal and visual white matter pathways (Hofer and Frahm, 2006).

One could hypothesize the existence of a subcortical relay, whose alteration could mediate this decrease in functional homotopy, as suggested by lesional studies (Salvador et al., 2005; Uddin et al., 2008). Recent anatomical works observed ventro-striatal heterotopic fibers support this latter hypothesis (De Benedictis et al., 2016).

A hypothesis that might merit further exploration is whether the changes in functional homotopic connectivity are related to plasticity processes that are initiated by the decreased fibre integrity in the corpus callosum after surgery. The reorganization of homotopic connectivity might be completed within 3 months after surgery, leading to restored homotopic connectivity.

Finally, we did not find a relation between immediate postoperative deficits and functional connectivity disruption. However only broad clinical deficits were collected. Further works might be needed, to correlate perioperative functional connectivity and subtle neurocognitive impairments.

5. Conclusion

In the immediate postoperative period, widespread supratentorial functional homotopic disconnectivity was found with a simultaneous, but seemingly unrelated, decrease in brain hemodynamics. Three months after surgery, both connectivity and brain hemodynamics were completely restored to pre-surgical levels. In contrast, a progressive

decrease in fibre integrity of the corpus callosum was observed, starting in the splenium and extending to the complete corpus callosum at three months. This might hint towards extensive long-term and wide-range network plasticity, that allows for normal connectivity patterns and limited postoperative clinical deficits, despite important anatomical changes. However, more research is needed to understand these results and their implications concerning the usefulness and postprocessing of RS data acquired in the immediate post-operative condition.

Conflict of interest

Authors have no conflict of interest to declare.

Acknowledgments

This research was supported by a grant provided by the Société Française de Radiologie - French Society of Radiology - (SFR) together with the Collège des Enseignants de Radiologie de France - French Academic College of Radiology (CERF) and by NUmEV (AN-10-LABX-20).

We would like to thank Siemens Healthineers (Siemens Healthineers, Erlangen, Germany) for the quality of our scientific collaboration.

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data to this article can be found online at <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2018.02.023>.

References

- Andersson, J.L.R., Sotiropoulos, S.N., 2016. An integrated approach to correction for off-resonance effects and subject movement in diffusion MR imaging. *NeuroImage* 125, 1063–1078.
- Barkhof, F., Haller, S., Rombouts, S.A.R.B., 2014. Resting-state functional MR imaging: a new window to the brain. *Radiology* 272, 29–49.
- Bluhm, R.L., Miller, J., Lanius, R.A., Osuch, E.A., Boksman, K., Neufeld, R.W.J., Théberge, J., Schaefer, B., Williamson, P., 2007. Spontaneous low-frequency fluctuations in the BOLD signal in schizophrenic patients: anomalies in the default network. *Schizophr. Bull.* 33, 1004–1012.
- Boyer, A., Deverdun, J., Duffau, H., Le Bars, E., Molino, F., Menot de Champfleury, N., Bonnetblanc, F., 2016. Longitudinal changes in cerebellar and thalamic spontaneous neuronal activity after wide-awake surgery of brain tumors: a resting-state fMRI study. *Cerebellum* (London, England) 15, 451–465.
- Briganti, C., Sestieri, C., Mattei, P.A., Esposito, R., Galzio, R.J., Tartaro, A., Romani, G.L., Caulo, M., 2012. Reorganization of functional connectivity of the language network in patients with brain gliomas. *Am. J. Neuroradiol.* 33, 1983–1990.
- Caminiti, R., Ghaziri, H., Galuske, R., Hof, P.R., Innocenti, G.M., 2009. Evolution amplified processing with temporally dispersed slow neuronal connectivity in primates. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 106, 19551–19556.
- Caminiti, R., Carducci, F., Piervincenzi, C., Battaglia-Mayer, A., Confalone, G., Visco-Comandini, F., Pantano, P., Innocenti, G.M., 2013. Diameter, length, speed, and conduction delay of callosal axons in macaque monkeys and humans: comparing data from histology and magnetic resonance imaging diffusion tractography. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 33, 14501–14511.
- Damoiseaux, J.S., Rombouts, S.A.R.B., Barkhof, F., Scheltens, P., Stam, C.J., Smith, S.M., Beckmann, C.F., 2006. Consistent resting-state networks across healthy subjects. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 103, 13848–13853.
- De Benedictis, A., Petit, L., Descoteaux, M., Marras, C.E., Barbareschi, M., Corsini, F., Dallabona, M., Chioffi, F., Sarubbo, S., 2016. New insights in the homotopic and heterotopic connectivity of the frontal portion of the human corpus callosum revealed by microdissection and diffusion tractography. *Hum. Brain Mapp.* 37, 4718–4735.
- Duffau, H., 2013. A new philosophy in surgery for diffuse low-grade glioma (DLGG): oncological and functional outcomes. *Neurochirurgie* 59, 2–8.
- Duffau, H., 2014. Diffuse low-grade gliomas and neuroplasticity. *Diagn. Interv. Imaging* 95, 945–955.
- Gili, T., Saxena, N., Diukova, A., Murphy, K., Hall, J.E., Wise, R.G., 2013. The thalamus and brainstem act as key hubs in alterations of human brain network connectivity induced by mild propofol sedation. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 33, 4024–4031.
- Greicius, M.D., Srivastava, G., Reiss, A.L., Menon, V., 2004. Default-mode network activity distinguishes Alzheimer's disease from healthy aging: evidence from functional MRI. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 101, 4637–4642.
- Guldenmund, P., Demertzi, A., Boveroux, P., Boly, M., Vanhaudenhuyse, A., Bruno, M.-A., Gosseries, O., Noirhomme, Q., Brichant, J.-F., Bonhomme, V., Laureys, S., Soddu, A., 2013. Thalamus, Brainstem and Salience Network Connectivity Changes During Propofol-Induced Sedation and Unconsciousness. *Brain Connectivity* 3, 273–285.
- Hofer, S., Frahm, J., 2006. Topography of the human corpus callosum revisited—comprehensive fiber tractography using diffusion tensor magnetic resonance imaging. *NeuroImage* 32, 989–994.
- Hutchison, R.M., Hutchison, M., Manning, K.Y., Menon, R.S., Everling, S., 2014. Isoflurane induces dose-dependent alterations in the cortical connectivity profiles and dynamic properties of the brain's functional architecture. *Hum. Brain Mapp.* 35, 5754–5775.
- Innocenti, G.M., 1986. General organization of callosal connections in the cerebral cortex. *Cereb. Cortex* 291–353.
- Jarbo, K., Verstynen, T., Schneider, W., 2012. In vivo quantification of global connectivity in the human corpus callosum. *NeuroImage* 59, 1988–1996.
- Jenkinson, M., Beckmann, C.F., Behrens, T.E.J., Woolrich, M.W., Smith, S.M., 2012. FSL. *NeuroImage* 62, 782–790.
- Jonckers, E., Delgado y Palacios, R., Shah, D., Guglielmetti, C., Verhoye, M., Van der Linden, A., 2014. Different anesthesia regimes modulate the functional connectivity outcome in mice. *Magn. Reson. Med.* 72, 1103–1112.
- Louis, D.N., Ohgaki, H., Wiestler, O.D., Cavenee, W.K., Burger, P.C., Jouvett, A., Scheithauer, B.W., Kleihues, P., 2007. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol.* 114, 97–109.
- Lowe, M.J., Phillips, M.D., Lurito, J.T., Mattson, D., Dzemidzic, M., Mathews, V.P., 2002. Multiple sclerosis: low-frequency temporal blood oxygen level-dependent fluctuations indicate reduced functional connectivity initial results. *Radiology* 224, 184–192.
- Mark, C.I., Mazerolle, E.L., Chen, J.J., 2015. Metabolic and vascular origins of the BOLD effect: implications for imaging pathology and resting-state brain function. *J. Magn. Reson. Imaging JMRI* 42, 231–246.
- Marshall, O., Uh, J., Lurie, D., Lu, H., Milham, M.P., Ge, Y., 2015. The influence of mild carbon dioxide on brain functional homotopy using resting-state fMRI. *Hum. Brain Mapp.* 36, 3912–3921.
- Morgan, D.J., Campbell, G.A., Crankshaw, D.P., 1990. Pharmacokinetics of propofol when given by intravenous infusion. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 30, 144–148.
- Ottens, M.L., Mikell, C.B., Youngerman, B.E., Liston, C., Sisti, M.B., Bruce, J.N., Small, S.A., McKhann, G.M., 2012. Motor deficits correlate with resting state motor network connectivity in patients with brain tumours. *Brain J. Neurol.* 135, 1017–1026.
- Quigley, M., Cordes, D., Turski, P., Moritz, C., Haughton, V., Seth, R., Meyerand, M.E., 2003. Role of the corpus callosum in functional connectivity. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 24, 208–212.
- Ripolles, P., Marco-Pallarés, J., de Diego-Balaguer, R., Miro, J., Falip, M., Juncadella, M., Rubio, F., Rodríguez-Fornells, A., 2012. Analysis of automated methods for spatial normalization of lesioned brains. *NeuroImage* 60, 1296–1306.
- Salvador, R., Suckling, J., Coleman, M.R., Pickard, J.D., Menon, D., Bullmore, E., 2005. Neurophysiological architecture of functional magnetic resonance images of human brain. *Cereb. Cortex* 15, 1332–1342 (New York, N.Y.: 1991).
- Sebel, P.S., Lowdon, J.D., 1989. Propofol: a new intravenous anesthetic. *J. Am. Soc. Anesthesiologists* 71, 260–277.
- Shen, K., Mišić, B., Cipollini, B.N., Bezgin, G., Buschkuhl, M., Hutchison, R.M., Jaeggi, S.M., Kross, E., Peltier, S.J., Everling, S., Jonides, J., McIntosh, A.R., Berman, M.G., 2015. Stable long-range interhemispheric coordination is supported by direct anatomical projections. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 112, 6473–6478.
- Smith, S.M., 2002. Fast robust automated brain extraction. *Hum. Brain Mapp.* 17, 143–155.
- Song, X.-x., Yu, B.-w., 2015. Anesthetic effects of propofol in the healthy human brain: functional imaging evidence. *J. Anesth.* 29, 279–288.
- Song, X.-W., Dong, Z.-Y., Long, X.-Y., Li, S.-F., Zuo, X.-N., Zhu, C.-Z., He, Y., Yan, C.-G., Zang, Y.-F., 2011. REST: a toolkit for resting-state functional magnetic resonance imaging data processing. *PLoS ONE* 6, e25031.
- Stark, D.E., Margulies, D.S., Shehzad, Z.E., Reiss, P., Kelly, A.M.C., Uddin, L.Q., Gee, D.G., Roy, A.K., Banich, M.T., Castellanos, F.X., Milham, M.P., 2008. Regional variation in interhemispheric coordination of intrinsic hemodynamic fluctuations. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 28, 13754–13764.
- Uddin, L.Q., Mooshagian, E., Zaidel, E., Scheres, A., Margulies, D.S., Kelly, A.M.C., Shehzad, Z., Adelstein, J.S., Castellanos, F.X., Biswal, B.B., Milham, M.P., 2008. Residual functional connectivity in the split-brain revealed with resting-state functional MRI. *Neuroreport* 19, 703–709.
- Vassal, M., Charroud, C., Deverdun, J., Le Bars, E., Molino, F., Bonnetblanc, F., Boyer, A., Dutta, A., Herbet, G., Moritz-Gasser, S., Bonafé, A., Duffau, H., de Champfleury, N.M., 2016. Recovery of functional connectivity of the sensorimotor network after surgery for diffuse low-grade gliomas involving the supplementary motor area. *J. Neurosurg.* 1–10.
- Whitfield-Gabrieli, S., Nieto-Castanon, A., 2012. Conn: a functional connectivity toolbox for correlated and anticorrelated brain networks. *Brain Connectivity* 2, 125–141.
- Zuo, X.-N., Kelly, C., Di Martino, A., Mennes, M., Margulies, D.S., Bangaru, S., Grzadzinski, R., Evans, A.C., Zang, Y.-F., Castellanos, F.X., Milham, M.P., 2010. Growing together and growing apart: regional and sex differences in the lifespan developmental trajectories of functional homotopy. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 30, 15034–15043.

Résumé

Introduction

Les gliomes de bas grade sont des tumeurs cérébrales de progression lente qui affectent l'adulte jeune. Ce mode d'évolution laisse le temps aux réseaux neuraux de se réorganiser de façon massive ce qui permet d'expliquer pourquoi les patients ne présentent habituellement aucun déficit neurologique au diagnostic bien que la tumeur concerne des zones dites «éloquentes». Ces lésions sont donc un sujet d'étude particulièrement intéressant dans la compréhension des mécanismes de plasticité cérébrale. Ces patients bénéficient, comme traitement optimal, d'une chirurgie en condition éveillée permettant une résection la plus importante possible tout en préservant les fonctions neurologiques du patient pour qu'il conserve la meilleure qualité de vie possible. L'imagerie fonctionnelle de repos est un outil robuste en IRM pour étudier la connectivité fonctionnelle et la plasticité cérébrale. Elle est basée sur l'analyse du signal BOLD et présente plusieurs avantages : 1) la possibilité d'être réalisée chez des patients non coopérants 2) la possibilité d'analyser l'ensemble des réseaux neuraux simultanément. Dans ce travail nous souhaitons mesurer les fluctuations de connectivité fonctionnelle durant la période péri-opératoire d'une chirurgie éveillée pour gliome diffus de bas grade afin d'évaluer la plasticité fonctionnelle engendrée par la résection de la tumeur. Dans un second temps, nous avons tenté d'expliquer ces données fonctionnelles péri-opératoires à l'aide de l'imagerie multimodale en analysant l'évolution péri-opératoire de la connectivité anatomique et des paramètres hémodynamiques.

Méthodes

L'analyse principale portait sur une cohorte de 82 patients porteurs de gliomes diffus de bas grade et opérés en chirurgie éveillée. Pour chaque patient une IRM avec séquences fonctionnelles de repos était réalisée à trois temps : pré-opératoire, post-opératoire immédiat et lors du suivi à 3 mois. Toutes les IRM étaient effectuées pour chaque patient sur la même machine au cours du suivi, soit un système IRM 3.0 Tesla (Skyra, Siemens), soit un système IRM 1.5 Tesla (Avanto, Siemens). Après des étapes classiques de prétraitement, les données fonctionnelles étaient traitées à l'aide du logiciel CONN v16.a. La connectivité anatomique a secondairement été analysée par imagerie de diffusion anisotropique en IRM en se concentrant sur le corps calleux. Enfin les conséquences hémodynamiques de la chirurgie étaient évaluées d'une part via des séquences de perfusion en IRM et d'autre part par une analyse innovante du signal BOLD.

Résultats

Nous avons constaté de façon surprenante, durant la période post-opératoire immédiate, une altération significative transitoire globale quasi-exclusive de la connectivité interhémisphérique entre régions miroirs, nommée connectivité homotopique. Des modifications de connectivité anatomique concernant le corps calleux et des modifications hémodynamiques régionales et globales ont également été constatées de façon concomitante en période post-opératoire immédiate et à plus long terme après la chirurgie sans qu'un lien direct avec nos données fonctionnelles n'ait pu être mis en évidence. L'analyse des données hémodynamiques a enfin mis une lumière sur une région intéressante : le striatum. Cette structure pourrait être une région centrale dans le maintien de la connectivité homotopique et son atteinte alors mener aux modifications fonctionnelles observées.

Conclusion

La rupture d'homotopie fonctionnelle transitoire que nous constatons en période post-opératoire immédiate est probablement d'origine multifactorielle. La prise en compte des données anatomiques et hémodynamiques, dans l'interprétation des résultats fonctionnelles en IRM, est indispensable tant en période post-opératoire immédiate que à plus long terme après la chirurgie. Des travaux d'analyse de la vasoréactivité cérébrale d'une part et de modélisation d'autre part pourraient aider à mieux comprendre les différents phénomènes intriqués.

Mots clés : Neuroimagerie fonctionnelle, Gliome, Plasticité neuronale, Neurochirurgie, Cartographie cérébrale, Imagerie multimodale

Abstract

Introduction

Diffuse low-grade gliomas (DLGG) are slow-growing brain tumors occurring in young adults. This slow progression induces extensive neuroplasticity and explains why patients most of the time do not show any obvious neurological deficit at the time of diagnosis although tumors are located in 'eloquent' areas. Therefore DLGG provide an interesting model in understanding mechanisms of neuroplasticity. Awake surgery with direct cortical and subcortical electrostimulation mapping is recommended as first-line treatment of DLGG, allowing to maximize tumoral resection and limiting postoperative neurological deficit, maintaining patients quality of life. Resting-state fMRI, based on BOLD signal analysis, is used to study functional connectivity and neural plasticity. This technique allows robust evaluation of neural networks without performing a task. Consequently, it bypasses the impact of confusion, sedation or neurological deficits on task execution. In this thesis, we aimed to investigate perioperative functional connectivity modifications in order to evaluate neural plasticity after awake surgery. Subsequently we explained the functional results using multimodal MRI imaging to analyze anatomic connectivity and hemodynamic parameters.

Methods

82 patients with DLGG who underwent awake surgical resection were included in the principal study. MRI acquisitions were performed successively before, within 36 h after and three months post-surgery. All scans were executed on the same MRI magnet for each patient, i.e. either a 3.0 T magnet (Skyra, Siemens) or a 1.5 T magnet (Avanto, Siemens). First, data were preprocessed using a standardized classical pipeline and analyzed with the CONN toolbox v16.a. Second, anatomic connectivity was evaluated using diffusion tensor imaging of the corpus callosum. Finally hemodynamic changes induced by surgery were assessed with traditional perfusion imaging as well as using an innovative analysis of the BOLD signal's temporal shift.

Results

Surprisingly, it was found that specifically a diffuse transient postoperative interhemispheric disconnectivity occurred between homologous regions, known as homotopic connectivity. In parallel, immediate and long-term postoperative alterations in the anatomic connectivity of the corpus callosum were observed. Immediate and long-term postoperative modifications were also found regarding both regional and global hemodynamics characteristics. Yet, no significant link between the homotopic connectivity findings and the anatomical and hemodynamic changes could have been established at this point. Nevertheless, the hemodynamic analysis allowed the identification of a specific brain region : the striatum. It was hypothesized that it acts as a central region for the maintenance of homotopic connectivity, explaining simultaneously the decreased post-surgical homotopic connectivity observed.

Conclusion

The highlighted transient postoperative functional homotopy is probably due to multifactorial causes. To start entangling these causes, the use of anatomic and hemodynamic imaging data analyses seems crucial to interpret functional connectivity data both immediate and long-term postoperative. Cerebral vasoreactivity and modelling studies provide thereby a very promising tool to better understand the interrelated processes underlying postoperative functional connectivity modifications.

Keywords : Functional Neuroimaging, Glioma, Neuronal plasticity, Neurosurgery, Brain mapping, Multimodal imaging