

UNIVERSITE REIMS CHAMPAGNE-ARDENNES
SCIENCES ET TECHNIQUES

THESE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR DE L' UNIVERSITE REIMS CHAMPAGNE-ARDENNES

Discipline : **Informatique**

Ecole Doctorale : **Sciences, Technologies, Santé**

présentée et soutenue publiquement par

Samuel EMERIAU

le 16 Décembre 2011

**Caractérisation des réseaux multi-sujets en IRMf :
apport du clustering basé sur la connectivité fonctionnelle**

JURY

M. Eric BITTAR,	Maître de Conférence HDR, CReSTIC, URCA	Directeur
M. Michel HERBIN,	Professeur, CReSTIC, URCA	Membre du Jury
M. Denis MARIANO-GOULART,	PU-PH en médecine nucléaire, ingénieur, CHU de Montpellier	Membre du Jury
M. Laurent PIEROT,	PU-PH en Radiologie, CHU de Reims	Co-directeur
M. Jean Baptiste POLINE,	Chargé de recherche HDR, Neurospin-I2BM-CEA	Rapporteur
M. Fabrice WALLOIS,	MCU-PH et Directeur du GRAMFC	Rapporteur

Remerciements

Je souhaite remercier Eric Bittar pour avoir encadré cette thèse. Je l'en remercie d'autant plus que cela n'a pas toujours été simple du fait de mon emploi du temps un peu particulier d'interne en médecine. Je suis également content de cette collaboration car nos différences de personnalité ont, de temps en temps, été à l'origine de discussions intenses mais ont surtout permis une bonne complémentarité. Cela m'a notamment permis de progresser dans des domaines qui me faisaient défaut.

Je remercie également Laurent Pierot pour son soutien tout au long de mon parcours, aussi bien scientifique que médical. Je le remercie notamment pour m'avoir accordé le contrat CIFRE avec Philips sans lequel je n'aurais pas pu mener à bien cette thèse ni mes années de médecine.

Je remercie Jean Baptiste Poline pour ses conseils toujours très avisés et pour m'avoir fait l'honneur d'être rapporteur de cette thèse. J'espère que nous serons à nouveau amenés à collaborer ensemble.

Je remercie Fabrice Wallois d'avoir accepté d'être rapporteur de cette thèse, ainsi que Michel Herbin pour avoir bien voulu participer au jury.

Je tiens également à remercier Denis Mariano-Goulart. Ma rencontre avec toi a entraîné un grand changement dans mon parcours professionnel et je t'en remercie. Même si celui-ci n'a pas été simple et facile, il s'avère extrêmement enrichissant. Je suis heureux que tu aies accepté de participer à mon jury, c'est pour moi une façon de te remercier.

Je veux également remercier Dominique Ploton et le doyen de la faculté de médecine Pr. Motte pour leur aide ponctuelle mais importante dans mon parcours.

Sur un plan plus personnel, je te remercie Marie Etiennette, toi la femme de ma vie, qui m'a suivi, soutenu, supporté pendant tout le long de ce travail qui a nécessité pour moi comme pour toi bons nombres de concessions. Je te dois toutes ces soirées, tous ces week-ends passés à travailler. Merci également pour nos deux merveilleux enfants.

A vous Léontine et Gustave, mes enfants qui serez toujours le centre de ma vie.

Je remercie également ma famille dans son ensemble, mon père pour toujours être le soutien dont j'avais besoin, ma mère pour la maman que tu es, Danie et mes soeurs pour leurs affections et leur complicité et mes grands parents.

Je remercie également mes amis sur qui je peux toujours compter malgré l'éloignement. Je pense bien sûr à Simon, Lani, Antoine, Jacques, Adé et Médé mais également à tous les autres que je ne vois plus du fait du manque de temps et de l'éloignement. Vous me manquez.

Enfin, je remercie la famille Michel de m'avoir accepté parmi eux.

Résumé

Caractérisation des réseaux multi-sujets en IRMf : apport du clustering basé sur la connectivité fonctionnelle

La compréhension du fonctionnement cérébral est en constante évolution depuis l'essor des neurosciences. Les nouvelles modalités d'imagerie ont permis de mettre en évidence une architecture de notre cerveau en réseaux complexes. Mon travail a pour but de développer une méthode mettant en évidence les réseaux les plus représentatifs d'un groupe de sujet en IRM fonctionnelle.

Dans un premier temps, j'ai développé une méthode de réduction des données basées sur le clustering. J'ai introduit une nouvelle caractérisation de l'information fonctionnelle par le profil de connectivité. Celui-ci permet de réduire le biais induit par le bruit présent au sein des données d'IRM fonctionnelle. De plus ce profil ne nécessite pas d'a priori sur les données contrairement aux méthodes inférentielles classiques.

Dans un deuxième temps, j'ai développé une méthode qui permet l'identification de réseaux communs sur un groupe de sujets tout en prenant en compte les variabilités spatiales et fonctionnelles inter-sujets. Les réseaux obtenus peuvent ensuite être caractérisés par leur distribution spatiale mais également par les liens de connectivités se manifestant en leur sein.

Cette méthode permet également la comparaison des réseaux de différents groupes de sujets et la mise en évidence de l'implication de réseaux différents en fonction de stimulations différentes ou d'un état pathologique.

Mots-clefs : IRMf, connectivité fonctionnelle, clustering, réseaux

Abstract

Characterization of multi-subject networks in fMRI : contribution of clustering based on functional connectivity.

The comprehension of cerebral operations is in constant evolution since the rise of the neurosciences. New methods of imagery made it possible to highlight an architecture of our brain in complex networks. The purpose of my work is to develop a method to find the most representative networks of a group of subjects in Functional MRI.

In the first step, I developed a method to reduce the fMRI data size based on clustering. I introduced a new characterization of functional information by the profile of connectivity. This one makes it possible to reduce the variance induced by the noise present within the data of Functional MRI. Moreover this profile does not require a priori information on the data contrary to the traditional inferential methods.

In the second step, I developed a method to identify common networks on a group of subjects while taking into account of spatial and functional inter-subjects variability. The networks obtained can then be characterized by their spatial organization but also by their inner connectivity links.

This method also allows the comparison of the networks of various groups of subjects, making it possible to highlight the implications of different networks according to different stimulations or pathological states.

Key-words : fMRI, functional connectivity, clustering, networks

Table des figures

1.1	Du point de vue anatomique le cortex est séparé en plusieurs lobes : les lobes frontaux en avant, les lobes pariétaux situés sur la partie latérale haute, les lobes temporaux sur la partie latérale basse, les lobes occipitaux en arrière et les insula situés plus en profondeur entre les lobes frontaux et temporaux.	15
1.2	Le cerveau peut être séparé de façon macroscopique en 2 substances : la substance grise périphérique correspondant au cortex auquel on associe les noyaux gris centraux et la substance blanche plus centrale.	16
1.3	Classement phrénologique du XIXème siècle localisant les fonctions cérébrales dans des régions précises du cerveau en fonction de leur morphologie.	17
1.4	Les 52 aires de Brodmann définies sur une base cytoarchitectonique. Exemple : 17 : Aire visuelle primaire. 41, 42 Aire auditive primaire (gyrus de Heschl).	17
2.1	(a) Mouvement de précession d'un proton sous l'influence d'un champ B_0 de direction \vec{u}_z . (b) Mouvement d'un ensemble de protons dont le moment total a la même orientation que le champ B_0	20
2.2	Les constantes de temps T1 et T2 correspondant respectivement à 63% de la repousse de l'aimantation longitudinale et de la décroissance de la composante transversale. . .	21
2.3	Le gradient de champ induit un gradient de fréquence permettant la sélection d'une coupe particulière. La largeur de la coupe est donc fonction de l'intensité du gradient de champ et de la bande de fréquences choisie.	21
2.4	Coupe d'images d'IRM d'un même sujet issue d'images obtenues par différentes séquences. A droite : image anatomique T1 obtenue sur une séquence d'écho de gradient. Au centre : image anatomique T1 obtenue sur une séquence d'écho de spin. A droite : image fonctionnelle $T2^*$ obtenue sur une séquence d'écho planar.	22
3.1	L'activité neuronale entraîne une extraction d'oxygène sanguin qui est ensuite compensé par un apport massif.	25
3.2	Modélisation de la réponse hémodynamique impulsionnelle en réponse à un stimulus bref telle que la propose SPM.	25
3.3	Les protéines d'oxyhémoglobine et désoxyhémoglobine ont un comportement différents du point de vue de leurs propriétés magnétiques.	26
3.4	L'activité neuronale a pour conséquence une extraction de l'oxygène et du glucose circulant. La modification en oxygénation va induire une modification du comportement magnétique de l'hémoglobine qui va être mise en évidence en IRM, c'est l'effet BOLD. Figure tirée de [1]	27

3.5	Exemple de coupe d'une image anatomique en écho de gradient.	28
3.6	Exemple de coupe d'une image fonctionnelle en séquence EPI.	28
3.7	Effet de volume partiel. Exemple d'un voxel contenant 50% de matière grise, 25% de matière blanche en bas à droite et 25% de liquide céphalo-rachidien en haut à gauche. [2]	29
3.8	Carte de variations de signal dues à l'activité cardiaque tirée de [3]. Celles-ci se concentrent essentiellement au niveau du tronc cérébral.	30
3.9	Carte de variations de signal dues à l'activité respiratoire tirée de [3]. Celles-ci se répartissent sur l'ensemble du cerveau avec une prédominance au niveau des ventricules latéraux et du sinus veineux.	31
3.10	Spectre des signaux présents au sein des différents tissus du cerveau : substance grise, substance blanche, liquide céphalo-rachidien et le fond. Certains pics de fréquences sont mis en évidence notamment fréquence cardiaque, fréquence respiratoire. Figure tirée de [4].	31
4.1	Exemple de valeurs de translations et de rotations obtenues pour le réalignement d'une série fonctionnelle de 130 volumes sur le premier grâce au logiciel SPM.	33
4.2	Ensemble des mouvements pris en compte pour la normalisation : a-translations, b-rotations, c-zooms, d-cisaillement.	34
4.3	La figure du haut est un exemple de champ de déformation 2D appliqué à une image. La figure du bas est un exemple des composantes basses fréquences d'une base de fonctions cosinus 2D discrètes.	35
4.4	Les grandes étapes d'une analyse avec le logiciel SPM permettant l'obtention des cartes d'activation. [5]	36
4.5	Exemple de paramètres $\beta_r(v)$ pour 3 régresseurs à 3 localisations différentes.	37
4.6	Exemple de carte paramétrique obtenue avec SPM et le signal correspondant associé à son paradigme moteur de la main droite.	38
4.7	Exemple d'ACP pour des données 3D. Chaque composante est orthogonale aux autres maximise la variance dans le sous espace qu'elle caractérise.	39
4.8	Exemple de décomposition en valeurs singulières. X est la matrice des signaux à décomposer, V correspond aux composantes retrouvées associées à leur valeur singulière de valeur décroissante [5].	40
4.9	Exemple d'ACI pour des données 2D.	40
6.1	Exemple de Dendrogramme tiré de [6]. En fonction du seuil de similarité entre les clusters, on obtient des classes plus ou moins grandes et plus ou moins similaires.	48
7.1	Exemple de clustering anatomique, tiré de [7].	51
7.2	Variabilité interindividuelle des sillons corticaux, tiré de [8].	51
7.3	Le clustering fonctionnel permet un regroupement des voxels ayant un signal similaire. L'exemple, tiré de [9], met en évidence 8 réseaux différents correspondant à 8 paradigmes différents.	52
8.1	Homonculus de Penfield sensitif en bleu et moteur en rouge.	55
8.2	Illustration des interactions locales ou à longue distance présentée par [10]. Il met en évidence le fait que chaque aire corticale est issue d'interaction locale et qu'elles interagissent entre elles pour former un réseau.	55
8.3	Illustration du lien entre les cartes de connectivité CM et le profil de connectivité CP.	57
8.4	Histogrammes des distances de 20000 paires de voxels voisins basées sur la corrélation (à gauche) et sur les profils de connectivité (à droite).	59

9.1	Illustration de la façon dont ISOMAP exploite la distance géodésique (en trait plein) pour caractériser les données non linéaires. distance euclidienne en pointillé.	61
9.2	Illustration 2D du graphe pondéré par la distance entre profils de connectivité pour un voxel et 4 de ses voisins.	61
9.3	A gauche : pourcentage de la variance totale estimée pour chaque composante. A droite : variance cumulée expliquée en fonction du nombre de composantes.	62
10.1	A gauche : Différences relatives des homogénéités fonctionnelles pour un jeu de données de 15 sujets en fonction du nombre de clusters. Chaque courbe correspond à un sujet différent. A droite : diagramme représentant les différences relatives pour 1000 clusters obtenues avec notre méthode (1) et avec celle de Thirion (2). En rouge est indiquée la moyenne et en noir l'écart des valeurs à une déviation standard.	66
10.2	Exemple de résultats obtenus avec SPM sur un test moteur, et zoom sur la zone d'activation.	66
10.3	Exemple de résultats obtenus avec l'ICA sur un test moteur.	67
13.1	Comparaison de carte de connectivité du réseau Default mode pour différentes localisations de la région de référence proposée dans la littérature (A :Fox [11] en rouge, B : Singh [] en vert et C : Greicius [12] en bleu. Les résultats utilisant ces différentes régions de référence sur un même sujet sont illustrés en (i) ; RH = hémisphère droit, mid = ligne médiane et LH = hémisphère gauche, (ii) est l'illustration des images de statistique Z seuillées sur différentes coupes (cluster-corrected $z=2.3$, $p<0.05$). Cela met en évidence le non recouvrement des régions obtenues notamment en rouge et en vert au niveau du lobe frontal. Il existe donc une grande variabilité de résultats en fonction de la région de référence choisie. (iii) la cartographie du default mode chez ce sujet obtenu par ACI est présentée à titre de comparaison. Illustration tirée de [13].	72
13.2	Illustration de la méthode d'ICA par concaténation utilisée par [14].	74
15.1	Illustration de l'impact de l'élimination de la dérive basse fréquence sur la carte de connectivité moyenne de la région PCC sur 12 sujets (à gauche) et sur l'histogramme des corrélations avec l'ensemble du cerveau chez 12 sujets différents (à droite), tirée de [15]. On constate que l'élimination de la dérive basse fréquence fait apparaître des régions significativement décorrélatées qui n'apparaissent pas en temps normal.	80
15.2	Cartographie et connectivité du réseau commun Default mode.	84
15.3	Les cinq réseaux visuels que nous obtenons sont regroupés.	85
15.4	Cartographie du réseau commun visuel 1.	86
15.5	Cartographie et connectivité du réseau commun visuel 2.	86
15.6	Cartographie et connectivité du réseau commun visuel 3.	87
15.7	Cartographie et connectivité du réseau commun visuel 4.	87
15.8	Cartographie et connectivité du réseau commun visuel 5.	88
15.9	Cartographie et connectivité du réseau commun auditif.	89
15.10	Cartographie et connectivité du réseau commun frontal du contrôle exécutif.	90
15.11	cartographie du réseau commun attentionnel dorsal.	91
15.12	cartographie du réseau commun attentionnel ventral.	92
15.13	cartographie du réseau commun du langage.	93
15.14	cartographie du réseau commun Moteur bilatéral	94
15.15	cartographie du réseau commun Moteur gauche	95
15.16	cartographie du réseau commun Moteur droit	95
15.17	Localisation (image de gauche) du réseau Default mode sur l'ensemble du groupe de sujets et aires corticales mises en jeu (image de droite).	96

15.18	cartographie de l'ensemble des réseaux communs mis en évidence par notre méthode	97
15.19	cartographie du réseau commun incluant les amygdales.	98
15.20	cartographie du réseau commun incluant les thalami	99
15.21	Le réseau en haut à gauche est le réseau commun du défaut mode. Les neuf autres réseaux sont extraits de ce réseau communs et correspondent à neuf sujets différents. La disparité des localisations entre les sujets et la présence ou non de l'ensemble des régions illustrent bien la variabilité spatiale et fonctionnelle qui existent entre différents sujets.	100
B.1	Le bruit cardiaque est prépondérant au niveau du tronc cérébral (à gauche) et le bruit respiratoire se retrouve essentiellement au niveau des ventricules (à droite. Illustration tirée de [16].	117
C.1	Exemple de 3 nuages de points A, B et C	119

Liste des tableaux

8.1	Approximation et Stabilité du profil de connectivité	58
15.1	Réseaux observés dans la littérature. DM : Default Mode, Vis1 : aires visuelles primaires, Vis2 : aires visuelles secondaires, A : réseau auditif, FE : fonction exécutive, DA : réseau attentionnel dorsal (b : bilatéral, g : gauche, d : droit), VAN : réseau attentionnel ventral, LA : réseau du langage, SM : réseau sensori moteur.	82
15.2	réseau Default Mode G=18/24 M=9/10 R=9/14	84
15.3	réseau visuel 1 G=24/24 M=10/10 R=14/14	86
15.4	réseau visuel 2 G=15/24 M=7/10 R=8/14	86
15.5	réseau visuel 3 G=11/24 M=4/10 R=7/14	87
15.6	réseau visuel 4 G=11/24 M=5/10 R=6/14	87
15.7	réseau visuel 5 G=10/24 M=5/10 R=5/14	88
15.8	réseau auditif G=22/24 M=10/10 R=12/14	89
15.9	Réseau frontal du contrôle exécutif G=15/24 M=7/10 R=8/14	90
15.10	réseau attentionnel dorsal G=20/24 M=9/10 R=11/14	91
15.11	réseau attentionnel ventral G=14/24 M=5/10 R=9/14	92
15.12	réseau du langage G=18/24 M=9/10 R=9/14	93
15.13	Moteur bilatéral G=12/24 M=4/10 R=8/14	94
15.14	réseau Moteur gauche G=11/24 M=9/10 R=2/14	95
15.15	réseau Moteur droit G=10/24 M=9/10 R=1/14	95
15.16	Connectivité fonctionnelle entre les différentes régions du réseau commun Default Mode pour le groupe moteur (M) et le groupe repos (R), valeur de significativité (p) du test de Student permettant leur comparaison. Les liens C2-C4 et C3-C4 montrent une différence significative.	96
15.17	réseau incluant les amygdales G=24/24 M=10/10 R=14/14	98
15.18	réseau incluant les thalami G=23/24 M=10/10 R=13/14	99

Première partie

Introduction

Introduction

Hippocrate fût le premier à faire l'hypothèse que les pensées, les sentiments et les émotions sont gouvernés par le cerveau. Ce n'est qu'en 1808 que Gall, avec la phrénologie fait l'hypothèse d'une théorie localisationniste attribuant à chaque région du cerveau une fonction. C'est depuis la découverte du neurone et de ses connexions par Golgi au milieu du vingtième siècle que la notion de réseau apparait. Plus récemment, les diverses techniques d'imagerie ont permis une observation directe des phénomènes cérébraux par les neurosciences. L'IRMf contribue de façon significative à la compréhension des processus à l'origine de la pensée humaine. Elle met notamment en corrélation un comportement avec l'activation de telle ou telle aire cérébrale.

De plus en plus l'idée d'association entre réseaux neuronaux et processus cognitifs s'impose à la communauté des sciences cognitives. La mise en évidence des cartographies de réseaux *in vivo* repose essentiellement sur l'IRM fonctionnelle. Bien que prometteuse, cette technique est soumise à de nombreuses limitations dont la principale est un faible rapport signal sur bruit. De nombreuses méthodes d'analyse ont permis d'identifier en IRMf ces réseaux en se basant principalement sur l'analyse en composantes indépendantes. En effet, chaque composante fournit la cartographie d'un ensemble de région exprimant un signal commun. Les réseaux identifiés fournissent une information de localisation mais ne permettant pas l'étude des interactions des régions contenues dans ce réseau.

Nous proposons une méthode de détermination de réseaux communs à un groupe de sujets. Une réduction des données est initialement indispensable. Nous proposons ainsi une méthode de clustering nouvelle ayant pour caractéristique d'être non supervisée et de prendre en compte la nature du bruit qui est prépondérant en IRMf. Nous proposons ensuite une nouvelle approche pour identifier les réseaux communs sur l'ensemble d'un groupe de sujets. Les principaux problèmes de l'analyse en inter sujets sont les très grandes variabilités spatiales et fonctionnelles.

La première partie de cette thèse présente quelques notions d'anatomie indispensables à la compréhension de ce travail. Ensuite nous présentons la technique d'IRMf ainsi que les nombreuses sources de bruit afin d'en tenir compte lors de la définition de notre méthode. Nous exposons également les méthodes d'analyse usuelles en IRMf qui se décomposent en 2 groupes : les méthodes inférentielles et les méthodes exploratoires.

La deuxième partie présente notre méthode de clustering intra sujet se basant sur une nouvelle caractérisation fonctionnelle des voxels : le profil de connectivité. Il présente les avantages de dériver directement des données et la métrique qui en découle permet de mieux s'affranchir du bruit que les métriques classiques. Ce clustering permet d'obtenir une division du cortex en différentes régions compactes spatialement et homogènes fonctionnellement.

La dernière partie concerne la méthode de détermination des réseaux communs. Notre méthode va permettre une bonne prise en compte des variabilités spatiales et fonctionnelles entre les sujets. Son application sur des données de patients à l'état de repos, Resting State, nous permet d'obtenir un

certain nombre de réseaux déjà obtenus par d'autres méthodes classiques. Cette similitude en terme de résultat avec les données de la littérature va permettre la validation de notre méthode. Les réseaux obtenus vont pouvoir être utilisés pour l'analyse des interactions qui les caractérisent.

Deuxième partie
Contexte Général

Le cerveau

Sommaire

1.1 Son rôle	17
1.2 Son anatomie	17
1.3 Les structures anatomo-fonctionnelles	19
1.4 L'activité neuronale	20

Cette première partie fait une présentation de l'objet d'intérêt des neurosciences : notre cerveau. Nous y précisons son rôle, son anatomie, les structures anatomo-fonctionnelles qui le composent et nous abordons le sujet de l'activité neuronale qui est au centre des investigations sur le fonctionnement du cerveau. Cette partie permet d'introduire un certain nombre de termes notamment neurologiques utiles à la compréhension de ce manuscrit.

1.1 Son rôle

Notre cerveau est l'organe le plus complexe et le plus fascinant du corps humain. C'est le seul organe qui soit directement connecté à tous les autres. Il est le chef d'orchestre de notre organisme et régule les autres systèmes d'organes du corps par l'intermédiaire du système nerveux périphérique. Il est au centre de la perception et de l'interprétation du monde qui nous entoure. C'est le siège de la pensée et des fonctions cognitives permettant notre interaction avec l'environnement.

Il va ainsi recevoir les informations provenant de nos sens par les nerfs afférents, les intégrer et les traiter afin de retourner une information adaptée par des nerfs efférents. Il est également le siège de nombreuses fonctions cognitives comme le raisonnement, la conscience, la mémoire, la prise de décision et les fonctions exécutives.

1.2 Son anatomie

Le système nerveux se décompose en 2 composantes : le système nerveux périphérique, comprenant l'ensemble des nerfs, et le système nerveux central. Ce dernier se compose de l'encéphale (le cerveau, le tronc cérébral et le cervelet) et de la moelle épinière. Il est entouré par les méninges et isolé du reste de l'organisme par la barrière hémato-encéphalique.

D'un point de vue neuro-anatomique (Figure 1.1), le cerveau comprend deux hémisphères (droit et gauche) reliés par le cerveau moyen, le diencéphale, et par le corps calleux. A sa surface apparaissent des lobes séparés entre eux par des scissures : la scissure centrale de Rolando, la scissure de Sylvius et la scissure Calcarine. On identifie donc facilement 5 lobes pour chaque hémisphère : le lobe frontal, le lobe pariétal, le lobe temporal, le lobe occipital et l'insula. A une échelle plus petite, d'autres structures modèlent la surface du cerveau. Ainsi les sulci (sillons) et les gyri (reliefs) témoignent des nombreux replis présents à la surface de notre cerveau.

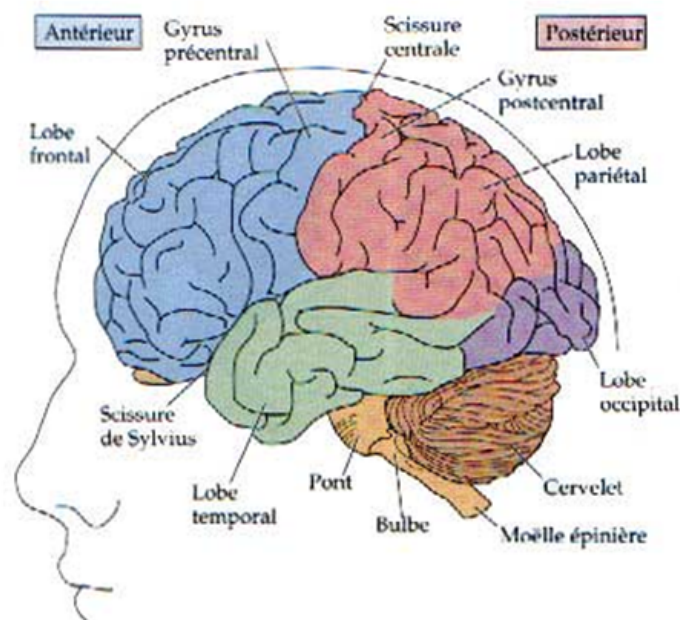


FIGURE 1.1 – Du point de vue anatomique le cortex est séparé en plusieurs lobes : les lobes frontaux en avant, les lobes pariétaux situés sur la partie latérale haute, les lobes temporaux sur la partie latérale basse, les lobes occipitaux en arrière et les insula situés plus en profondeur entre les lobes frontaux et temporaux.

Notre cerveau est composé de 100 milliards de neurones, cellules qui constituent les véritables unités fonctionnelles de notre cerveau. D'un point de vue tissulaire, le cerveau est divisé en plusieurs substances (Figure 1.2). La substance grise est composée essentiellement par le corps des neurones, centre de traitement de l'information. Elle se répartit entre le cortex cérébral qui est la couche externe des 2 hémisphères et du cervelet, et les noyaux gris centraux. La substance blanche est essentiellement composée des dendrites qui constituent les voies afférentes de l'information et des axones qui sont les voies efférentes des neurones. C'est le lieu du transfert de l'information d'une région à une autre. Elle a une position plus centrale au sein de l'organe et peut être considérée comme le câblage entre les régions du cerveau. Enfin le liquide céphalo-rachidien est le liquide dans lequel baigne le cerveau. Il se retrouve en périphérie de la surface corticale mais également au sein des 4 ventricules qui sont des cavités à l'intérieur du cerveau.

L'anatomie de notre cerveau est bien définie par des atlas, permettant un repérage spatial et l'identification de structures anatomiques précises communes à tous les cerveaux à l'échelle des lobes. Cependant les gyri présentent une variabilité assez importante d'un sujet à l'autre. Sur un plan fonctionnel, l'organisation de notre cerveau reste en cours d'investigation.

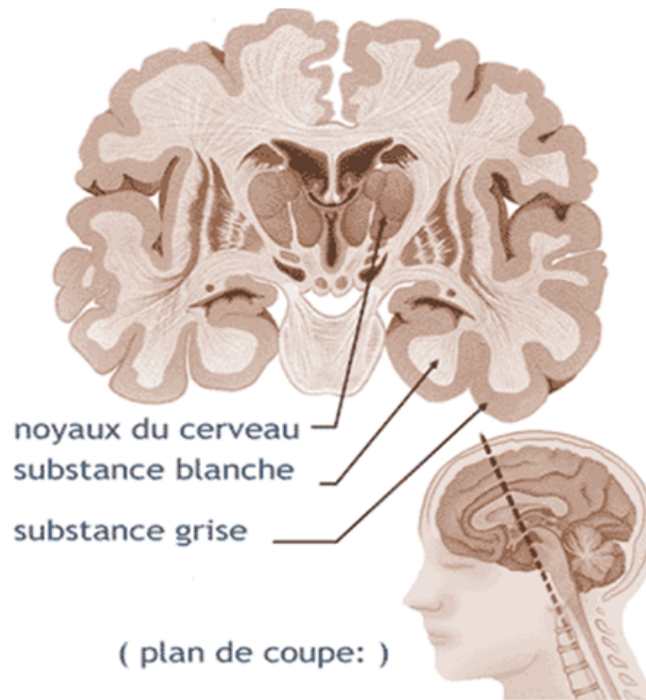


FIGURE 1.2 – Le cerveau peut être séparé de façon macroscopique en 2 substances : la substance grise périphérique correspondant au cortex auquel on associe les noyaux gris centraux et la substance blanche plus centrale.

1.3 Les structures anatomo-fonctionnelles

C'est au XIX siècle qu'une nouvelle science, la phrénologie [17], cherche à associer les processus mentaux à des régions bien déterminées. Selon François Joseph Gall, son inventeur, la morphologie du cerveau, sulci et gyri, reflète les facultés mentales et intellectuelles d'un individu (Figure 1.3). Bien qu'infondée, cette théorie est restée dans la mémoire populaire au travers de l'expression la "bosse des maths".

Quelques années plus tard, Broca reprend l'idée d'une localisation fonctionnelle au sein du cerveau en se basant sur l'observation qu'une lésion cérébrale peut entraîner une perte de fonction spécifique [18]. Il fût notamment connue pour sa découverte du centre de la parole situé dans la troisième circonvolution du lobe frontal, appelé aire de Broca. Ferrier a ensuite localisé certaines aires cérébrales par stimulation électrique du cortex moteur de l'animal [19] puis Penfield, chez l'homme, présente l'homuncule moteur et sensitif [20]. C'est donc l'apparition des premières cartographies cérébrales permettant de lier certains processus cognitifs à des zones précises du cerveau.

D'autres cartographies ont été établies. L'une des plus connue est celle de Brodmann (Figure 1.4). Ce neurologue allemand a défini 52 aires corticales différentes en se basant sur des critères cyto-architecturaux (histologiques). Cet atlas fait référence dans de nombreuses études et des liens étroits entre cyto-architecture et activité fonctionnelle sont désormais avérés [21].

Avec l'avènement des techniques d'imagerie fonctionnelle, l'étude de la cartographie cérébrale s'est largement développée permettant l'étude de processus cognitif bien particulier et cela de manière non invasive chez l'homme. Bien que l'étude fonctionnelle du cerveau n'en soit qu'à ses débuts, de nombreuses aires ont pu clairement être identifiées. Parmi celles-ci on peut citer les aires motrices, les aires sensitives, les aires auditives ou les aires visuelles. Depuis il a été démontré que chaque processus cognitif n'est pas en lien avec une région précise mais résulte de l'activité globale d'un

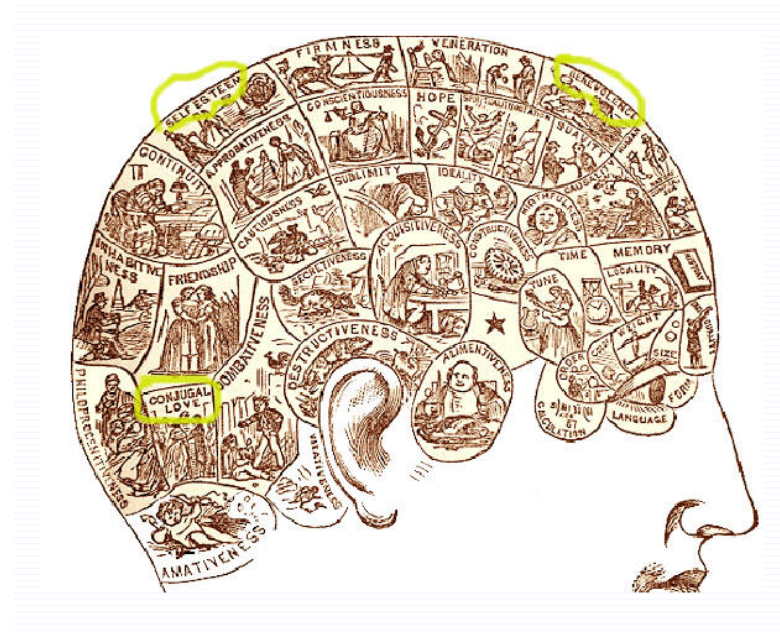


FIGURE 1.3 – Classement phrénologique du XIXème siècle localisant les fonctions cérébrales dans des régions précises du cerveau en fonction de leur morphologie.

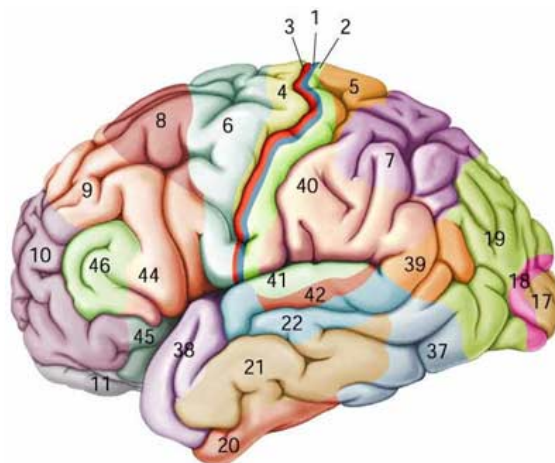


FIGURE 1.4 – Les 52 aires de Brodmann définies sur une base cytoarchitectonique. Exemple : 17 : Aire visuelle primaire. 41, 42 Aire auditive primaire (gyrus de Heschl).

réseau composé de plusieurs régions [21].

1.4 L'activité neuronale

Afin de comprendre le cerveau, on s'intéresse à l'activité observable au travers des transferts d'information au sein et entre les neurones. Cette activité, correspondant à la décharge d'un groupe de neurones, va révéler l'implication des neurones dans un processus cognitif. Elle se décompose en activité électrique au sein d'une cellule et en activité chimique lors de la communication intercellulaire au niveau des synapses.

L'activité électrique neuronale s'observe au niveau du potentiel de membrane qui mesure la différence de charge entre les milieux intra- et extracellulaires. Lors d'un transfert d'information au sein de

la cellule, un potentiel d'action se crée par dépolarisation de la membrane. Celle-ci résulte de courants ioniques entre le milieu intra cellulaire et le milieu extra cellulaire notamment des ions K^+ et Na^+ . Ces variations de potentiels vont donc produire des courants électriques locaux. En revanche, le transfert d'information inter cellulaire se fait au niveau synaptique par l'intermédiaire de neurotransmetteurs tel que l'acétylcholine, la sérotonine ou le glutamate.

L'ensemble de ces processus ne se fait pas sans une consommation d'énergie. Elle est stockée dans l'organisme sous forme de molécules d'ATP (Adénosine Tri Phosphate). Le stock d'ATP est ensuite reformé par glycolyse et le cycle de Krebs. Cela va entraîner en particulier une consommation de glucose et d'oxygène par la cellule. Ceux-ci vont donc devoir être réapprovisionnés par l'intermédiaire du flux sanguin.

L'hypothèse d'une corrélation entre débit sanguin et activité neuronale a été émise pour la première fois par Roy et Sherrington [22] en 1890 : "Les produits chimiques du métabolisme cérébral, contenus dans la lymphe, dans laquelle baignent les parois des artérioles du cerveau, peuvent provoquer des variations du diamètre des vaisseaux cérébraux. Le cerveau possède alors un mécanisme intrinsèque grâce auquel les apports vasculaires d'oxygène et de glucose peuvent varier localement en fonction des variations locales de l'activité fonctionnelle".

L'activité neuronale entraîne donc un certain nombre de phénomènes de différentes natures : électriques, magnétiques, chimiques et hémodynamiques. L'observation de l'activité neuronale est possible grâce à différentes techniques, chacune cherchant à observer l'un de ces phénomènes. L'EEG (Electroencéphalogramme) mesure les champs électriques générés par l'activité neuronale par l'intermédiaire d'électrodes placées à la surface du scalp. Le MEG (Magnéto encéphalogramme) mesure les variations du champ électromagnétique également grâce à des électrodes placées également à la surface du scalp. Le TEP (Tomographie par émission de Positons) va utiliser un traceur marqué radioactif. Le traceur métabolique utilisé dans l'étude de l'activité neuronale est le glucose marqué. Enfin l'IRM va s'appuyer sur les propriétés magnétiques de l'hémoglobine modifiées par la présence d'oxygène.

Ces techniques ne permettent pas l'observation directe de l'activité neuronale à l'échelle du neurone. Cependant l'observation de l'activité pour des populations neuronales, permet de mieux connaître les processus cognitifs et de cartographier les régions impliquées. Les techniques de neuroimagerie ouvrent donc un large champ de possibilité d'accès à la compréhension des processus cognitifs et des structures cérébrales qui les sous-tendent. Parmi ces techniques, l'IRM fonctionnelle prend une place prépondérante.

L'imagerie par résonance magnétique

Sommaire

2.1	La résonance magnétique nucléaire	22
2.2	L'imagerie par résonance magnétique	23
2.3	La formation d'une image	23
2.4	Les contrastes et les séquences	25

Cette partie présente la technique de neuroimagerie sur laquelle s'appuie ce travail de thèse, l'IRM. Il sera présenté son principe physique, la technique d'acquisition des images d'IRM ainsi que les artefacts inhérents à la technique. Il paraît important de s'y attarder car l'analyse d'images est toujours dépendante de la technique d'acquisition.

2.1 La résonance magnétique nucléaire

Le phénomène de résonance magnétique nucléaire fût décrit la première fois en 1946 par Purcell [23] et Bloch [24]. Tous deux reçurent le prix Nobel pour ces travaux en 1952.

Le noyau atomique possède un moment magnétique de spin qui est une propriété quantique intrinsèque au même titre que sa masse et sa charge. Or le proton, noyau de l'isotope le plus répandu de l'hydrogène, possède un spin nucléaire non nul lui permettant d'interagir avec un champ magnétique. L'IRM va utiliser cette propriété particulière du proton contenu dans l'eau. Le corps humain étant composé à 80% d'eau, l'IRM est donc une technique d'imagerie de choix pour le milieu médical.

Lorsqu'une particule de spin non nul est placée dans un champ magnétique B_0 , celle-ci va réaliser un mouvement de précession autour de la direction du champ B_0 (Figure 2.1 (a)). Ce mouvement se fera alors à la fréquence de Larmor ν_0 (Equation 2.1) dépendant de l'intensité du champ B_0 et du rapport gyromagnétique γ . Pour le proton le rapport gyromagnétique vaut 42, 58 MHz/Tesla. Pour un ensemble de protons, le moment total M observé aura la même direction que le champ B_0 (Figure 2.1 (b)).

$$\nu_0 = \frac{\gamma}{2\pi} \cdot B_0 \quad (2.1)$$

Si on applique un champ B_1 perpendiculaire à B_0 oscillant à la fréquence de Larmor correspondant au champ B_0 et au rapport gyromagnétique de la particule qui nous intéresse, il en résulte une

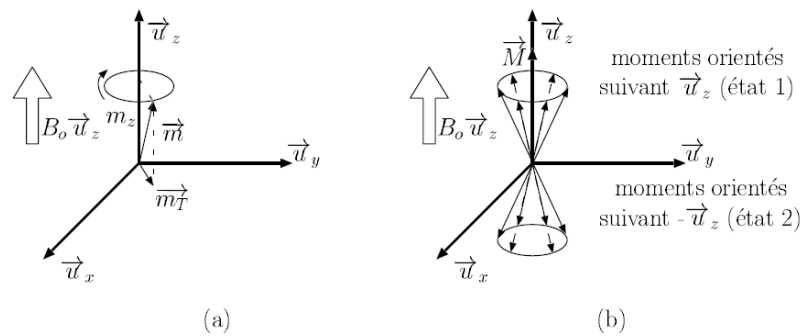


FIGURE 2.1 – (a) Mouvement de précession d'un proton sous l'influence d'un champ B_0 de direction \vec{u}_z . (b) Mouvement d'un ensemble de protons dont le moment total a la même orientation que le champ B_0 .

bascule de son moment magnétique dans le plan B_{xy} orthogonal à l'axe du champ B_0 . C'est le phénomène de résonance. Ainsi sur un ensemble de protons, le moment magnétique total bascule vers le plan B_{xy} . Lorsque l'application du champ B_1 cesse, on observe le phénomène de relaxation. C'est à dire que le moment magnétique revient spontanément à sa position initiale. Si on considère M_z la projection du moment M sur l'axe de B_0 , appelée aussi aimantation longitudinale et M_{xy} la projection de M dans le plan orthogonal à l'axe de B_0 , appelée aussi aimantation transversale, on peut observer une croissance de M_z et une décroissance de M_{xy} suivant chacune une loi exponentielle de constante respective T_1 et T_2 (Figure 2.2). Ces constantes de temps sont liées à l'environnement des protons et au tissu les contenant. Il existe également le temps T_2^* qui est le temps de relaxation effectivement observé. Il correspond au temps T_2 modifié par les hétérogénéités locales du champ magnétique. C'est donc à partir des différentes constantes T_1 et T_2 que l'on construit les contrastes tissulaires en IRM. Lors de la relaxation, un signal électrique, FID Free Induction Decay, est obtenu pour une bobine réceptrice. C'est l'analyse de ce signal qui va nous permettre d'obtenir les valeurs des constantes de relaxations.

2.2 L'imagerie par résonance magnétique

L'imagerie par résonance magnétique est une technique d'imagerie récente (des années 1980). La RMN, Résonance Magnétique Nucléaire, a été pour la première fois utilisée afin de réaliser une image par Lauterbur [25] et Mansfield [26] en 1973. Tous deux ont reçu le prix Nobel de physiologie en 2003. La technique permet de réaliser des images de l'organisme et notamment du cerveau. Elle permet par un jeu de séquences d'obtenir des images ayant de très bons contrastes tissulaires pour des résolutions de l'ordre du millimètre. La section suivante présente cette technique et comment à partir du principe physique de la RMN une image est construite.

2.3 La formation d'une image

L'ensemble des spins d'un corps placé dans un champ uniforme va s'orienter dans le sens du champ B_0 . Rien ne permet a priori de différencier les différentes régions de l'espace. Pour cela l'espace va donc être échantillonné par un jeu de gradient de champs magnétiques. Classiquement le champ B_0 est orienté dans le sens cranio-caudal (de la tête aux pieds). Afin de sélectionner une coupe, on lui superpose un gradient de champ G_z (Equation 2.2). Ainsi on obtient un gradient des fréquences de Larmor sur toute la longueur du corps (Equation 2.3). Si on ne souhaite exciter qu'une seule coupe, il

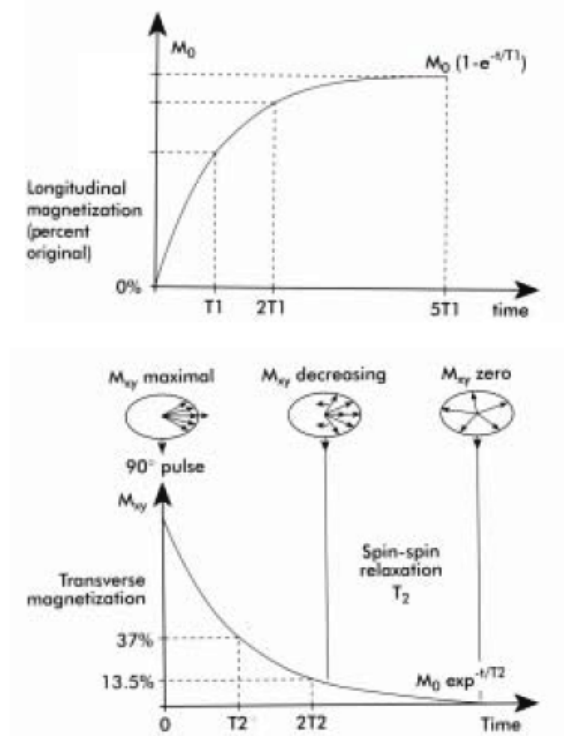


FIGURE 2.2 – Les constantes de temps T1 et T2 correspondant respectivement à 63% de la repousse de l’aimantation longitudinale et de la décroissance de la composante transversale.

suffit d’appliquer le champ B_1 correspondant à la fréquence $\nu_o(z)$ de la coupe z (Figure 2.3). Ainsi, seuls les spins correspondant à la coupe vont être basculés et le signal obtenu sera celui correspondant à la relaxation de la coupe. L’acquisition des images se fait donc coupe par coupe.

$$B_o(z) = G_z \times z \tag{2.2}$$

$$\nu_o(z) = \frac{\gamma}{2\pi} \cdot G_z \times z \tag{2.3}$$

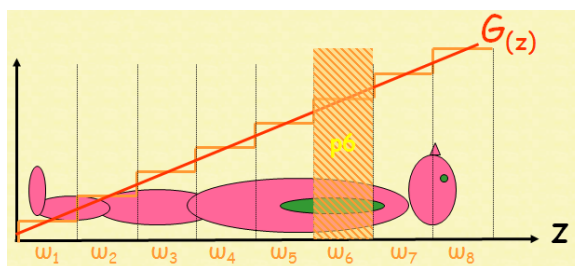


FIGURE 2.3 – Le gradient de champ induit un gradient de fréquence permettant la sélection d’une coupe particulière. La largeur de la coupe est donc fonction de l’intensité du gradient de champ et de la bande de fréquences choisie.

Une fois la coupe sélectionnée, un nouvel échantillonnage est réalisé. Un codage en fréquence et en phase est appliqué à la coupe excitée. Les informations recueillies par l’antenne de réception vont permettre de reconstruire une image, ligne par ligne, qui n’est autre que la transformée de Fourier de la coupe sélectionnée. L’image de la coupe est donc obtenue par simple transformée inverse. Pour des explications plus détaillées, on peut se reporter à [27].

2.4 Les contrastes et les séquences

Afin d'avoir accès aux constantes de temps T_1 et T_2 des tissus, il est possible de jouer sur la chronologie des étapes d'excitation et de réception. Un certain nombre de séquences différentes peuvent donc être créées afin d'obtenir différents contrastes. Ces séquences sont notamment caractérisées par deux paramètres : le TR (temps de répétition) et le TE (temps d'écho). Ils correspondent respectivement au temps séparant deux excitations successives et le temps séparant une excitation et la réception du signal. En fonction de ces paramètres, on peut obtenir une image de différents tissus dont les intensités seront pondérées en fonction de leur constante de temps T_1 ou T_2 . On parle aussi de contraste T_1 et T_2 . Classiquement un TR long va permettre une pondération T_2 alors qu'un TE court va fournir une pondération T_1 .

En IRM fonctionnelle, 2 types d'images sont utilisées. Les images anatomiques qui auront une pondération T_1 et les images fonctionnelles ayant une pondération T_2^* .

Parmi les séquences classiquement utilisées, les séquences en écho de spin permettent d'obtenir une pondération T_1 avec un TR et un TE courts. Cette séquence sera surtout utilisée en IRM fonctionnelle afin de réaliser une image anatomique du cerveau (Figure 2.4). Les images anatomiques peuvent également être obtenues par des séquences en écho de gradient avec des temps d'acquisition plus courts permettant un repérage spatial précis et un meilleur contraste en substance blanche et substance grise. Ces images fournissent une information spatiale précise.

Pour l'acquisition des images fonctionnelles, des séquences ultra rapides sont nécessaires afin d'avoir un bon échantillonnage temporel de l'activité neuronale. Les séquences classiquement utilisées sont alors les séquences en Echo-planar (EPI) [28] permettant l'échantillonnage du plan de Fourier en une seule fois, au lieu d'un échantillonnage ligne par ligne. Cette séquence présente l'avantage d'être très rapide avec des temps de répétition de l'ordre de la seconde. Le TR correspond donc à la période d'échantillonnage temporel des signaux observés. Cependant elle présente un certain nombre de défauts : faible résolution spatiale, sensibilité aux hétérogénéités de champ et autres artéfacts (Figure 2.4). Cette susceptibilité aux hétérogénéités de champ va cependant être utile à l'observation de l'activité neuronale au travers de l'effet BOLD.

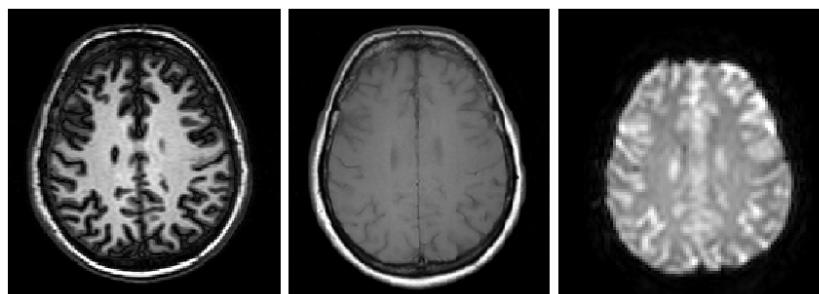


FIGURE 2.4 – Coupe d'images d'IRM d'un même sujet issue d'images obtenues par différentes séquences. A gauche : image anatomique T_1 obtenue sur une séquence d'écho de gradient. Au centre : image anatomique T_1 obtenue sur une séquence d'écho de spin. A droite : image fonctionnelle T_2^* obtenue sur une séquence d'écho planar.

Les images obtenues par IRM présentent un certain nombre d'artéfacts. Nous ne ferons que les énumérer.

- Artéfacts liés au patient :
 - Artéfacts métalliques
 - Artéfacts de mouvements

- Artéfacts liés au système d'imagerie :
 - Artéfacts de troncature
 - Artéfacts de repliement
 - Artéfacts de déplacement chimique
 - Artéfacts de susceptibilité magnétique

L'IRM fonctionnelle

Sommaire

3.1 Les bases physiologiques	27
3.2 L'effet BOLD	29
3.3 Les propriétés des images d'IRMf	30
3.4 Le bruit en IRMf	32

L'imagerie cérébrale, issue de l'imagerie médicale, associée aux méthodes de psychologie cognitive et expérimentale, a permis l'observation du cerveau en action, notamment lors de l'exécution d'une tâche cognitive. Elle a à sa disposition un certain nombre de techniques : l'Imagerie par résonance magnétique fonctionnelle, la Tomographie par Emission de Positons, l'Electroencéphalogramme et le Magnéto encéphalogramme. Elles permettent d'établir la cartographie des régions impliquées dans un processus cognitif. Cette partie va présenter les bases physiologiques nécessaires à la compréhension du signal IRM observé par l'intermédiaire de l'effet BOLD. Les propriétés des images obtenues ainsi que le bruit, prépondérant en IRMf, seront également décrits.

3.1 Les bases physiologiques

L'IRMf est une méthode indirecte d'observation de l'activité neuronale par l'intermédiaire du débit sanguin et du taux d'oxygénation. En effet, l'hémoglobine, transporteur sanguin de l'oxygène, voit ses propriétés magnétiques modifiées en fonction de sa fixation à l'oxygène ou non [29].

Bien que le couplage entre activité neuronale et modifications hémodynamiques locales ait été mis en évidence au siècle dernier [22] les mécanismes sont encore mal compris. Cette question fait l'objet d'un grand nombre d'articles ([30], [31], [32]). Mais la nature du couplage entre l'hémodynamisme et activité neuronale reste complexe et non élucidée [33].

On appelle réponse hémodynamique la réponse impulsionnelle à une activité neuronale. Elle correspond à l'augmentation du débit sanguin (Figure 3.1) en fonction du temps (Figure 3.2). Cette réponse (Figure 3.2) peut être modélisée de façon simple par 2 fonctions gamma [34] et se décompose en 3 phases :

- Consommation locale d'oxygène par les cellules de la glie
- forte augmentation du débit sanguin pour compenser la consommation d'oxygène et augmentation du volume sanguin

- Retour à la ligne de base

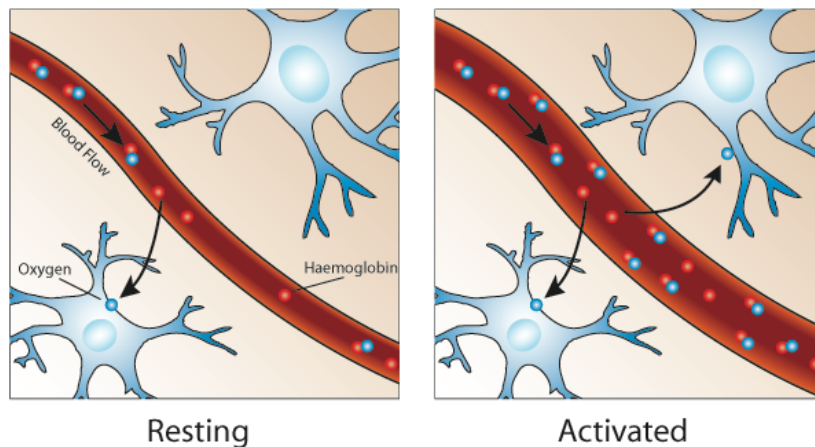


FIGURE 3.1 – L'activité neuronale entraîne une extraction d'oxygène sanguin qui est ensuite compensé par un apport massif.

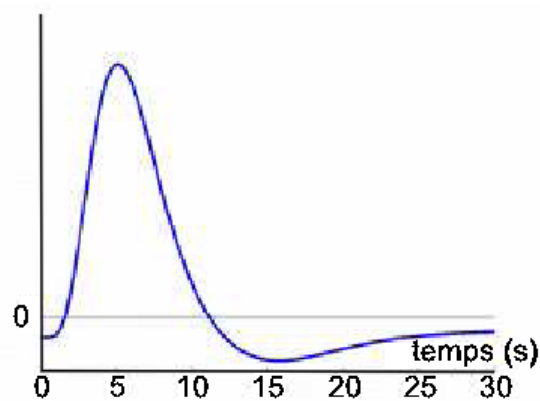


FIGURE 3.2 – Modélisation de la réponse hémodynamique impulsionnelle en réponse à un stimulus bref telle que la propose SPM.

Plusieurs modélisations de cette réponse ont été proposées [35] et [36]. Cependant, même si certaines pistes sont proposées, comme par exemple l'action du NO (monoxyde d'azote) [37], l'ensemble des phénomènes reste à élucider. Il est également difficile de savoir quel impact a une activité neuronale sur l'arbre vasculaire. Est ce qu'une région activée ne modifie pas le débit sanguin des régions voisines conduisant à observer une réponse hémodynamique homogène dans une région plus étendue que celle qui est activée ? Cela induit un lissage spatial de l'observation de l'activité neuronale conduisant à une perte de précision spatiale. On sait également qu'il existe une variabilité inter régionale de cette réponse hémodynamique, ainsi qu'une variabilité inter individuelle [38]. Cette variabilité s'exprime sur le délai, la largeur et l'amplitude. Une autre limite imposée à l'IRM fonctionnelle est donc l'analyse temporelle des données. En effet la variabilité du délai de la réponse ne permet pas d'affirmer une causalité entre les activités sur un simple décalage temporel entre 2 activités identiques. De plus la résolution temporelle des données d'IRMf est faible, comparativement à l'EEG par exemple. Ceci est dû à la technique avec un échantillonnage temporel de l'ordre de la seconde et du fait d'un lissage des données temporelles par la réponse hémodynamique. En effet elle va se comporter comme

un filtre passe bas sur les signaux observés. Ces 2 phénomènes ne permettent pas d'observer des modifications de signaux variant sur des périodes inférieures à la seconde.

Cette réponse hémodynamique, bien qu'imparfaitement comprise, reste à la base de l'IRM fonctionnelle. Elle peut être observée sur des images $T2^*$ par l'intermédiaire de l'effet BOLD présenté dans le chapitre suivant.

3.2 L'effet BOLD

L'oxygène est transporté par l'hémoglobine dans le sang. Cette molécule va pouvoir fixer de façon réversible l'oxygène par l'intermédiaire des 4 ions Fer. En l'absence de fixation à l'oxygène l'hémoglobine est appelée déoxyhémoglobine et l'ion Fer est sous forme ferreuse Fe^{2+} . Lorsqu'elle est liée à l'oxygène elle est appelée oxyhémoglobine et l'ion Fer est sous forme ferrique Fe^{3+} . Or le Fe^{2+} est diamagnétique, c'est à dire qu'il n'induit pas de modification de champ. Il n'a pas d'effet de susceptibilité magnétique (Figure 3.3). En revanche le Fe^{3+} est paramagnétique et induit une perturbation locale du champ magnétique (Figure 3.3) qui peut être mise en évidence par contraste $T2^*$ en créant un déphasage des protons [39]. Ce phénomène a été mis en évidence par Ogawa en 1990 [40].

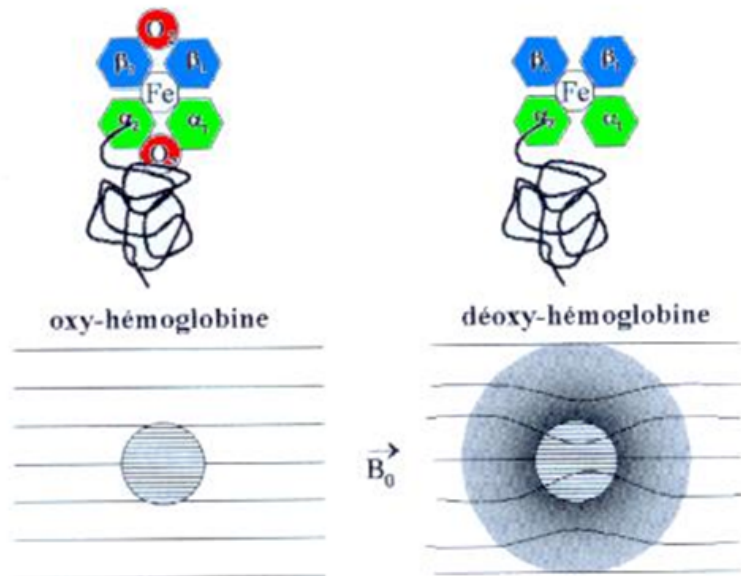


FIGURE 3.3 – Les protéines d'oxyhémoglobine et déoxyhémoglobine ont un comportement différents du point de vue de leurs propriétés magnétiques.

L'effet paramagnétique de la déoxy-hémoglobine perturbe donc localement le champ magnétique et induit une diminution du signal $T2^*$. L'activité neuronale entraîne une consommation d'oxygène ce qui conduit à une augmentation du rapport déoxyhémoglobine/oxyhémoglobine amenant une diminution du signal qui est observé lors de la première phase de la réponse hémodynamique (Figure 3.2). Puis lors de l'apport compensateur d'oxygène par le réseau vasculaire, on observe une diminution importante du rapport déoxy-hémoglobine/oxyhémoglobine induisant une forte augmentation du signal $T2^*$. Cette interaction entre le taux d'oxygénation et le signal $T2^*$ est appelée effet BOLD (Blood Oxygen Level Dependent) (Figure 3.4). Il est dépendant du champ magnétique statique B_0 . Ainsi pour un champ de 1,5 Tesla, les variations de signal observées sont de 1 à 5% alors que pour un champ de 4 Tesla elles sont de l'ordre de 20% [28]. Du fait du faible rapport signal sur bruit des

images d'IRMf. Il n'est pas possible d'observer ces modifications de signal directement. Il est nécessaire d'analyser les signaux afin de mettre en relation leurs modifications avec des changements de l'activité neuronale.

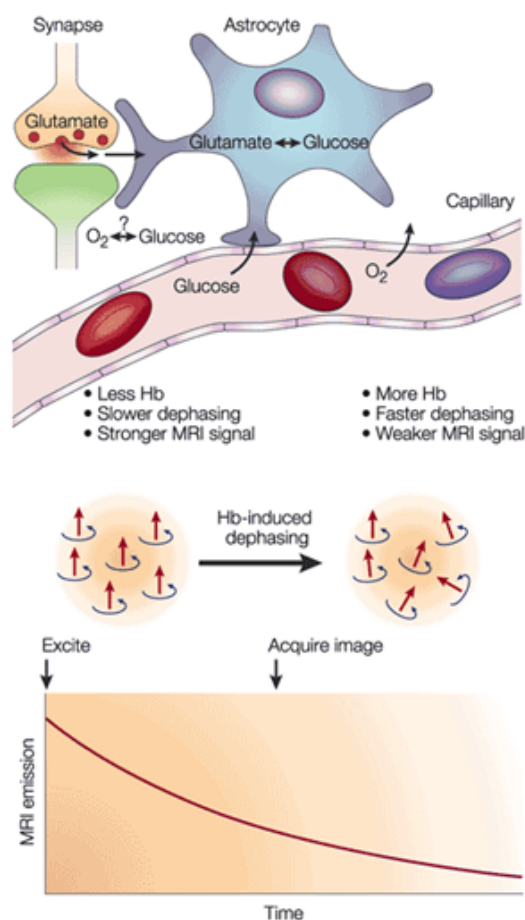


FIGURE 3.4 – L'activité neuronale a pour conséquence une extraction de l'oxygène et du glucose circulant. La modification en oxygénation va induire une modification du comportement magnétique de l'hémoglobine qui va être mise en évidence en IRM, c'est l'effet BOLD. Figure tirée de [1]

L'IRM fonctionnelle nous permet donc d'observer l'activité neuronale. Cependant cette observation ne se fait pas directement. Ce que nous observons sont ces conséquences sur le taux d'oxygénation sanguin et le débit cérébral. L'activité neuronale est donc "filtrée" par la réponse hémodynamique aussi bien spatialement que temporellement.

3.3 Les propriétés des images d'IRMf

Les images acquises pour l'IRM fonctionnelle sont de 2 types : une image anatomique et une série d'images fonctionnelles. L'image anatomique va servir à la superposition des activations fonctionnelles afin d'obtenir une meilleure précision anatomique sur les régions concernées. En effet, cette image a une résolution de l'ordre du millimètre. Classiquement le voxel a une taille de 1x1x1 mm. Par ailleurs le contraste entre substance grise et substance blanche est excellent (Figure 3.5) permettant une segmentation du cerveau en substance blanche et substance grise. C'est une image qui est relativement peu bruitée.



FIGURE 3.5 – Exemple de coupe d'une image anatomique en écho de gradient.

Les données fonctionnelles sont des données 4D ($3D_{+t}$) composées d'une série d'environ une centaine d'images 3D appelées dynamiques. Chaque dynamique est acquise dans un intervalle de temps TR (le temps de répétition). L'acquisition d'un volume se faisant coupe par coupe, le temps d'acquisition d'une coupe sera TR divisé par le nombre de coupes. Cela implique également que les coupes ne sont pas acquises au même temps.

Le TR va définir la période d'échantillonnage des signaux observés. Il faut donc qu'il ne soit pas trop grand afin d'avoir un bon échantillonnage, mais il n'est pas utile qu'il soit trop petit, la réponse hémodynamique étant composée essentiellement de basses fréquences. Cette résolution temporelle, de l'ordre de la seconde, est bien inférieure à celle de l'EEG et du MEG, mais elle est tout à fait satisfaisante pour l'observation de l'activité neuronale.

La résolution spatiale des données fonctionnelles (Figure 3.6), généralement de quelques millimètres, va principalement dépendre de 2 paramètres : le rapport signal sur bruit et le TR. En effet, plus on souhaite une résolution spatiale importante plus le nombre de protons contenus dans un voxel va être bas et donc le signal également. De plus cela va être demandeur en termes de temps d'acquisition et donc nécessiter un TR plus grand. On fait donc face au problème classique de compromis inhérent à l'IRM. Un autre phénomène dépendant de la résolution spatiale est à prendre en compte : l'effet de volume partiel. En effet, si la résolution diminue, certains voxels vont recouvrir plusieurs types de tissus (Figure 3.7). Le signal correspondant du voxel pourra donc se retrouver composé de signal de substance grise, de substance blanche et de LCR. Ce qui va modifier significativement le signal de la région d'intérêt.

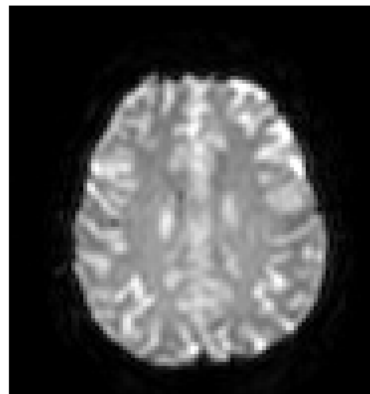


FIGURE 3.6 – Exemple de coupe d'une image fonctionnelle en séquence EPI.

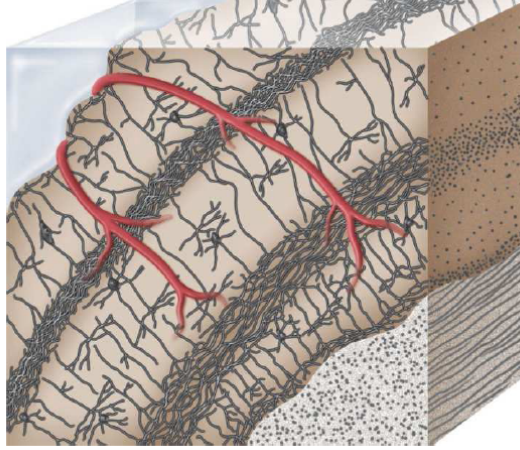


FIGURE 3.7 – Effet de volume partiel. Exemple d’un voxel contenant 50% de matière grise, 25% de matière blanche en bas à droite et 25% de liquide céphalo-rachidien en haut à gauche. [2]

Il est important de noter que l’augmentation du champ B_0 permet de gagner en rapport signal sur bruit pour les séquences fonctionnelles. Ainsi le compromis entre résolution spatiale, résolution temporelle et rapport signal sur bruit est moins contraignant à 3 Tesla qu’à 1,5 Teslas par exemple [41]. Cependant certains artéfacts y sont plus importants.

3.4 Le bruit en IRMf

Le bruit en IRMf est prépondérant. Il peut être défini comme l’ensemble des signaux qui ne sont pas dus à l’activité neuronale. Il est important de connaître les sources de ce bruit et ses conséquences sur le signal afin de pouvoir le corriger et implémenter des méthodes d’analyse en tenant compte. La caractérisation du bruit, ses sources et ses propriétés, est à la base des hypothèses sur lesquelles se fondent bon nombre de méthodologies en IRMf.

Les sources de bruit en IRMf sont nombreuses. Krüger et Glover [42] ont établi un modèle pour le bruit distinguant 2 types de bruit (Equation 3.1) : le bruit de fond de variance σ_0^2 , qui est directement proportionnel au champ principal B_0 , et le bruit physiologique de variance σ_p^2 . Le bruit de fond est lui-même divisé en 2 types de bruit : le bruit thermique σ_T^2 qui est dû à l’agitation thermique des spins et le bruit système σ_S^2 dû aux imperfections de la machine lors de l’acquisition, notamment au shimming (réglage des homogénéités de champ) et aux gradients. Ce bruit de fond peut être observé sur un fantôme (objet inerte dans la machine). Le bruit physiologique σ_p^2 est directement dû à la présence d’un corps humain dans la machine. Il correspond notamment aux activités cardiaques et respiratoires, les mouvements du sujet etc...

$$\sigma^2 = \underbrace{\sigma_T^2 + \sigma_S^2}_{\sigma_0^2} + \sigma_p^2 \quad (3.1)$$

Les différentes sources de bruit ont des propriétés bien différentes. Le bruit thermique est un bruit blanc qui n’est pas structuré spatialement. Il va donc pouvoir être éliminé par un filtrage qui est classiquement réalisé avant l’analyse des données. Cela permet d’augmenter le rapport signal sur bruit en réduisant le bruit thermique mais permet également aux données de vérifier certaines hypothèses statistiques indispensables aux méthodes classiques d’analyse basées sur le modèle linéaire général associé à la théorie des champs gaussiens.

Le bruit système est lui plus structuré spatialement. Il est caractérisé notamment par des dérives basses fréquences ($<0,01$ Hz) qui peuvent être facilement corrigées par filtrage ou être modélisées.

Le bruit physiologique est principalement composé du mouvement du sujet, du bruit cardiaque et du bruit respiratoire. Lorsqu'un sujet va dans l'IRM, il reçoit habituellement la consigne de ne pas bouger. Malgré cela, de faibles mouvements persistent. Si un voxel est l'image d'une région, après un mouvement, il peut se retrouver dans une autre région du cerveau. Cela va induire au sein du voxel une modification de son signal. Ces variations de signaux induites peuvent être corrélées au paradigme, comme c'est souvent le cas pour les tests moteurs. Ces mouvements vont induire des corrélations spatiales et temporelles non désirées.

Le bruit cardiaque est un bruit de fréquence comprise entre 1 et 1,5 Hz (le coeur fait environ 60 à 100 battements par minute). Cette activité cardiaque entraîne nécessairement une augmentation du volume sanguin cérébral, notamment au moment de la systole (moment pendant lequel le coeur se contracte). Ces augmentations de volume vont induire une expansion du cerveau [43]. De plus, le sang arrivant au cerveau est composé de spins non excités. Cela induit un hypersignal localisé surtout au niveau du tronc cérébral [3]. Le bruit cardiaque a des caractéristiques connues : sa fréquence (Figure 3.8) et sa localisation (Figure 3.9).

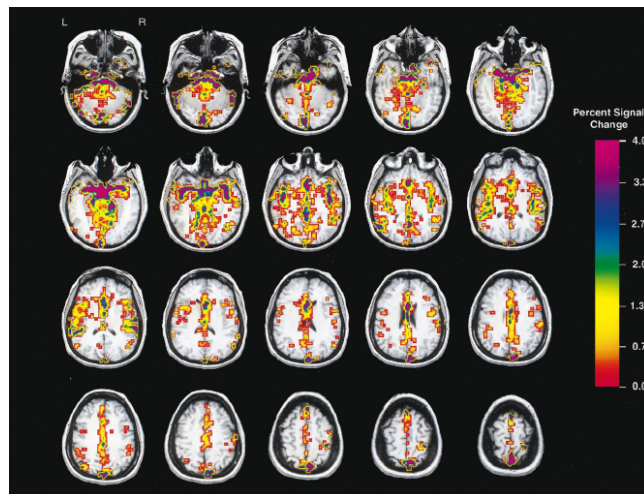


FIGURE 3.8 – Carte de variations de signal dues à l'activité cardiaque tirée de [3]. Celles-ci se concentrent essentiellement au niveau du tronc cérébral.

Le bruit dû à l'activité respiratoire induit un bruit de fréquence comprise entre 0,2 et 0,4 Hz : la respiration se faisant à un rythme de 12 à 20 respirations par minute. La respiration va induire de façon plus ou moins homogène sur l'ensemble du cerveau des mouvements semblables à ceux du sujet, des modifications de susceptibilité magnétique [44] et des variations de l'oxygénation sanguine [45]. Le bruit respiratoire est donc un bruit structuré de localisation prédominante en intra ventriculaire (Figure 3.9).

L'ensemble des fluctuations, cardiaque, respiratoire et autres phénomènes physiologiques, que nous venons de décrire ont été caractérisé en fonction de leurs fréquences (Figure 3.10) et de leur localisation au sein des différents tissus [4]. Cependant il existe de nombreuses autres sources de bruit encore mal caractérisées. L'importance du bruit en IRMf nécessite une analyse statistique des données permettant de mettre en relation activité neuronale et signal.

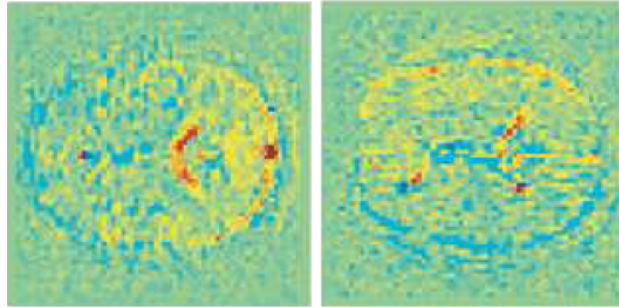


FIGURE 3.9 – Carte de variations de signal dues à l’activité respiratoire tirée de [3]. Celles-ci se répartissent sur l’ensemble du cerveau avec une prédominance au niveau des ventricules latéraux et du sinus veineux.

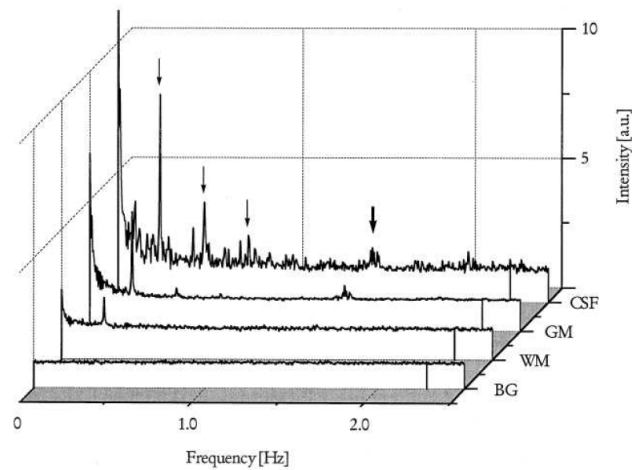


FIGURE 3.10 – Spectre des signaux présents au sein des différents tissus du cerveau : substance grise, substance blanche, liquide céphalo-rachidien et le fond. Certains pics de fréquences sont mis en évidence notamment fréquence cardiaque, fréquence respiratoire. Figure tirée de [4].

L'analyse des images d'IRMf

Sommaire

4.1 Généralités	35
4.2 Les prétraitements	35
4.3 Les méthodes inférentielles	38
4.4 Les méthodes exploratoires	41

L'IRM fonctionnelle fournit un réel apport dans la connaissance que l'on a de l'activité neuronale. Elle permet de localiser l'anatomie fonctionnelle, de déterminer la fonction des différentes régions et de caractériser leurs interactions.

4.1 Généralités

Pour analyser les images, la première approche qui vient à l'esprit est de modéliser l'ensemble des sources générant les images, qu'il s'agisse de signal ou de bruit et d'identifier l'information parmi ces sources. Cependant de nombreux mécanismes à l'origine de la formation du signal d'IRM fonctionnelle restent encore à découvrir. Notre connaissance de l'ensemble de ces phénomènes n'est pour l'instant pas suffisante pour envisager ce genre d'analyse. Compte tenu de la multiplicité des sources et du faible rapport signal sur bruit des images d'IRM fonctionnelle, seules des méthodes statistiques semblent adaptées à l'analyse de ces signaux complexes.

Parmi les méthodes utilisées en IRMf on distingue 2 grandes classes : les méthodes inférentielles cherchent à valider une hypothèse faite sur les données et les méthodes exploratoires qui permettent d'extraire des informations d'intérêt à partir des données.

4.2 Les prétraitements

Avant de procéder à toute analyse, il convient de prétraiter les images fonctionnelles. En effet, elles présentent des artefacts et de nombreuses sources de bruit susceptibles de biaiser leurs analyses.

Un certain nombre d'artefacts sont directement dus aux méthodes d'acquisition et sont inhérents à la technique d'imagerie. L'évolution du matériel et des antennes ont permis de les réduire. Par exemple, les antennes multi-canaux ont permis de d'augmenter le rapport signal sur bruit ; ou encore l'amélioration du shim a réduit les inhomogénéités de champ et donc les distorsions observées sur

les images. Si pour certains artefacts les solutions sont apporter en amont par une amélioration du matériel, pour d'autres les techniques correctives peuvent intervenir après l'acquisition : par des approches de traitement du signal ou de traitement des images. Nous présentons ici ceux que nous avons appliqués et qui sont pour la plupart implémentés dans le logiciel SPM5.

Afin que les données soient utilisables pour des analyses, un certain nombre de prétraitements sont nécessaires. En effet, les analyses ultérieures supposent un certain nombre d'a priori sur les données : chaque voxel ne contient le signal issu que d'une unique région, chaque voxel d'un volume est acquis au même instant et l'ensemble des cerveaux étudiés sont morphologiquement similaires. Les données acquises ne répondent pas à ses critères et doivent donc être traitées dans ce sens.

Parmi les nombreuses sources de bruit, les mouvements du patient lors de l'acquisition ont un impact important sur les signaux obtenus. En effet, un voxel qui correspond à l'acquisition d'une zone fonctionnelle peut correspondre à une autre zone après un mouvement du patient. Ainsi le signal du voxel considéré ne sera pas représentatif d'une seule zone pendant le temps de l'acquisition. Afin de limiter les mouvements, le patient a pour consigne de ne pas bouger durant l'acquisition. Malgré un respect scrupuleux de ces consignes, des mouvements de l'ordre du millimètre restent inévitables. Il est possible de les corriger par un recalage rigide des images. Ce réalignement d'une série d'images fonctionnelles consiste à déterminer la transformation rigide pour chaque image de la série permettant de la superposer à une des images prises comme référence (souvent la première image de la série). On entend par transformation rigide, la composition des 3 translations et des 3 rotations dans l'espace (Figure 4.1) permettant de réduire l'erreur quadratique entre les niveaux de gris des 2 images considérées. Le réalignement permet donc de corriger les erreurs dues au mouvement et de s'assurer que le signal d'un voxel corresponde bien au signal d'une zone particulière du cerveau.

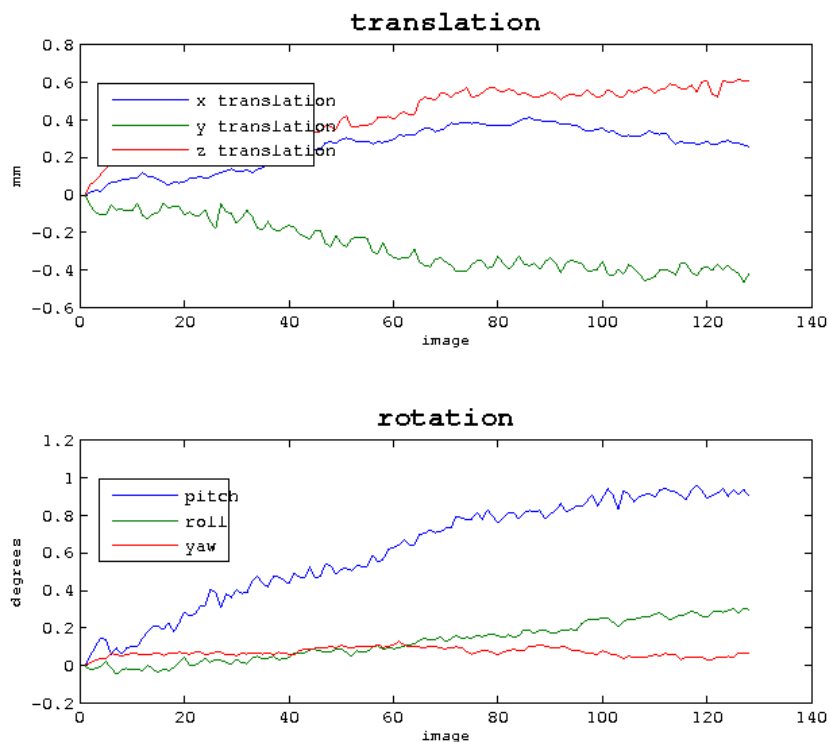


FIGURE 4.1 – Exemple de valeurs de translations et de rotations obtenues pour le réalignement d'une série fonctionnelle de 130 volumes sur le premier grâce au logiciel SPM.

L'acquisition d'un volume en IRMf se fait coupe par coupe sur un espace de temps TR. Si le volume contient N coupes, l'espace de temps séparant l'acquisition de 2 coupes quelconques est compris entre TR/N et $TR - TR/N$. Pour que l'ensemble du volume corresponde à un instant unique,

il faut donc réaliser un recalage temporel appelé Slice Timing. Ce recalage consiste à choisir une coupe de référence, par exemple la première coupe du volume, et à calculer pour chacune des autres coupes le décalage temporel avec la coupe de référence. Ensuite, la transformée de Fourier temporelle des signaux de chaque voxel est estimée. Et le décalage temporel dans cet espace est corrigé par interpolation. La transformée de Fourier inverse est ensuite appliquée afin de repasser dans l'espace d'origine.

Le slice timing permet donc de considérer que l'ensemble des volumes ont été acquis au même instant.

Afin de pouvoir comparer différents cerveaux au sein d'un groupe, il convient de les normaliser. Chaque cerveau étant morphologiquement différent d'un autre, il faut donc les ramener dans un repère spatial commun afin qu'ils soient superposables d'un point de vue anatomique. Cela ne peut être réalisé par simple transformation rigide. La normalisation va donc prendre en compte les translations et les rotations mais aussi les effets de cisaillement et de zoom (Figure 4.2). Après ces transformations, un champ de déformation local est estimé par une combinaison linéaire de fonctions cosinus 3D discrètes (Figure 4.3). L'ensemble des paramètres et le champ de déformation sont estimés en minimisant l'information mutuelle entre les 2 images. Ce critère présente l'intérêt de pouvoir normaliser 2 images de modalités différentes, par exemple normaliser une image fonctionnelle sur une image anatomique.

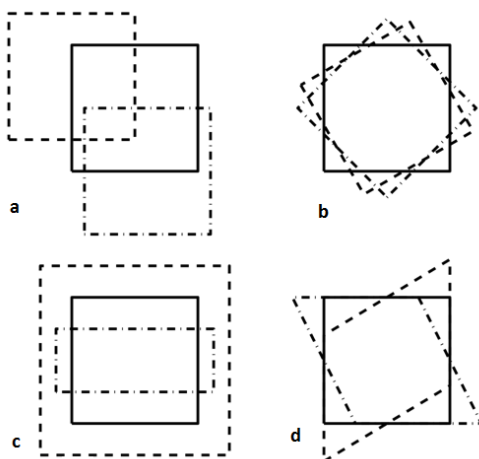


FIGURE 4.2 – Ensemble des mouvements pris en compte pour la normalisation : a-translations, b-rotations, c-zooms, d-cisaillement.

Dans la pratique courante, la normalisation permet de ramener les cerveaux des différents sujets dans un espace normalisé : le MNI (Montreal Neurological Institute). Il est construit sur la base des images de 305 cerveaux de sujets sains. Il sert de repère de référence pour la normalisation et est communément utilisé par les ingénieurs et neuropsychologues en IRMf. La normalisation est une étape cruciale avant toute comparaison de sujets et donc avant toute analyse de groupe.

Afin de débruiter les données, un filtrage temporel peut être réalisé. En effet, les bruits physiologiques ont des fréquences bien déterminées, de l'ordre du Hertz pour les battements cardiaques et 0.2 à 0.3 Hertz pour la fréquence respiratoire. Il est donc possible de filtrer temporellement les différents signaux observés afin d'éliminer les fréquences correspondantes. Cette correction peut cependant dégrader les signaux d'intérêt notamment si le paradigme évolue à des fréquences voisines. Il y a donc un risque de perdre de l'information.

Le filtrage spatial est un traitement classique des images d'IRMf pour deux raisons. La première est que le lissage par une gaussienne permet une augmentation du rapport signal sur bruit en diminuant le bruit blanc présent dans les images. La seconde raison est de faire en sorte que les données

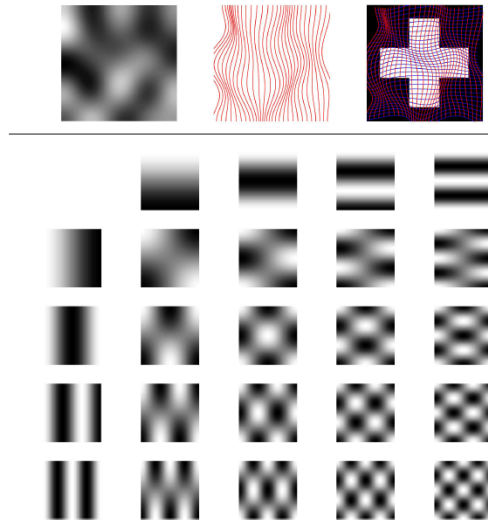


FIGURE 4.3 – La figure du haut est un exemple de champ de déformation 2D appliqué à une image. La figure du bas est un exemple des composantes basses fréquences d’une base de fonctions cosinus 2D discrètes.

fonctionnelles satisfassent à la théorie des champs gaussiens. Cette hypothèse est indispensable lors des analyses classiques faites avec le logiciel SPM. Cette théorie suppose que la distribution spatiale d’une activation a un profil gaussien. Le lissage présente malgré tout un inconvénient. En effet, l’activité neuronale est observée au travers de ses conséquences hémodynamiques qui ont un impact local et diminuent déjà les possibilités de localisation précise en dessous du millimètre. Mais si un lissage spatial est effectué, cela va diminuer d’autant plus la précision de localisation des activations observées. Il y a donc nécessité de trouver un compromis entre l’étalement spatial, l’augmentation du rapport signal sur bruit et la théorie des champs gaussiens.

4.3 Les méthodes inférentielles

La méthode d’analyse la plus couramment utilisée en IRMf est le modèle linéaire généralisé (GLM) [46]. Il est implémenté dans le logiciel SPM qui est considéré comme étant le logiciel de référence dans l’analyse des images d’IRMf. Le schéma général d’une analyse réalisée par SPM présenté Figure 4.4.

Afin de localiser les aires corticales impliquées dans un processus cognitif particulier, les méthodes inférentielles vont s’appuyer sur des informations connues a priori sur les données. Dans le cas du GLM, l’a priori est la chronologie du processus cognitif d’intérêt. En effet, on va demander au sujet de réaliser un processus cognitif avec une chronologie imposée par ce qu’on appelle le paradigme. Il s’agit d’une tâche réalisée par le sujet correspondant à un processus cognitif d’intérêt. Ainsi les aires corticales impliquées vont avoir une activité neuronale dont les variations vont être connues. En sachant que les aires recherchées ont un signal connu, la localisation du signal va permettre de connaître les aires impliquées dans le processus d’intérêt. Ce type de méthode va permettre, à partir d’un modèle bien posé, de répondre statistiquement à des questions simples : le voxel est-il activé par le paradigme ? Est-il plus activé par le paradigme A que le B ? La réponse sera formulée statistiquement en termes de probabilité d’activation. Cela nécessite bien sûr une bonne coopération du sujet, que le modèle soit exact et que la question soit correctement formulée en termes statistiques.

Le principe du GLM est de déterminer la contribution de variables explicatives (appelées régres-

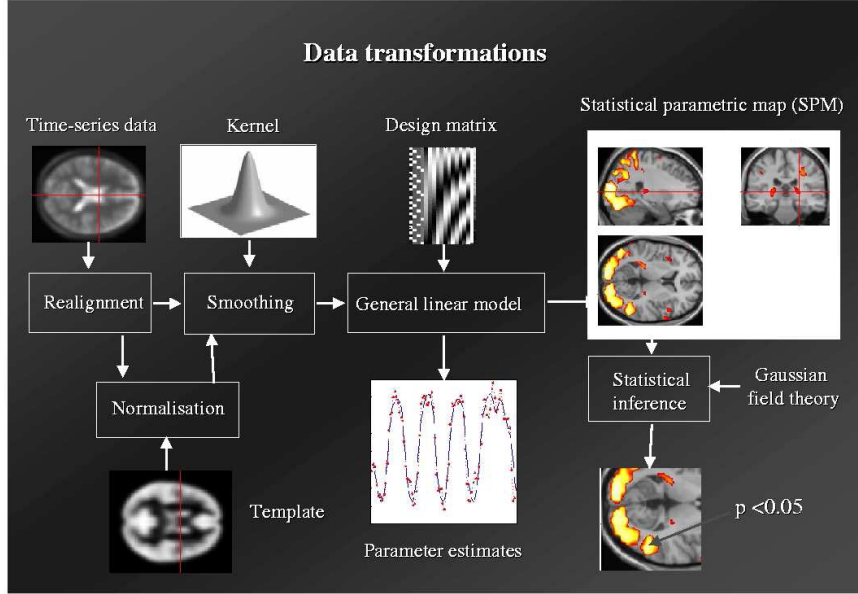


FIGURE 4.4 – Les grandes étapes d’une analyse avec le logiciel SPM permettant l’obtention des cartes d’activation. [5]

seurs) sur des variables observées. Dans le cas de l’IRMf, les variables explicatives sont les signaux correspondant aux paradigmes et les variables expliquées sont les signaux des voxels.

On introduit certaines notations. On appelle \mathbf{X} la matrice de taille $N \times T$ des signaux des N voxels ayant un signal de longueur T . On note $X_v(t)$ le signal du voxel v à l’instant t et \mathbf{Y} la matrice des N_R régresseurs de taille $N_R \times T$. $Y_r(t)$ le signal du paradigme r à l’instant t . Nous illustrons cela par un exemple. Supposons que l’on souhaite déterminer les aires corticales responsables du mouvement de la main droite. On demande au sujet de réaliser le paradigme consistant à bouger la main droite pendant des périodes de 20 secondes alternativement avec des périodes de repos de 40 secondes. On obtient un paradigme en bloc dont le signal correspondant sera une succession de créneaux.

Le modèle va prendre en compte la modification du signal par la réponse hémodynamique. En effet le signal correspondant au paradigme sera convolué à un modèle de réponse hémodynamique impulsionnelle $h(t)$ afin qu’il soit plus proche du type de signal observé. Dans le modèle classique, la réponse hémodynamique est la même quel que soit le voxel considéré, ce qui n’est pas tout à fait le cas en réalité [47]. Par commodité, on notera \mathbf{Z} la matrice des signaux de régresseurs convolués avec la réponse hémodynamique impulsionnelle h (Equation 4.1).

$$\mathbf{Z} = \mathbf{Y} * h \quad (4.1)$$

Le modèle linéaire généralisé décrit les variables observées (les signaux d’IRMf) comme une combinaison linéaire des variables explicatives (les régresseurs) à laquelle s’ajoute une erreur résiduelle qui est la partie des signaux non expliquées (Equation 4.2). Il faut noter que parmi les régresseurs, il y a ceux qui sont en rapport avec le paradigme effectué mais que d’autres peuvent s’y ajouter pour modéliser d’autres phénomènes comme les mouvements par exemple.

$$X_v(t) = c(v) + \sum_{r=1}^R \beta_r(v) \cdot Y_r(t) * h(t) + \epsilon_v(t) \quad (4.2)$$

$c(v)$ est une constante qui n’a pas d’intérêt compte tenu du fait que l’on ne s’intéresse qu’aux variations de signal, $\beta_r(v)$ est l’amplitude de réponse du voxel v au régresseur r [Figure 4.5] et $\epsilon_v(t)$

est l'erreur résiduelle supposée suivre une loi normale $N(0, \sigma_\epsilon^2)$. Pour la suite, nous supposons que les signaux sont de moyenne nulle et donc que c vaut 0.

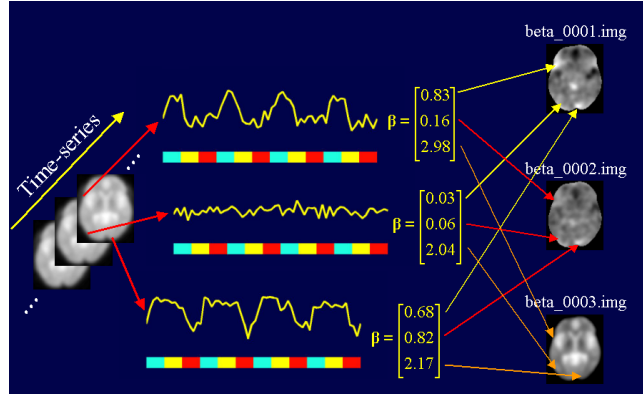


FIGURE 4.5 – Exemple de paramètres $\beta_r(v)$ pour 3 régresseurs à 3 localisations différentes.

L'estimation des valeurs des différents paramètres $\beta_r(v)$ est obtenue par la méthode des moindres carrés dont la solution est donnée par l'équation 4.3. Il s'agit de trouver la valeur de $\beta_r(v)$ qui minimise la différence entre les mesures de $X_v(t)$ et la série temporelle $\hat{X}_r(t) = \hat{\beta}_r(v) \cdot Y_r(t)$ prédite par le modèle.

$$\hat{\beta}(v) = (\mathbf{Y}^T \cdot \mathbf{Y})^{-1} \cdot \mathbf{Y}^T \cdot \mathbf{X}_v \quad (4.3)$$

avec comme matrice de covariance de $\hat{\beta}(v)$:

$$Var(\hat{\beta}(v)) = \sigma^2 \cdot (\mathbf{Y}^T \cdot \mathbf{Y})^{-1} \cdot \mathbf{Y}^T \cdot \mathbf{X}_v \quad (4.4)$$

où σ^2 est la variance résiduelle.

Le GLM suppose que 2 conditions soient remplies pour être applicable. Il faut que le nombre de variables explicatives soit inférieur au nombre de variables observées, ce qui est toujours le cas en IRMf. Et pour que l'estimation des paramètres $\beta_r(v)$ soit obtenue par la méthodes des moindres carrés, il faut que $(\mathbf{Z}^T \cdot \mathbf{Z})$ soit inversible, ce qui nécessite que \mathbf{Z} soit de rang maximal. Cela implique donc que les régresseurs formant la matrice \mathbf{Z} soient linéairement indépendants les uns des autres. Si cette hypothèse n'est pas vérifiée, il existe alors une infinité de solutions à l'équation (4.3). Cela doit être pris en compte lors de la définition du paradigme.

Les cartes paramétriques d'activation sont des cartographies 3D pour lesquelles chaque voxel correspond à une valeur d'un test statistique répondant à une hypothèse H_0 . Nous ne développerons ici que les tests univariés qui considèrent chaque voxel indépendamment des autres voxels en négligeant les interactions locales. Il s'agit donc de déterminer si la valeur $\beta_r(v)$ est significativement différente de 0. Pour cela, on va seuiller la matrice des valeurs de $\beta_r(v)$. Les voxels dont les valeurs sont supérieures au seuil déterminé statistiquement vont être considérés comme appartenant aux régions cérébrales impliquées dans le paradigme r . Par exemple, si on veut tester la contribution du paradigme r sur le voxel v , on déterminera si $\beta_r(v)$ est significativement différent de 0. L'hypothèse nulle est alors $H_0 : \beta_r(v) = 0$. Les voxels ne vérifiant pas l'hypothèse nulle seront donc considérés comme activés.

Supposons que l'on veuille tester le paradigme r' . On définit alors un contraste C tel que :

$C(i) = 0$ pour tout $i=[1...N_R]$ et $i \neq r'$ et $C(r') = 1$ pour $i=r'$.

On construit donc la variable t_{df} défini par 4.5 :

$$t_{df} = \frac{C^T \cdot \hat{\beta}(v)}{\sqrt{var[C^T \cdot \hat{\beta}(v)]}} \quad (4.5)$$

Sous l'hypothèse que les erreurs résiduelles soient gaussiennes de moyenne nulle et de variance σ^2 , la variable t_{df} ainsi définie suit une loi de Student de degré de liberté df . On peut donc calculer la probabilité que H_0 soit vraie et la rejeter avec un risque α défini. Classiquement α est choisi égal à 0,001 correspondant au choix d'un risque de 0,1% de dire qu'un voxel est activé alors qu'il ne l'est pas.

Les cartes paramétriques d'activation (Figure 4.6) sont des cartographies statistiques à interpréter en fonction du contraste utilisé pour les obtenir c'est à dire des régresseurs comparés et du choix de α .

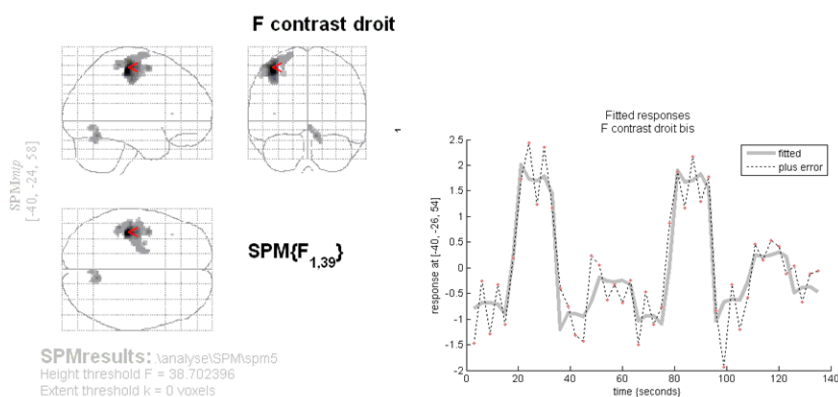


FIGURE 4.6 – Exemple de carte paramétrique obtenue avec SPM et le signal correspondant associé à son paradigme moteur de la main droite.

4.4 Les méthodes exploratoires

Si les méthodes inférentielles permettent de répondre à une question posée de façon précise à partir d'un modèle prédéfini, elles ne peuvent en revanche pas permettre d'extraire des données une information dont on n'aurait pas la connaissance a priori. Pour répondre à cette problématique un certain nombre de méthodes ont été utilisées en IRM fonctionnelle, ce sont les méthodes exploratoires. Elles ont pour principe commun de déterminer des modèles à partir des données. Elles sont multivariées en ce sens qu'elles considèrent l'ensemble des voxels et non chaque voxel pris individuellement.

Parmi ces méthodes nous présenterons les plus classiquement utilisées. Certaines d'entre elles consistent à décomposer les données en un certain nombre de composantes générées par les données comme pour l'analyse en composantes principales et l'analyse en composantes indépendantes. D'autres méthodes consistent à regrouper les données en groupes homogènes, ce sont les méthodes de clustering.

4.4.1 L'analyse en composantes principales

L'analyse en composantes principales, comme l'analyse en composantes indépendantes, suppose que le modèle généré à partir des données soit de dimension inférieure à celle de l'espace des données. Le principe commun de ces 2 méthodes est de déterminer une base de vecteur sur laquelle les données vont pouvoir être décomposées. Elles sont principalement utilisées pour réduire la dimension de l'espace des données et obtenir un certain nombre de composantes caractéristiques.

Dans le cas de l'analyse en composantes principales il s'agit de déterminer une base de vecteurs orthogonaux (ou composantes principales) entre eux permettant de maximiser l'inertie projetée des

données dans le nouvel espace (Figure 4.7). Friston interprète les résultats de l'analyse en composantes principales en terme de connectivité fonctionnelle définie mathématiquement par la corrélation temporelle entre différentes aires corticales [5].

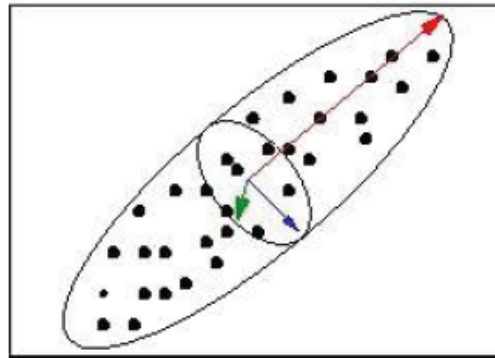


FIGURE 4.7 – Exemple d'ACP pour des données 3D. Chaque composante est orthogonale aux autres maximise la variance dans le sous espace qu'elle caractérise.

Les composantes principales correspondent aux vecteurs propres de la matrice de covariance des données normalisées. Les différentes valeurs propres et leurs vecteurs propres sont obtenus par SVD (Single Value Decomposition) de la matrice des données 4.6, 4.7. La valeur propre est, dans ce cas, représentative de la variance expliquée par la composante qui lui est associée.

$$[U, \Sigma, V] = SVD(X) \quad (4.6)$$

$$X = U.\Sigma.V^T \quad (4.7)$$

X est la matrice de taille N x T des signaux des N voxels ayant un signal de longueur T, V la matrice de taille T x T des composantes principales formant un ensemble de signaux, U la matrice orthogonale de taille N x N correspondant à un ensemble d'images des sous espace propres des différentes composantes principales (Figure 4.8) et Σ la matrice des valeurs propres déterminant la proportion de variance expliquée par les différentes composantes. Par convention, les composantes principales sont triées par ordre décroissant de valeur et donc de variance expliquée. La réduction de l'espace est obtenue en ne conservant que l'ensemble des composantes expliquant un pourcentage donné de variance totale.

Cette méthode comporte cependant des inconvénients. Elle présuppose que les données de départ soient normalisées, ce qui peut être fait, et qu'elles soient indépendantes, ce qui n'est pas le cas en IRMf. De plus la méthode est relativement sensible au bruit. Ainsi le paradigme peut n'expliquer qu'une faible proportion de variance et la composante lui correspondant sera donc de rang faible. D'autre part, si une source de bruit de variance importante comme le mouvement est corrélée au paradigme, celui-ci ne sera pas isolé de façon optimale car il sera pour partie intégré dans la composante du bruit. Ceci est principalement dû à la contrainte de normalisation. Cette hypothèse de normalisation, mathématiquement simple à comprendre, est cependant difficile d'interprétation.

Du fait de ses limitations méthodologiques, l'ACP est principalement utilisée en IRMf afin de réduire les données avant leur analyse.

4.4.2 L'analyse en composantes indépendantes

L'analyse en composantes indépendantes est une généralisation de l'analyse en composantes principales [48]. Il s'agit de décomposer les données sur une base de vecteurs qui soient statistiquement les

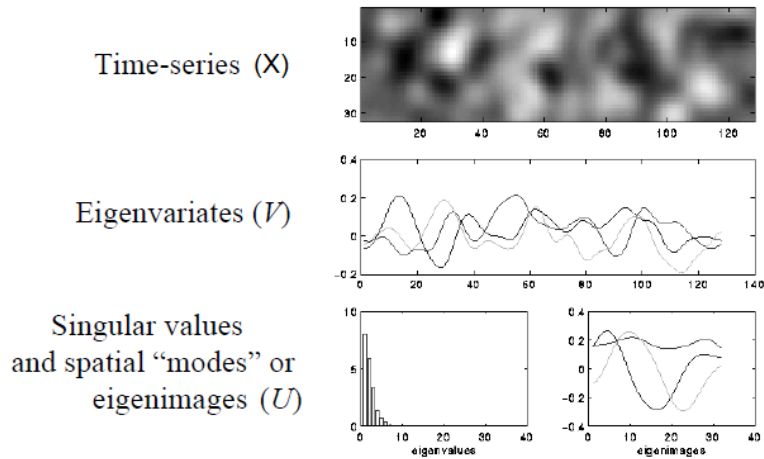


FIGURE 4.8 – Exemple de décomposition en valeurs singulières. X est la matrice des signaux à décomposer, V correspond aux composantes retrouvées associées à leur valeur singulière de valeur décroissante [5].

plus indépendants possibles les uns des autres (Figure 4.9). La première utilisation de cette méthode était la séparation aveugle de source [49]. L'indépendance peut être obtenue dans le domaine spatial ou dans le domaine temporel. Du fait de la dimension spatiale des données bien plus importante que la dimension temporelle, l'analyse en composantes indépendantes se fait plus généralement dans le domaine spatial car l'estimation d'indépendance est plus robuste [50].

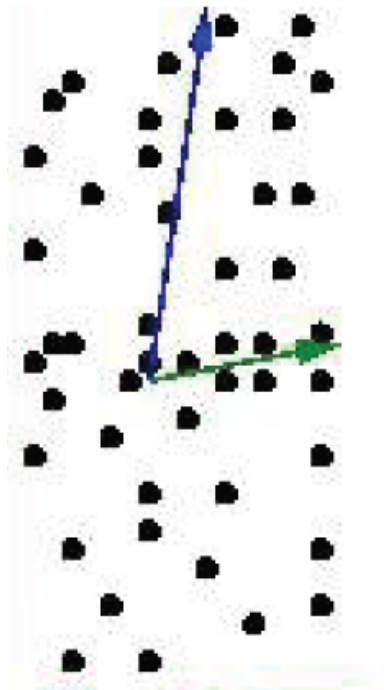


FIGURE 4.9 – Exemple d'ACI pour des données 2D.

Supposons que l'on cherche à estimer les composantes indépendantes spatialement $C_{k=1...K}$ de la matrice X avec $K < N$, on a alors :

$$X^T = M.C + E \quad (4.8)$$

La matrice X s'exprime donc comme une combinaison linéaire de la matrice de taille K x N des composantes indépendantes avec M la matrice de taille T x K dite de "mélange" à laquelle est associée une matrice d'erreur E de taille T x N. Le problème consiste donc à résoudre le système suivant 4.9 :

$$S = M^{-1} \cdot (X - E)^T \quad (4.9)$$

avec M^{-1} la matrice inverse de M.

L'algorithme de résolution du système dépend principalement de la définition du critère d'indépendance duquel va dériver la méthode. Cependant comme pour l'ACP, elle nécessite que le nombre final de composantes soit spécifié.

Un nombre trop petit de composantes peut induire une perte d'information ou un mélange de plusieurs effets. A l'inverse un trop grand nombre de composantes peut induire une distribution d'un effet sur plusieurs composantes [51]. L'ACI est la méthode exploratoire la plus répandue en IRMf [52], [50], [53], [54]. Elle est notamment utilisée pour débruiter les données d'IRMf [16] par l'élimination de certaines composantes de bruit.

4.4.3 le clustering

Le principe général du clustering consiste à regrouper les données en différentes classes. Chaque classe est homogène par rapport à un critère pré établi. Ce type de méthode est largement utilisé en IRMf [55] : k-moyennes, les moyennes floues, clustering hiérarchique.

Conclusion

L'étude du cerveau a connu un essor important depuis l'avènement des techniques d'imagerie cérébrale. L'IRM fonctionnelle permet l'étude *in vivo* de manière indirecte de l'activité cérébrale. Il est désormais admis que les processus cognitifs émanent de réseaux caractérisés par un ensemble de régions réparties sur l'ensemble du cortex interagissant les unes avec les autres [10]. Cependant il n'est toujours simple d'individualiser ces régions de façon certaine. Les facteurs limitant sont la grande variabilité anatomique entre les individus et le bruit plus ou moins structuré présent de façon importante en IRMf. Idéalement, une méthode d'analyse des données d'IRM fonctionnelle devrait pouvoir caractériser l'ensemble de l'information fonctionnelle présente dans un jeu de données et ainsi mettre en avant les processus cognitifs mis en jeu lors de son acquisition. Cela suppose l'identification des différentes régions corticales, la mise en évidence de leurs relations et leur mise en correspondance des différents réseaux avec un processus cognitif.

Pour prendre en compte ces contraintes, l'analyse des données d'IRMf se fait par des méthodes statistiques. La distinction entre bruit et information d'intérêt (l'activité neuronale) étant très délicate, les méthodes inférentielles, représentées majoritairement par le GLM, se basent sur l'idée de contraindre l'information d'intérêt afin de lui imposer une caractéristique connue facilement exploitable pour sa localisation au sein du cortex. Il s'agit d'une méthodologie puissante et permettant de répondre de façon précise à une question posée : quelles sont les aires corticales impliquées dans le processus cognitif qui m'intéresse ? Cependant, elle limite l'analyse des données à une infime partie de l'information fonctionnelle contenue dans un jeu de données fonctionnelles.

Les méthodes exploratoires cherchent à expliquer l'ensemble de l'information contenue dans les données sans connaissance *a priori* sur les données étudiées. Les méthodes actuelles basées essentiellement sur des modèles de décomposition répondent à cet objectif. Cependant, le critère statistique utilisé est difficilement interprétable en termes de séparation de processus cognitif rendant l'interprétation des résultats délicate. En effet, la base de décomposition ne correspond par forcément à une base de processus indépendants et certaines composantes sont essentiellement du bruit. Si l'interprétation des résultats des méthodes inférentielles est relativement aisée, ce n'est pas le cas des méthodes exploratoires.

Nous pensons que l'analyse de l'ensemble de l'information présente dans les données d'IRMf doit se réaliser en différentes étapes. La détermination de l'ensemble des régions compactes spatialement et homogènes fonctionnellement présentes dans les données. Les méthodes de clustering semblent donc les plus adaptées pour répondre à cette problématique car elles permettent un regroupement d'individus similaires en différents groupe en se basant sur un critère de similarité choisi. La seconde étape doit permettre de caractériser les interactions entre ces différentes régions afin d'extraire des réseaux cohérents. Cela doit pouvoir être fait sur un groupe de sujets afin d'obtenir des réseaux si-

gnificativement cohérents. La dernière étape consiste à mettre en lien ces réseaux avec des processus cognitifs. Cela peut être fait de 2 manières : soit par l'utilisation de processus cognitifs imposés lors de l'acquisition, soit par un expert qui par ses connaissances peut associer certains réseaux avec les données de la littérature. C'est ainsi que se décline ce travail de thèse dont l'objectif est la détermination et la caractérisation des réseaux communs à un groupe de sujets.

Troisième partie

Clustering

Le clustering recouvre un large champ de méthode dont le but est de faire émerger des structures regroupant plusieurs individus. Il s'agit donc de regrouper les individus sur un critère de similarité afin d'obtenir un partitionnement des données initiales. Le terme de clustering est souvent confondu avec le terme de classification qui correspond à l'affectation d'un individu dans une classe préexistante. Les méthodes exploratoires en IRMf s'appuient de plus en plus sur ce type de méthodes pour réaliser, par exemple, un regroupement de voxels en région ou pour regrouper des cartographies similaires. Nous présentons en première partie le clustering de façon générale puis son application dans le domaine de l'IRMf. Nous introduisons ensuite en troisième partie la notion de connectivité comme information fonctionnelle sur laquelle nous basons notre algorithme de clustering présenté en quatrième partie. Enfin nous présenterons l'évaluation de notre méthode.

le clustering

Sommaire

6.1 Les méthodes non hiérarchiques	49
6.2 Les méthodes hiérarchiques	50

Le but des méthodes de clustering est de former des groupes homogènes au sein d'un ensemble d'individus afin d'en extraire des caractéristiques importantes ou un modèle [56]. Il s'agit donc de regrouper les individus similaires tout en séparant les individus dissemblables. Dans ce chapitre nous passons en revue les méthodes de classification couramment utilisées. On peut distinguer deux types de méthodes : les méthodes non hiérarchiques et les méthodes hiérarchiques.

6.1 Les méthodes non hiérarchiques

Ces méthodes permettent de déterminer une partition des données en un nombre prédéfini de groupes homogènes par rapport à un critère de similarité.

Soit N individus caractérisés par une variable x_n de longueur P regroupés en matrice X de taille N par P . L'objectif est de classer ces N individus en K classes homogènes chacune caractérisée par un prototype qui peut être par exemple le barycentre de la classe. Il s'agit d'obtenir des groupes d'individus avec une grande similarité intra groupes et une grande dissimilarité inter groupes. Cette similarité s'exprime comme une fonction des distances des individus aux différents prototypes caractérisant chaque classe. Classiquement, lorsque la distance euclidienne est prise comme mesure de similarité, la fonction à minimiser est la somme des variances intra-classe. Il existe 2 grands types de classification se basant sur ce principe : la méthode des centres mobiles et la méthode des moyennes floues.

6.1.1 La méthode des centres mobiles

Il s'agit d'une méthode affectant chaque individu à une unique classe. Chaque classe c_k , avec $k \in [1..K]$, est caractérisée par son prototype $p(k)$. La fonction (Equation 6.1) à minimiser est donc :

$$J = \sum_{k=1}^K \sum_{n \in c_k} d^2(x_n, p(k)) \quad (6.1)$$

La fonction J n'est autre que la somme des inerties intra-classes si $p(k)$ est le barycentre de la classe k .

L'algorithme est initialisé en construisant K classes d'individus de manière aléatoire [57]. De façon itérative, chaque individu est attribué à la classe dont le barycentre lui est le plus proche. Puis les prototypes sont ré-estimés, et ainsi de suite jusqu'à atteindre une certaine stabilité des classes. Les classes ainsi obtenues minimisent donc l'inertie intra-classes et sont distinctes entre elles.

Il existe également la méthode des nuées dynamiques qui est une généralisation de la méthode des centres mobiles [58]. Au lieu de considérer un unique barycentre comme prototype d'une classe, on considère un ensemble de plusieurs points représentatifs.

Bien que nous illustrions cette méthode par un exemple se basant sur la minimisation de l'inertie comme cela est généralement le cas, d'autres fonctions de similarité peuvent être utilisées. Le choix de celle-ci va avoir un impact important sur la forme et la taille des classes obtenues. Ce type d'algorithme suppose également un nombre de classes défini *a priori*. La détermination du nombre optimal de classes se fait à partir de considérations théoriques ou pratiques en comparant les partitions obtenues pour différents nombres de classes, par exemple.

Il faut noter que la méthode des centres mobiles est sensible au bruit et à la présence de minima locaux. Le résultat obtenu est fortement dépendant de l'initialisation qui est le plus souvent aléatoire. De plus, cette approche suppose une limite bien définie entre les classes ce qui n'est pas forcément en accord avec la réalité des données. Pour pallier ce dernier défaut, on peut utiliser la méthode des moyennes floues.

6.1.2 La méthode des moyennes floues

La méthode des moyennes floues [59], [60] part du principe qu'un individu n'appartient pas à une unique classe mais qu'il a un degré d'appartenance différent pour chaque classe. A titre d'exemple, la fonction J à minimiser peut avoir une forme du type :

$$J = \sum_{k=1}^K \sum_{n \in c_k} u_{k,n} \cdot d^2(x_n, p(k)) \quad (6.2)$$

où $u_{k,n}$ est le degré d'appartenance de l'individu n pour la classe k .

Cette méthode, bien que plus coûteuse en temps de calcul, présente l'avantage d'être moins sensible aux minima locaux.

6.2 Les méthodes hiérarchiques

Le principe général des méthodes hiérarchiques est de fusionner, (respectivement séparer) itérativement les individus ou classes d'individus les plus similaires (respectivement dissemblables). Dans le cas de méthodes dites ascendantes, une fusion est réalisée à chaque itération jusqu'à ce qu'il n'y ait qu'une seule classe. Dans le cas des méthodes descendantes l'ensemble des individus est divisé de manière progressive jusqu'à former autant de classes que d'individus. Les méthodes descendantes sont plus complexes à mettre en oeuvre et sont donc moins souvent utilisées. Nous n'exposerons ici que les méthodes ascendantes.

A l'initialisation, chaque cluster est représenté par un individu. A chaque itération, on fusionne les 2 classes les plus proches en se basant sur une fonction de similarité. On ré-estime la matrice de similarité pour l'ensemble des classes obtenues et ainsi de suite jusqu'à la fusion des 2 derniers éléments. Ces différentes fusions sont souvent représentées sous forme d'un arbre binaire, le dendrogramme (Figure 6.1). Il schématise la hiérarchie des différentes fusions en fonction de la similarité entre les classes.

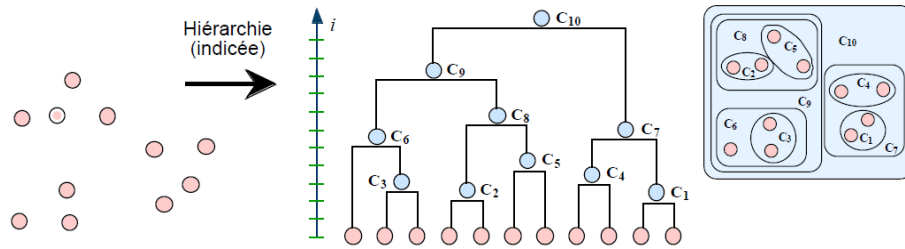


FIGURE 6.1 – Exemple de Dendrogramme tiré de [6]. En fonction du seuil de similarité entre les clusters, on obtient des classes plus ou moins grandes et plus ou moins similaires.

Le point central de ce type de méthode réside dans la définition de la mesure de similarité. Elle prend en considération la métrique utilisée entre les individus. Il existe différentes mesures de similarité entre deux classes A et B classiquement utilisées, elles se basent sur la distance d entre individus :

- Le saut minimal, ou single linkage, correspond à la distance minimale entre individus de 2 classes différentes (Equation 6.3). Cette mesure de similarité est très sensible au bruit et a tendance à produire des classes dominantes par effet de chaînage. En effet une classe de grande taille a plus de chance d’être proche d’une autre qu’une classe de petite taille.

$$\delta(A, B) = \inf [d(X_i, X_j), \text{avec } X_i \in A \text{ et } X_j \in B] \quad (6.3)$$

- Le saut maximal, ou complete linkage, correspond à la distance maximale entre individus de 2 classes différentes (Equation 6.4). Cette mesure de similarité a tendance à produire des classes très spécifiques, c’est à dire à ne regrouper que les classes très proches. Elle est également très sensible au bruit.

$$\delta(A, B) = \sup [d(X_i, X_j), \text{avec } X_i \in A \text{ et } X_j \in B] \quad (6.4)$$

- Le saut moyen correspond à la distance moyenne entre tous les individus de 2 classes différentes (Equation 6.5). Cette mesure de similarité a tendance à créer des classes de tailles plus homogènes.

$$\delta(A, B) = \frac{1}{n_A \cdot n_B} \sum_{X_i \in A, X_j \in B} d(X_i, X_j) \quad (6.5)$$

- La distance de Ward correspond à l’inertie entre 2 classes différentes (Equation 6.6). Cette mesure de similarité consiste à diminuer de façon itérative l’inertie du nuage de points constitué par l’ensemble des individus.

$$\delta(A, B) = \frac{n_A \cdot n_B}{n_A + n_B} d^2(g_A, g_B) \quad (6.6)$$

avec g_A est le barycentre de A et g_B est le barycentre de B

Les méthodes hiérarchiques permettent une détermination *a posteriori* du nombre final de classes en fixant un seuil ou en ne considérant que certaines branches de l’arbre selon le souhait de l’utilisateur. Elles sont de plus en plus sensibles aux minima locaux que l’approche des centres mobiles et ne nécessitent pas d’initialisation.

Les méthodes hiérarchiques sont cependant coûteuses en temps de calcul. Une stratégie d'optimisation est de ne considérer que les fusions entre voisins, limitant ainsi le nombre de calculs de distances entre individus. Cela impose une contrainte spatiale à la formation de la classification qui peut être souhaitée par l'utilisateur.

Examinons les spécificités des approches utilisées en IRMf.

Le clustering en IRMf

Sommaire

7.1 Le clustering anatomique	53
7.2 Le clustering fonctionnel	54
7.3 Le clustering anatomo-fonctionnel	55
7.4 Limitations des approches existantes	55

Le cerveau peut être considéré comme un ensemble de réseaux distincts, regroupant chacun un ensemble de régions disjointes de la substance grise liées entre elle par une même activité neuronale. Lors de l’acquisition d’images d’IRM fonctionnelle, les voxels imposent alors la résolution spatiale à l’activité neuronale que nous observons. Les méthodes de clustering ont trouvé en IRMf un champ d’application dont le but est de mettre en évidence les structures anatomo-fonctionnelles du cerveau. Leur utilisation permet de regrouper les voxels en régions compactes spatialement ou en un ensemble fonctionnellement cohérent ou les deux.

7.1 Le clustering anatomique

Initialement les méthodes de clustering ont été utilisées en IRMf pour agréger les voxels en régions anatomiquement cohérentes (Figure 7.1). Ces différentes méthodes s’appuient sur différentes structures anatomiques pour délimiter les régions : [61] utilise l’information de la substance blanche partant du principe qu’une région peut être différenciée des autres par ses connections anatomiques. D’autres utilisent l’information donnée par les sulci [62] et [63]. D’autres auteurs ont partitionné le cerveau en se basant sur un atlas de référence, le MNI [64] ou sur un ensemble de données manuellement labellisé [65].

Comme pour toute méthode de clustering, la métrique tient une place prépondérante dans la définition des groupes que l’on cherche à obtenir. Compte tenu de la nature convoluée de la surface corticale, il paraît plus licite d’utiliser une distance géodésique qu’une simple distance euclidienne [66].

Les parcellisations obtenues par ces méthodes anatomiques permettent effectivement de séparer différentes régions du cerveau. Cependant le lien direct entre structure anatomique et structure fonctionnelle reste très controversé [21]. Pour certains, la formation des sillons serait plus due à des contraintes mécaniques qu’à l’émergence d’une organisation fonctionnelle. Il faut également noter que ces méthodes sont appliquées sur les images anatomiques, or la correspondance avec les images fonctionnelles n’est pas toujours évidente, notamment car ces dernières présentent des artefacts de

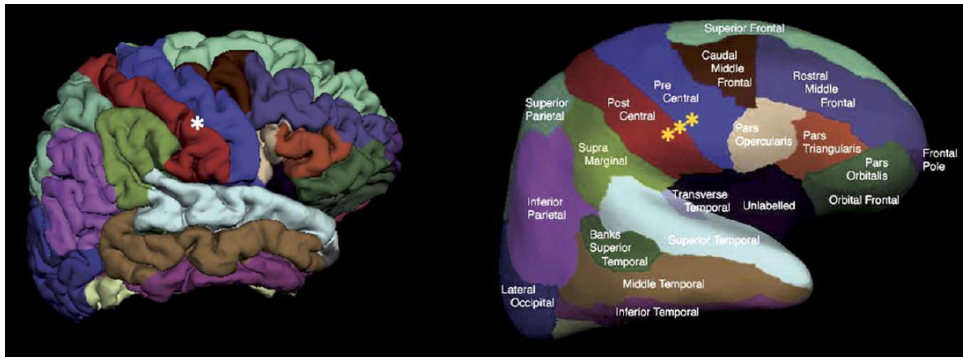


FIGURE 7.1 – Exemple de clustering anatomique, tiré de [7].

distorsions. De plus la grande variabilité inter individuelle de ces sillons (Figure 7.2) rend les comparaisons difficiles. Il apparaît que la définition de régions du cerveau ne puisse pas être simplement basée sur des informations anatomiques.

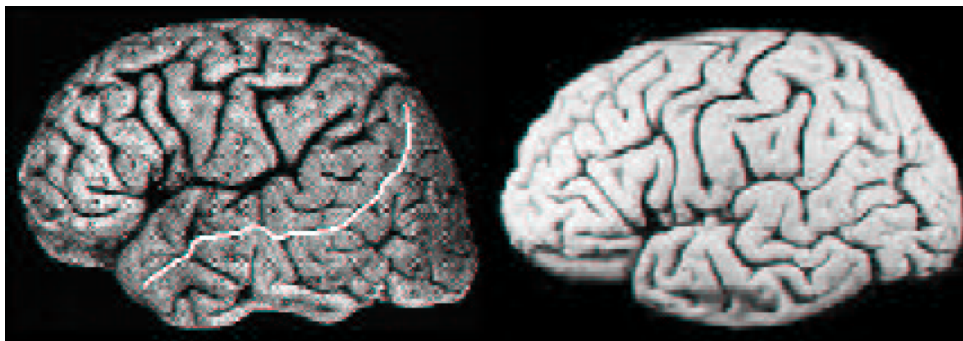


FIGURE 7.2 – Variabilité interindividuelle des sillons corticaux, tiré de [8].

7.2 Le clustering fonctionnel

De par la nature fonctionnelle des images d'IRMf, les méthodes de clustering fonctionnel ont été largement utilisées. Ces méthodes viennent souvent en complément des analyses classiques basées sur le modèle linéaire généralisé. Par exemple, Simon et al [9] utilisent les cartes d'activation de 8 protocoles différents et classent les voxels en fonction de ces paramètres par la méthode des k-moyennes (Figure 7.3). Les groupes obtenus correspondent donc à des ensembles de voxels homogènes du point de vue de leurs profils de réponses aux 6 stimuli. La métrique fonctionnelle, lorsqu'elle se base sur les cartes d'activations, présente l'avantage de s'affranchir du bruit mais elle tient seulement compte de l'activité neuronale qui est en lien avec les paradigmes utilisés. La caractérisation des régions va donc être intimement liée au bon choix des paradigmes. De plus si une région n'est impliquée dans aucun des paradigmes elle ne sera pas fonctionnellement caractérisée. Le clustering obtenu n'est donc pas biaisé par le bruit, prépondérant en IRMf, mais ne permet pas de parcelliser l'ensemble du cerveau.

D'autres méthodes [67], [68], non supervisées, cherchent à s'affranchir des cartes paramétrées. Elles utilisent majoritairement une distance basée sur la corrélation entre les régions. Les groupes obtenus permettent donc de classer l'ensemble des voxels du cerveau. Cependant peu de ces méthodes prennent en compte la corrélation spatiale due au bruit qui peut significativement modifier la classification [69].

D'autres méthodes utilisent la distance euclidienne entre signaux dans l'espace fonctionnel, ce qui est équivalent à la corrélation. En effet pour des signaux centrés et réduits il existe une relation simple

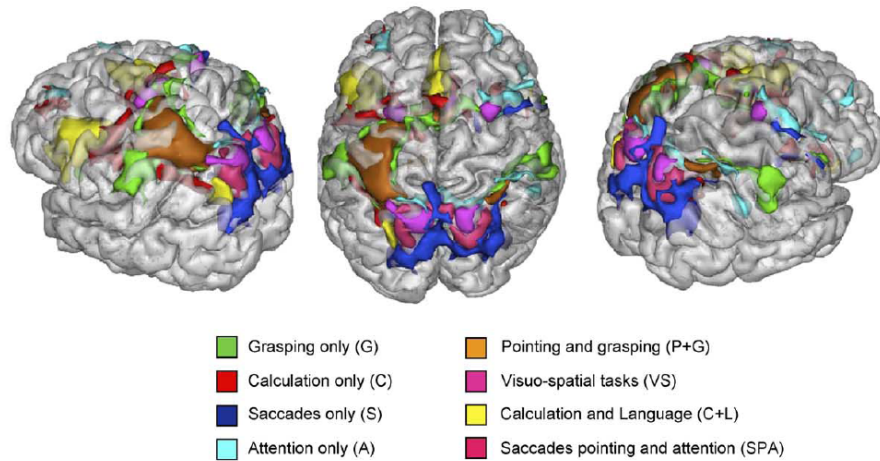


FIGURE 7.3 – Le clustering fonctionnel permet un regroupement des voxels ayant un signal similaire. L'exemple, tiré de [9], met en évidence 8 réseaux différents correspondant à 8 paradigmes différents.

entre ces 2 mesures de similarité :

$$dist(y_i, y_j)^2 = 2(1 - cor^2(y_i, y_j)) \quad (7.1)$$

Une grande partie des méthodes de classification connues ont été appliqués aux données d'IRMf notamment pour les clustering fonctionnels. Une comparaison de ces méthodes et de leur résultats est fournie par [55] et [70].

Les méthodes de clustering fonctionnel en IRMf permettent donc d'obtenir des réseaux fonctionnels. Cependant, soit les métriques fonctionnelles classiquement utilisées ne permettent pas de caractériser l'ensemble du cerveau, soit elles sont biaisées par la corrélation spatiale du bruit. De plus il paraît important de ne pas négliger l'information spatiale des données, car elle permet la comparaison des réseaux entre sujets.

7.3 Le clustering anatomo-fonctionnel

Le clustering anatomo-fonctionnel se base sur une métrique prenant en compte à la fois la dimension anatomique et la dimension fonctionnelle des données d'IRMf, ce que ne font pas les clustering anatomiques ou fonctionnels. Peu de méthodes prennent en compte ces 2 dimensions. Alexiuk et al [71] réalisent un clustering anatomo fonctionnel en considérant une métrique à 2 dimensions, spatiale et fonctionnelle. Mais elle nécessite la spécification d'une pondération entre les 2 dimensions, dont le choix est souvent arbitraire.

Flandin et al [66] présentent une méthode basée sur les k-moyennes utilisant une métrique spatiale géodésique qui peut être pondérées par une information fonctionnelle. Cela ne nécessite pas de spécifier un paramètre arbitrairement choisi comme c'est le cas pour [71]. Cette méthode a été reprise [72] avec une métrique fonctionnelle basée sur les cartes paramétrées de SPM.

7.4 Limitations des approches existantes

Les méthodes de clustering trouvent dans l'IRMf un large champ d'application. Un point commun à l'ensemble de ces méthodes est la définition d'une métrique de similarité, qui va définir le type de regroupement qui va être réalisé. La dimension fonctionnelle des données d'IRMf est cependant

difficile à prendre en compte. En effet, il existe un compromis entre prise en compte du bruit avec la corrélation spatiale qu'il induit et la caractérisation de l'ensemble des voxels des images. Peu de méthodes sont vraiment non supervisées, elles supposent souvent la connaissance des cartes paramétriques ou d'une pondération entre les dimensions fonctionnelles et anatomiques.

Il paraît cependant nécessaire de prendre en considération les deux dimensions des images d'IRMf. En effet, on ne peut comparer les régions de deux sujets sans tenir compte à la fois de sa localisation spatiale et de son activité neuronale, soit par son signal soit par le lien qu'a la région avec les autres régions du cerveau (son réseau).

Nous proposons donc une nouvelle méthode de clustering anatomo-fonctionnel, ne nécessitant pas de connaissance *a priori* sur les données, tenant compte de la corrélation spatiale due au bruit, prenant en considération l'ensemble du cerveau et permettant la détermination de régions compactes spatialement et homogènes fonctionnellement.

La connectivité : une information fonctionnelle

Sommaire

8.1 La connectivité	57
8.2 La connectivité fonctionnelle	58
8.3 Le profil de connectivité fonctionnel	60

8.1 La connectivité

La caractérisation de l'information fonctionnelle est un point central des méthodes de clustering anatomo fonctionnel en IRMf. L'utilisation classique des cartes paramétriques, fournies par le modèle linéaire généralisé, permet une localisation d'une activité neuronale particulière au sein des différentes régions d'un réseau. Elle ne fournit cependant pas d'information sur la façon dont interagissent les régions de ce réseau. [10] définit les notions de réseaux locaux et réseaux à large échelles. Les populations de neurones interagissant localement de façon synchrone correspondent à un réseau local alors que les populations neuronales interagissant de façon dynamique à longue distance correspondent à des réseaux à large échelle.

Ces notions de réseaux locaux et à large échelle illustrent les notions de ségrégation et d'intégration fonctionnelle. La ségrégation est le principe selon lequel un groupe de neurones va interagir de façon localisée et spécialisée au sein d'une région bien définie. Une illustration célèbre de cette notion est l'homunculus de Penfield [20] (Figure 8.1). Il s'agit de la représentation des aires motrices et sensitives mettant en évidence la localisation corticale des aires associées à chaque partie du corps humain. La notion d'intégration fonctionnelle caractérise l'interaction cohérente entre des régions distinctes du cerveau dans la réalisation d'un processus cognitif (Figure 8.2). Cette intégration est étudiée en IRMf par la connectivité effective et la connectivité fonctionnelle [73]. Présentons ces notions :

La connectivité en IRMf fait référence à un lien existant entre 2 régions distinctes. Ce lien peut être anatomique, dans le cas de la connectivité anatomique. Il peut être un lien de causalité dans le cas de l'interaction effective ou être un lien statistique dans le cas de la connectivité fonctionnelle.

La connectivité anatomique met en évidence des liens anatomiques forts entre certaines régions du cerveau [74]. Elle s'appuie essentiellement sur les images issues des techniques de diffusion permettant de mettre en évidence des fibres nerveuses au sein de la substance blanche.

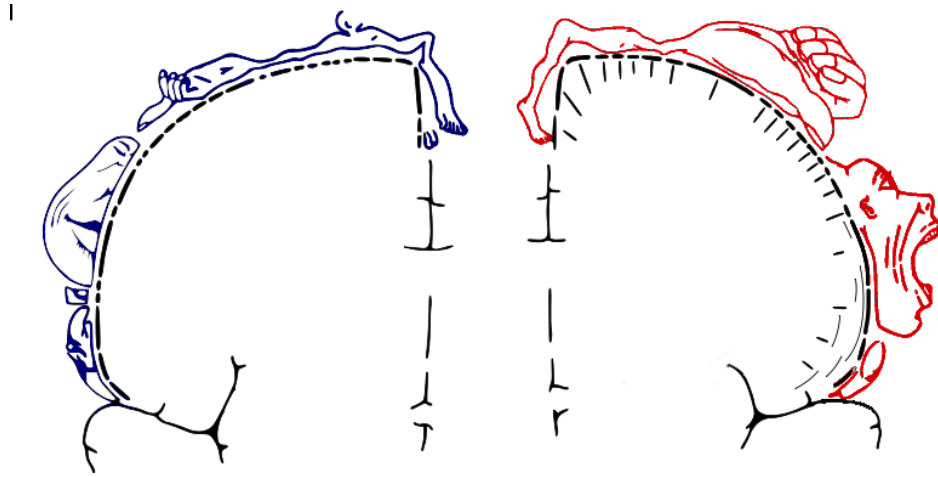


FIGURE 8.1 – Homunculus de Penfield sensitif en bleu et moteur en rouge.

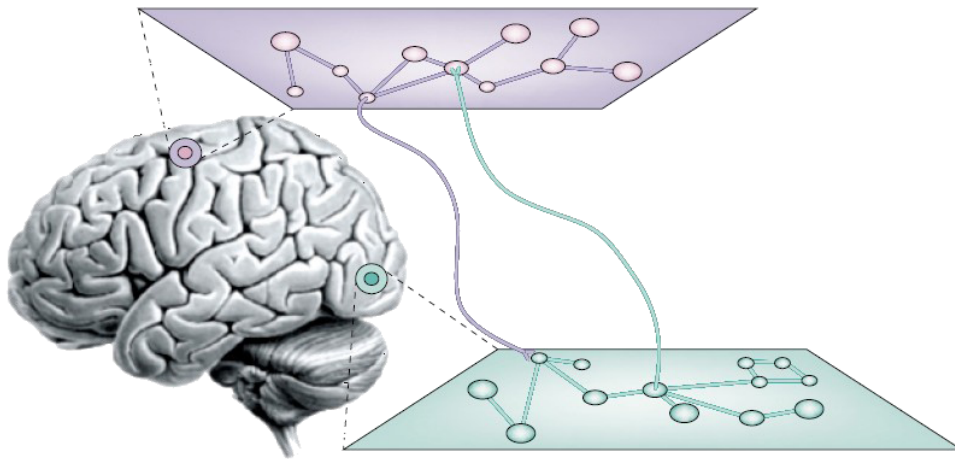


FIGURE 8.2 – Illustration des interactions locales ou à longue distance présentée par [10]. Il met en évidence le fait que chaque aire corticale est issue d'interaction locale et qu'elles interagissent entre elles pour former un réseau.

La connectivité effective étudie l'influence qu'un système neuronal exerce sur un autre. Il s'agit de confronter un modèle théorique d'interactions entre plusieurs régions aux données effectivement observées et de valider ou non une hypothèse faite sur des régions d'un réseau et la façon dont elles interagissent ensemble. L'étude de la connectivité effective s'appuie sur la Modélisation par Equations Structurelles (SEM) [75], les modèles causaux dynamiques (DCM) [76] ou la causalité de Granger [77]. Elle permet une description précise des relations entre régions mais nécessite cependant beaucoup d'information *a priori* sur le modèle.

8.2 La connectivité fonctionnelle

La connectivité fonctionnelle est l'étude des interactions statistiques entre régions. Elle correspond à la corrélation entre deux régions distantes et est le reflet d'une interaction entre les activités neuronales de deux régions. Elle est définie pour deux voxels i et j de signaux de moyennes nulles $y_i(t)$ et $y_j(t)$ avec $t \in [1...T]$ (T étant le nombre d'échantillons temporelle des données) par r_{ij} :

$$r_{ij} = \frac{s_{ij}}{\sqrt{s_{ii}s_{jj}}} \quad (8.1)$$

avec

$$s_{ij} = \frac{1}{T-1} \sum_{t=1}^T y_i(t) \cdot y_j(t) \quad (8.2)$$

s_{ij} est la covariance des signaux $y_i(t)$ et $y_j(t)$. Cette mesure d'interaction traduit la dépendance qui existe entre régions. Celle-ci peut être due à une interaction directe ou à une stimulation conjointe des régions par un stimulus externe. La connectivité fonctionnelle est également étudiée sur des données de repos. C'est à dire en l'absence de stimulus. La mise en évidence de connexions spontanées au repos témoigne de synchronies endogènes entre différentes régions du cerveau [78]. [79] met en évidence des liens de connectivité entre les régions motrices bilatérales alors que celles-ci ne sont pas stimulées.

L'étude de la connectivité fonctionnelle a initialement été faite par l'intermédiaire des cartes de connectivité CM. Elles correspondent à un volume tridimensionnel au sein duquel chaque voxel j , de l'ensemble V des voxels du cerveau du sujet, est pondéré par la valeur de corrélation entre le signal du voxel considéré j avec le signal d'une région prise pour référence i . Ces cartes sont ensuite seuillées afin de mettre en évidence les régions significativement connectées à la région de référence [78]. Ces cartes sont extrêmement dépendantes de la référence choisie. Pour se soustraire à la sélection arbitraire de cette référence, des méthodes exploratoires sont appliquées comme l'ACP et l'ACI. Elles permettent de mettre en évidence des structures spatiales décorréliées ou indépendantes.

$$CM_i = \frac{s_{ij}}{\sqrt{s_{ii}s_{jj}}} j \in V \quad (8.3)$$

L'étude de la connectivité fonctionnelle se confronte à un autre problème : celui de la corrélation spatiale due au bruit. En effet différentes sources de bruit vont influencer la connectivité entre deux régions. Parmi ces phénomènes, le bruit cardiaque, le bruit respiratoire, les mouvements du sujet et la correction des mouvements sont susceptibles d'induire des corrélations locales et à longue distance indépendamment de tous processus neuronaux. L'analyse de la connectivité fonctionnelle suppose donc d'attacher une attention particulière à la correction de ces sources de bruit. Localement d'autres phénomènes sont également susceptibles d'induire des corrélations : le bruit dû à l'acquisition, le filtrage spatial s'il est effectué et toutes les opérations effectuant un ré-échantillonnage des données (recalage et normalisation). L'observation des corrélations longue distance permet de s'affranchir de ces corrélations locales. [80] a ainsi mis en évidence des réseaux larges échelles en identifiant des corrélations entre régions distantes de plus de 3 cm significativement supérieures à celles dues au bruit.

La connectivité fonctionnelle permet donc de caractériser les interactions entre les régions. Pour une région donnée, elle va mettre en évidence des liens étroits avec d'autres régions distantes. Elle propose une caractérisation fonctionnelle de chaque région du cerveau sans connaissance *a priori* y compris lorsque les régions ne sont pas impliquées dans un processus imposé par un stimulus externe. Cependant l'utilisation directe des CM est coûteuse en temps de calcul, nous proposons donc une nouvelle caractérisation fonctionnelle basée sur la connectivité fonctionnelle : le profil de connectivité fonctionnelle.

8.3 Le profil de connectivité fonctionnel

Le profil de connectivité, basé sur les cartes de connectivité, va permettre de caractériser fonctionnellement l'ensemble des voxels du cerveau en IRMf. Il se définit pour tout voxel v_i comme un sous échantillonnage de $CM(v_i)$ qui est de taille trop importante pour être utilisable (Figure 8.3). Nous présentons donc successivement sa construction, sa validation en tant que bonne approximation de la carte de connectivité et sa robustesse vis à vis de la corrélation due au bruit.

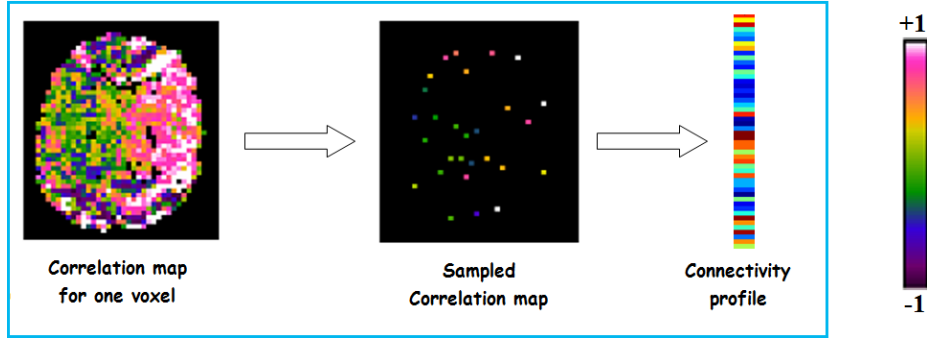


FIGURE 8.3 – Illustration du lien entre les cartes de connectivité CM et le profil de connectivité CP.

8.3.1 Construction

Soit un voxel v_i et $CM(v_i)$ sa carte de connectivité. Nous déterminons N_r points vr_j de référence au sein de la substance grise du cerveau. Leur choix se fait par application d'un algorithme des k-moyennes sur les coordonnées des voxels inclus dans la substance grise GM. Chaque point de référence est choisi commun étant le barycentre d'un des N_r clusters obtenus. Ces points de référence seront les mêmes pour l'ensemble des profils de connectivité calculés. En procédant ainsi on obtient des points de références qui se répartissent de façon homogène et uniforme au sein du cortex cérébral. L'algorithme étant connu pour être dépendant de son étape d'initialisation, nous étudierons l'influence de son initialisation sur les profils de connectivité obtenus. Le profil de connectivité $CP_{N_r}(v_i)$ est donc défini pour un voxel v_i comme le vecteur des corrélations entre le signal y_i du voxel considéré et les signaux y_j des points de référence vr_j :

$$CP_{N_r}(v_i) = \{corr(S(v_i), S(vr_j))\}_{j=1\dots N_r} \quad (8.4)$$

Le profil de connectivité permet donc de caractériser la connectivité fonctionnelle de l'ensemble des voxels du cerveau et ne nécessite pas de connaissance *a priori* sur les données.

8.3.2 Validation du profil

Le profil de connectivité dépend essentiellement de l'initialisation aléatoire de l'algorithme de k-moyennes utilisé et du nombre de N_r de points de référence choisi. Nous vérifions donc, qu'indépendamment de la nature aléatoire de l'initialisation, le profil de connectivité est une bonne approximation de la carte de connectivité et ce pour un nombre N_r raisonnable de points de référence.

Introduisons quelques notations. On définit la fonction distance euclidienne entre les profils de connectivité, pour N_r références, appliquée à l'ensemble des paires de voxels v_i et v_j de la substance grise et on calcule f_k pour n_s initialisations différentes :

$$f_{k=1\dots n_s}(N_r) = \{dist(CP(v_i), CP(v_j))\}_{(v_i, v_j) \in GM^2} \quad (8.5)$$

N_r	20	50	300	500
$Approx(N_r)$	0,9915	0,9975	0,9990	0,9992
$Stab(N_r)$	0,878	0,976	0,996	0,997

TABLE 8.1 – Approximation et Stabilité du profil de connectivité

Nous choisissons n_s égal à 20.

Pour évaluer sous quelles conditions le profil CP est une bonne approximation de CM, nous calculons la corrélation entre la fonction $\bar{f}_{n_s}(N_r)$, la moyenne des $f_{k=1\dots n_s}(N_r)$, et $f(N_{GM})$, la fonction des distances euclidiennes entre les CM de l'ensemble des paires de voxels contenus dans GM, pour $N_r = 20, 50, 300, 500$ Equation 8.6 :

$$Approx(N_r) = Corr(\bar{f}_{n_s}(N_r), f(N_{GM})) \quad (8.6)$$

Nous étudions également la stabilité de $f_k(N_r)$ par rapport aux initialisations en calculant la corrélation minimale entre les CP obtenus par différentes initialisations pour $N_r = 20, 50, 300, 500$ 8.7 :

$$Stab(N_r) = \min(\text{corr}(f_m(N_r), f_n(N_r))), \quad (8.7)$$

avec $m = 1 \dots n_s, n = 1 \dots n_s, \text{ et } m \neq n$

Les résultats que nous obtenons mettent en évidence que la distance entre profils de connectivité permet une bonne approximation de la distance entre cartes de connectivité, quelque soit le nombre de points de référence choisi (Table 8.1) avec une valeur minimale de $Approx(N_r)$ égale à 0,9915 pour 20 régions de référence. De plus, il apparait que l'estimation de ces distances est stable sur l'ensemble des initialisations, $Stab(N_r)$ a une valeur minimale de 0,878 pour 20 régions de référence et est supérieur à 0,99 au delà de 100. Compte tenu des résultats que nous obtenons, il est raisonnable de choisir N_r égal à 300 et de moyenner l'ensemble des n_s profils de connectivité avec n_s égal à 20.

Le profil de connectivité, tel que nous l'avons construit, est donc un bon reflet de la connectivité fonctionnelle de chaque voxel [81]. De plus, il s'agit d'une information fonctionnelle extraite des données elles même. Il ne nécessite pas de connaissance *a priori* sur les données.

8.3.3 le profil de connectivité et le bruit

De par sa construction, le profil de connectivité est très peu biaisé par une corrélation locale due au bruit. En effet si on considère un voxel v_i particulier, alors sur l'ensemble des N_r points de référence, seul un petit nombre est susceptible de se trouver à proximité et donc de voir leur valeur de corrélation modifiée par la présence du bruit local. Cette propriété est vraie pour l'ensemble des CP(v_i) du fait de la répartition homogène sur l'ensemble de la substance grise des points de références obtenus par les k moyennes.

Cette propriété du profil de connectivité permet de pouvoir séparer 2 voxels voisins ayant des profils différents alors qu'ils sont corrélés localement par du bruit, ce que ne peut pas faire la corrélation entre signaux ou la distance euclidienne entre signaux. Pour la suite, nous considérerons ces deux dernières distances comme équivalente compte tenu du fait que la corrélation entre 2 signaux peut être déduite par une simple transformation de la distance euclidienne entre 2 signaux, et réciproquement. Ceci est vrai pour 2 signaux y_i et y_j centrés et réduits :

$$dist(y_i, y_j)^2 = 2(1 - cor^2(y_i, y_j)) \quad (8.8)$$

Pour confirmer l'indépendance du profil de connectivité vis à vis de la corrélation spatiale due au bruit, nous comparons la stabilité de la distance entre profils de connectivité à la distance basée

sur la corrélation entre différentes paires de voxels voisins. Comme il n'est pas possible de débruiter complètement les données, nous allons comparer 4 jeux de données différents : des données non débruitées et non lissées, des données débruitées mais non lissées, des données débruitées et lissées spatialement à 4mm et des données débruitées lissées à 8 mm. Le lissage des données va induire une augmentation artificielle de la corrélation locale des données. Le jeu de données analysé est obtenu avec un paradigme moteur en bloc selon le protocole présenté en annexe A. Les données sont réalignées, corrigées par le slice timing et normalisées. Le débruitage consiste à supprimer les composantes cardiaques et respiratoires selon les modalités présentées en annexe B.

Les 2 distances considérées sont la distance euclidienne des profils de connectivité et une distance dérivant de la corrélation :

$$distance_{correlation}(y_i, y_j) = (1 - coefficient_{correlation}(y_i, y_j))/2 \quad (8.9)$$

Les histogrammes des distances, obtenus pour les différents jeux de données, sont présentés figure Figure 8.4. On constate que le débruitage des données modifie significativement les 2 types de distances. Ce résultat confirme l'impact du bruit physiologique, cardiaque et respiratoire, sur la corrélation locale mais également à large échelle. Cette source de biais doit être prise en compte dans toute étude basée sur la connectivité fonctionnelle. Ce résultat confirme les résultats de [82].

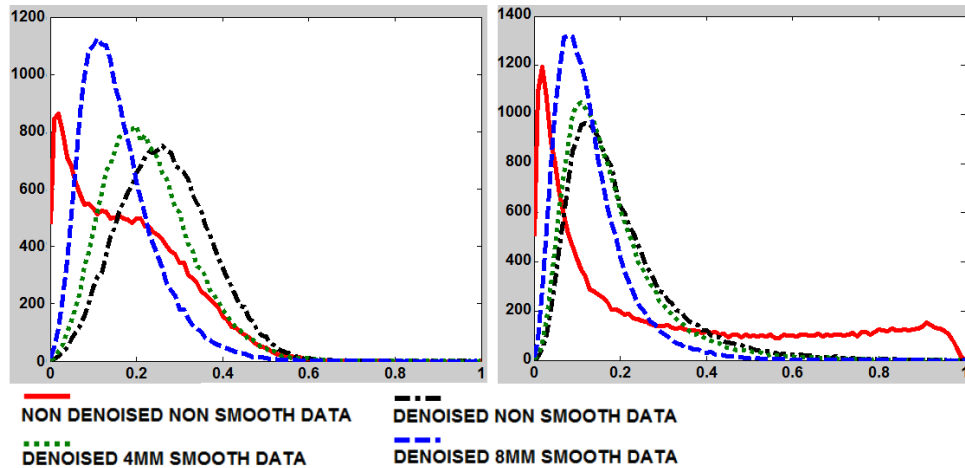


FIGURE 8.4 – Histogrammes des distances de 20000 paires de voxels voisins basées sur la corrélation (à gauche) et sur les profils de connectivité (à droite).

Concernant le lissage spatial des données, on constate que le profil de connectivité est bien moins sensible à une corrélation spatiale locale des données que ne peut l'être la corrélation. Il apparaît donc que le profil de connectivité montre une certaine indépendance vis à vis du bruit local. En effet, l'information portée par le profil se base sur des corrélations large échelle reflétant essentiellement la connectivité due à l'activité neuronale. Ce résultat pose la question de la pertinence de la connectivité comme information fonctionnelle pour séparer deux voxels voisins.

Le profil de connectivité apporte donc une information fonctionnelle précieuse dépendant essentiellement de l'activité neuronale. Il présente l'avantage d'être peu sensible au bruit comme le sont les vecteurs de paramètres β obtenus par SPM, sans avoir à nécessiter de connaissance *a priori* sur les données. De plus, le profil de connectivité est construit à partir des données pour l'ensemble des voxels du cerveau qu'ils soient impliqués dans un paradigme ou pas. Cette nouvelle information fonctionnelle que nous proposons présente donc les avantages des distances de β et des distances basées la corrélation sans leurs inconvénients.

Notre algorithme de clustering

Sommaire

9.1 le graphe de voisinage	64
9.2 les distances géodésiques	64
9.3 réduction de dimensionnalité	65
9.4 Dendrogramme	65
9.5 Le nombre de clusters	66

Les données d'IRM fonctionnelle peuvent se concevoir comme un espace anatomo-fonctionnel défini par un mélange de petits volumes d'activité neuronale homogène, les aires cérébrales, auxquelles se rajoutent du bruit. Cet espace topologique abstrait, construit par recollement d'autres espaces simples, définit une variété Riemannienne [83]. Afin de réduire cet espace, nous utilisons une méthode de clustering se basant sur une méthode de réduction de dimensionnalité non linéaire tenant compte de l'ensemble des données : ISOMAP [84]. La méthode ISOMAP (ISometric feature MAPping) permet de trouver un système de coordonnées le plus réduit possible pour décrire efficacement les données (Figure 9.1). Il s'agit de déterminer la vraie dimensionnalité d'un espace non linéaire en se basant sur la distance géodésique plutôt que sur la distance euclidienne. Nous avons adapté cette méthode à nos données d'IRM fonctionnelle en nous inspirant du travail de [72].

L'algorithme proposé est composé de cinq étapes :

1. construction d'un graphe de voisinage
2. détermination des distances géodésiques
3. réduction par PCA
4. estimation du dendrogramme
5. sélection des clusters

Les 3 premières étapes de la méthode correspondent à la méthode ISOMAP.

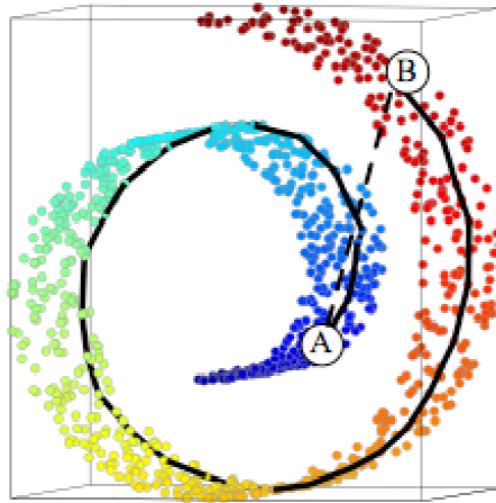


FIGURE 9.1 – Illustration de la façon dont ISOMAP exploite la distance géodésique (en trait plein) pour caractériser les données non linéaires. distance euclidienne en pointillé.

9.1 le graphe de voisinage

Les données d'IRM fonctionnelle correspondent à une variété Riemannienne spatio-temporelle. L'information spatiale est portée par les coordonnées des différents voxels inclus dans la substance grise du cerveau. L'information fonctionnelle, initialement portée par les signaux des voxels, sera caractérisée par le profil de connectivité, précédemment défini.

Nous construisons un graphe G de voisinage en 27 connexité permettant de lier chaque voxel à ses plus proches voisins. Ce graphe est ensuite pondéré par une distance de similarité fonctionnelle : la distance euclidienne entre les profils de connectivité de chaque paire de voisins contenue dans le graphe (Figure 9.2). Nous allons donc caractériser ainsi l'espace anatomo-fonctionnel des données d'IRMf en tenant compte des notions de proximités spatiales et fonctionnelles.

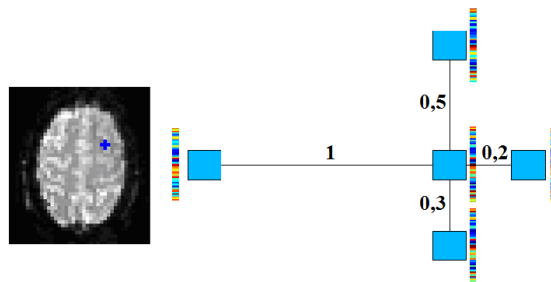


FIGURE 9.2 – Illustration 2D du graphe pondéré par la distance entre profils de connectivité pour un voxel et 4 de ses voisins.

9.2 les distances géodésiques

La deuxième étape est la détermination des distances géodésiques séparant chacun des points entre eux. Cette distance est estimée par la longueur du plus court chemin sur le graphe G reliant chaque couple de points. Nous utilisons l'algorithme de Dijkstra [85] pour leur estimation. Cette distance permet de mieux prendre en compte la vraie structure des données définie par une variété Riemannienne

d'un point vue anatomo-fonctionnel mais tenant également compte des contraintes anatomiques, les limites définies par la substance grise. Du fait du grand nombre de voxels contenu dans la substance grise (environ 50 000 dans notre cas), nous n'avons pas calculé l'ensemble de ces distances. Nous avons défini N_a points de référence, puis nous avons calculé les distances géodésiques de l'ensemble des voxels à ces N_a références.

Sachant que la structure définie par le graphe G représente une variété Riemannienne de dimension intrinsèque 3, il est possible de ne considérer que N_a références avec N_a supérieur à 3. Dans notre cas, nous choisissons N_a égal à 300 afin d'avoir une bonne approximation globale des données et une bonne estimation pour la réduction de dimensionnalité. De plus, pour prendre en compte le plus possible l'espace anatomo-fonctionnel, représenté par le graphe G , dans sa globalité nous sélectionnons les références comme étant les N_a barycentres de clusters obtenus par k moyennes sur les coordonnées des voxels considérés.

9.3 réduction de dimensionnalité

Cette étape correspond à la dernière de l'algorithme ISOMAP. Il s'agit de déterminer des coordonnées globales permettant de caractériser avec un nombre réduit de coordonnées notre espace de grande dimension. Nous utilisons l'analyse en composantes principales afin d'obtenir la réduction de dimension. Les premières composantes obtenues vont permettre de définir un nouveau système de coordonnées caractérisant l'espace spatio-fonctionnel. L'analyse de la variance expliquée (Figure 9.3) permet de définir le nombre de composantes utiles et donc la dimensionnalité intrinsèque de notre espace. Au regard de ces résultats, il apparaît que seules 4 coordonnées suffisent pour caractériser 95% de la quantité d'information contenue dans les données. Chaque voxel sera donc caractérisé par seulement 4 paramètres après réduction.

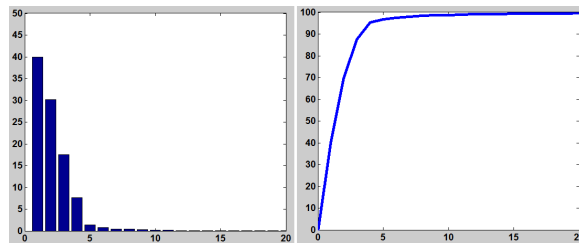


FIGURE 9.3 – A gauche : pourcentage de la variance totale estimée pour chaque composante. A droite : variance cumulée expliquée en fonction du nombre de composantes.

La méthode ISOMAP a permis une caractérisation anatomo-fonctionnelle de l'ensemble des voxels à l'aide de 4 coordonnées alors qu'ils avaient au départ 3 coordonnées spatiales et une centaine de coordonnées temporelles.

9.4 Dendrogramme

Maintenant que les voxels sont caractérisés par un nombre de réduit de paramètres, nous réalisons l'étape de clustering proprement dite. Nous avons choisi l'utilisation de dendrogramme car elle ne suppose pas la définition du nombre de clusters *a priori* contrairement aux méthodes non hiérarchiques. La construction du dendrogramme se fait en se basant sur la distance de Ward qui minimise les sauts d'inertie entre chaque fusion. De plus cette distance est peu sensible au bruit et bien adaptée pour les données d'IRMf [55]. Afin de s'assurer de la bonne compacité de nos clusters, nous contrainsons la construction du dendrogramme par un critère spatial : nous ne considérons que les fusions

entre voxels voisins. Nous fusionnons donc itérativement les clusters voisins dont la fusion minimise l'inertie intra-classes dans l'espace anatomo-fonctionnel.

9.5 Le nombre de clusters

Le choix ou la détermination du nombre de clusters est une étape délicate des méthodes de clustering. Il peut être spécifié avant ou après en fonction de la méthode utilisée comme nous l'avons vu précédemment. De nombreux auteurs ont proposé des index permettant d'estimer le nombre de clusters optimal d'un jeu de données. [86] en compare un certain nombre. Bien que ces index soient différents, ils ont en commun la recherche du nombre optimal de clusters défini par la partition qui maximise les similarités au sein des clusters et qui maximise les dissimilarités entre les clusters. A partir de cette idée, il est possible de décliner différentes conceptions des notions de similarité et de dissimilarité. Nous avons testé 4 indicateurs classiques sur notre jeu de données : l'index de Davies-Bouldin [87], l'index de Calinski et Harabasz [88], l'index de Dunn [89] et l'index de Hartigan [90].

L'index de Davies-Bouldin est défini par :

$$DB = \frac{1}{n} \sum_{i=1, i \neq j}^n \max\left(\frac{\sigma_i + \sigma_j}{d(c_i, c_j)}\right) \quad (9.1)$$

pour une partition constituée de n clusters de centre c , et σ_i l'écart type des distances de l'ensemble des éléments du cluster i . $d(c_i, c_j)$ correspond à la distance entre les centres des clusters i et j . La partition optimale est celle qui minimise l'index DB. Il s'agit de minimiser l'inertie intra-classe et de maximiser les distances inter-classes.

L'index de Calinski et Harabasz est défini par :

$$CAL = [Trace(B)/(k - 1)]/Trace(W)/(n - k) \quad (9.2)$$

où B est la matrice des variances-covariances inter-groupes et W la matrice des variances-covariances intra-groupes. Il s'agit donc du quotient des variances inter-groupes par les variances intra-groupes. Une bonne partition est retrouvée pour une valeur de CAL maximale. Il s'agit bien de minimiser l'inertie intra-classe et de maximiser l'inertie inter-classes.

L'index de Dunn est défini par :

$$CAL = \frac{\min(Dinter)}{\max(Dintra)} \quad (9.3)$$

avec $Dinter$ l'ensemble des distances inter-clusters et $Dintra$ l'ensemble des distances intra-clusters. Cela revient au quotient entre la plus petite distance inter-clusters par le diamètre maximal des clusters.

L'index de Hartigan est défini par :

$$HAR = Log(SSB/SSW) = Log(SSB) - Log(SSW) \quad (9.4)$$

avec SSB la somme des carrés des distances inter-classes et SSW la somme des carrés des distances intra-classes.

Nous avons ainsi testé chacun de ces index sur notre jeu de données pour l'ensemble des partitions contenant de 100 à 10000 clusters. Cependant, aucun de ces index ne converge vers un extremum permettant l'estimation du nombre optimal de clusters de nos données. Compte tenu de ce résultat et de notre objectif initial qui est la réduction de taille de nos données, nous avons donc choisi un nombre de clusters en accord avec les données de la littérature.

En effet, un certain nombre d'auteurs ont proposé une estimation du nombre de parcelles composant notre cerveau. [91] et [92] ont déterminé 250 parcelles. La plupart des auteurs utilisant un nombre *a priori* de clusters, le choisissent entre 1000 et 2000 : 1000 pour [72] et 1600 pour [80]. Nous choisissons donc un nombre de clusters qui soit supérieur à 250 conformément à ce qui est donné dans la littérature. Cela permet de réduire significativement la taille des données tout en préservant l'information. En sachant que plus le nombre de clusters est important, moins il y a de risque de fusionner des régions différentes entre elles. Cela peut simplement impliquer la division d'une région en plusieurs autres. Il semble raisonnable de choisir un nombre de clusters qui soit compris entre 250 et 2000 en fonction des capacités machines et de l'objectif de l'étude.

Evaluation des clusters

Sommaire

10.1 L'homogénéité fonctionnelle	68
10.2 La préservation de l'information fonctionnelle	69

Notre méthode a pour but de déterminer des clusters compacts spatialement et homogènes fonctionnellement tout en préservant l'information fonctionnelle : l'algorithme est construit de telle manière que la contrainte de compacité spatiale est imposée, puisque nous ne fusionnons que les voxels voisins. Nous allons maintenant vérifier que les clusters sont bien homogènes et préservent l'information fonctionnelle. Pour cela nous n'utilisons pas de données synthétiques de validation car les phénomènes conduisant à la formation des images d'IRMf reste en partie inexpliqués. Ils ne sont pas modélisables et des résultats obtenus sur des données de synthèse ne peuvent pas être considérés comme satisfaisants.

10.1 L'homogénéité fonctionnelle

Nous avons comparé l'homogénéité fonctionnelle de nos clusters avec celle d'un clustering purement anatomique. Le clustering anatomique est obtenu par un algorithme des k-moyennes appliqué aux coordonnées spatiales des voxels. Il s'agit de vérifier que l'information fonctionnelle est bien prise en compte par notre algorithme en le comparant à un algorithme qui ne la prend pas en compte. L'homogénéité fonctionnelle est estimée par la moyenne sur l'ensemble des clusters de la variance des distances entre les profils de connectivités au sein des différents clusters. Nous montrons que l'homogénéité σ_{cm}^2 des clusters obtenus par notre méthode est significativement inférieure à σ_{km}^2 celle des clusters obtenus par les k-moyennes.

La figure Figure 10.1 présente la différence relative $(\sigma_{km}^2 - \sigma_{cm}^2 / \sigma_{km}^2)$. Elle montre que nous obtenons de meilleurs résultats que ceux de Thirion et al [72]. Par exemple pour 1000 clusters nous obtenons une réduction relative de variance comprise entre 8% et 30% alors qu'elle est comprise entre 5% et 25% pour [72]. Nous observons cependant que la différence relative est variable entre les sujets et que cette différence augmente avec le nombre de clusters quelque soit le sujet considéré.

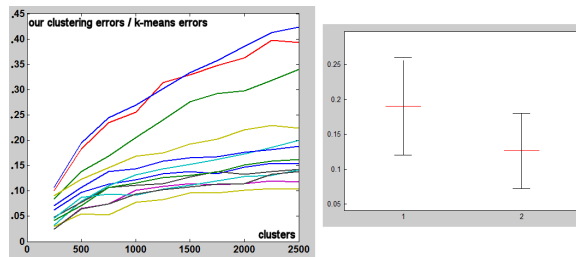


FIGURE 10.1 – A gauche : Différences relatives des homogénéités fonctionnelles pour un jeu de données de 15 sujets en fonction du nombre de clusters. Chaque courbe correspond à un sujet différent. A droite : diagramme représentant les différences relatives pour 1000 clusters obtenues avec notre méthode (1) et avec celle de Thirion (2). En rouge est indiquée la moyenne et en noir l'écart des valeurs à une déviation standard.

10.2 La préservation de l'information fonctionnelle

Afin de s'assurer que notre algorithme ne dégrade pas l'information de l'activité neuronale exprimée dans les données, nous avons analysé le contenu fonctionnel d'un jeu de données avec et sans clustering. Nous avons réalisé cette analyse à la fois par une méthode inférentielle, SPM, et par une méthode exploratoire, l'ICA. Pour le jeu de données clusterisé, nous avons appliqué notre méthode et avons choisi 100 clusters. Le jeu non clusterisé est évalué sans lissage, avec lissage à 4 mm et lissage à 8 mm.

Le jeu de données utilisé est tiré d'un test moteur en bloc selon le protocole d'acquisition donné par l'annexe A et prétraité selon le protocole de l'annexe B. Les résultats de l'analyse sont présentés sur la Figure 10.2. On constate que le lissage augmente les valeurs statistiques des activations au détriment de la précision spatiale des activations. En calculant la valeur des maxima globaux des cartes t obtenues par SPM, on retrouve des valeurs équivalentes : 18.8 pour les données lissées à 8 mm et 18.3 pour les données clusterisées. On constate sur la Figure 10.2 que les localisations des activations sont mieux préservées sur les données clusterisées que sur les données lissées. Le clustering permet donc d'augmenter le taux de significativité des activations tout en préservant leurs localisations spatiales.

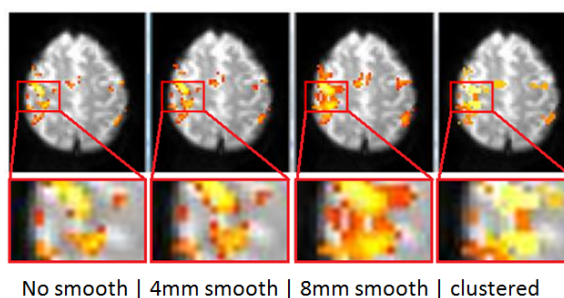


FIGURE 10.2 – Exemple de résultats obtenus avec SPM sur un test moteur, et zoom sur la zone d'activation.

Nous comparons maintenant le jeu de données clusterisé et le jeu de données lissé à 8mm avec une analyse en composantes indépendantes, ICA. Les résultats obtenus (Figure 10.3) montrent des cartographies similaires pour la composante associée au paradigme moteur en bloc. Les signaux de ces composantes sont également comparables.

Cette deuxième analyse confirme la bonne préservation de l'information fonctionnelle et de sa localisation après l'application de notre algorithme qui permet par nature de réduire de façon signifi-

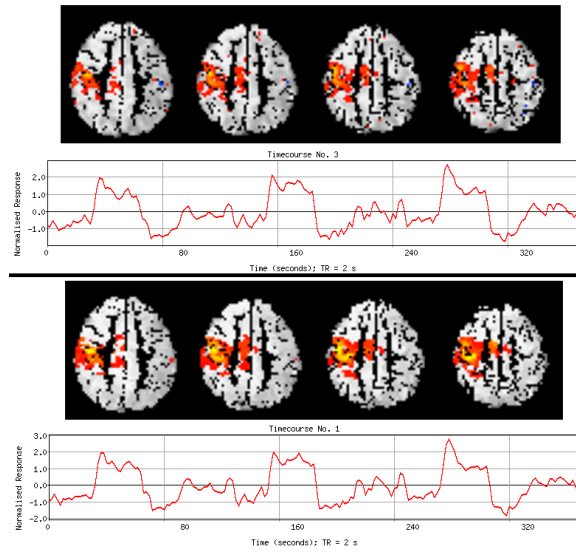


FIGURE 10.3 – Exemple de résultats obtenus avec l’ICA sur un test moteur.

cative la taille des données.

Conclusion

Notre méthode a permis de mettre en évidence l'architecture en régions en intra-sujet. Nous avons introduit une métrique fonctionnelle se basant sur les profils de connectivité permettant une bonne prise en compte de l'activité neuronale de manière robuste par rapport à la corrélation spatiale du bruit. Nous obtenons ainsi un regroupement de voxels en régions compactes spatialement et homogènes sur le plan fonctionnel. Cela permet de réduire les données à une résolution plus adaptée tout en conservant l'information fonctionnelle. Les données ainsi réduites vont pouvoir être utilisées de façon moins coûteuse en temps de calcul pour l'étude des réseaux fonctionnels en intra et en inter-sujets.

Quatrième partie

Identification des réseaux

Introduction

Dans cette partie nous présentons notre travail sur la détermination de réseaux communs sur un groupe de sujets. Ce travail fait suite au clustering intra-sujet présenté dans le chapitre précédent permettant une réduction des données nécessaire à l'étude des réseaux. Les processus cognitifs mis en jeu chez un sujet sont le fait d'interactions entre régions différentes formant un réseau fonctionnel [10]. Il a été démontré que les réseaux fonctionnels présentent une certaine stabilité du point de vue de leur localisation spatiale. Leurs décours temporels, en revanche, s'ils ne sont pas contraints par un paradigme, sont le plus souvent bien différents d'un sujet à l'autre. La plupart des réseaux retrouvés dans la littérature sont obtenus par le GLM dans le cadre de l'étude d'un processus cognitif particulier imposé par un paradigme. L'hypothèse sous jacente est qu'un réseau se définit par l'ensemble des voxels qui, sous l'influence d'un stimulus externe, ont un décours temporel semblable. Nous savons depuis des études récentes [13], [78] qu'il existe également des réseaux de repos (*Resting state*). Ces réseaux présentent des fluctuations spontanées, qui sont présentes même hors de la présence d'un stimulus externe qui témoigne de la connectivité intrinsèque, entre différentes régions observable de façon homogène sur un groupe de sujets [13]. De nombreux auteurs ont déterminé ces ensembles de réseaux communs de repos comme nous le détaillerons à la section suivante.

La notion de réseau paraît simple. Lorsqu'il s'agit de l'appliquer dans le champ de l'analyse des données fonctionnelles, on se rend compte que les définitions de région et d'interaction ne sont pas aussi évidentes à formaliser. Cela impose de formuler mathématiquement des hypothèses cognitives plausibles. Il est donc difficile de déterminer avec certitude qu'un groupement de voxels est bien une région. De façon intuitive, on considère qu'une région est caractérisée par une certaine homogénéité fonctionnelle. On peut ainsi la définir de différentes manières : soit comme étant l'ensemble des voxels contenus dans une région définie par un atlas, soit comme étant une région active au sens de SPM ou comme un regroupement de voxels obtenu par clustering. Comme il a été évoqué précédemment, cette difficulté rejoint celle de la détermination du nombre de régions.

La notion d'interaction peut également couvrir plusieurs aspects. Il s'agit de caractériser la collaboration des différentes régions pour l'élaboration d'un processus cohérent. Cela peut être le fait que deux régions sont activées par un même stimulus, ou qu'elles ont une corrélation significativement élevée ou bien encore qu'elles appartiennent à une même composante obtenue par ACI. Chaque méthode d'analyse de réseau va donc fournir une définition différente de la notion de réseau.

Etat de l'art des méthodes

Sommaire

13.1 Les cartes de connectivité	75
13.2 L'analyse en composantes indépendantes	76
13.3 D'autres méthodes	77
13.4 conclusion	78

Dans la littérature, on retrouve un certain nombre de méthodes permettant de mettre en évidence des réseaux communs. La plupart de ces méthodes ont été testées sur un jeu de données acquis au repos. Les réseaux obtenus sont souvent similaires entre les différentes méthodes [51], [93], [94] ou [95] et l'on retrouve notamment les réseaux visuels, auditifs ainsi que d'autres processus cognitifs cohérents avec les résultats obtenus lors des analyses tâche-dépendantes [78], [96] ou [79]. Ils sont également retrouvés de façon similaire avec d'autres modalités d'imagerie : en TEP [95], ou en EEG [97]. Bien que ces réseaux soient nommés *Resting State Networks*, ils sont également retrouvés sur des jeux de données en présence de stimuli [98], [99]. Les réseaux de l'état de repos sont la conséquence d'interactions spontanées initialement considérés comme des réseaux basses fréquences [79]. Ces réseaux de repos présentent des propriétés intéressantes. Outre leur stabilité sur un groupe de sujets, ils sont également présents à différents stades du développement [100], pour des niveaux de conscience différents [101] et même pour des espèces différentes [102]. Il a été noté des fluctuations de ces réseaux pour certaines pathologies comme la maladie d'Alzheimer [103] ou lors de l'administration de certaines substances pharmacologiques [104]. Parmi les réseaux les plus reproductibles on retrouve le réseau Default Mode, le réseau sensitivo moteur, le réseau visuel, les réseaux attentionnels dorsal et ventral et le réseau auditif. La plupart des méthodes que nous présenterons ont été testées sur ces réseaux car du fait de leur grande stabilité ils représentent un support idéal pour la validation de ces méthodes.

L'obtention de réseaux en IRMf est une question complexe et pourtant centrale en IRMf. En effet, comme nous l'avons déjà dit, un processus cognitif ne naît pas d'une région mais bien de l'interaction entre différentes régions réparties sur l'ensemble du cortex. La méthode classique basée sur le GLM peut permettre d'obtenir un réseau spécifique à un processus cognitif particulier. Cependant, il ne permet pas, par définition, d'obtenir les réseaux de repos. Seules des méthodes exploratoires le peuvent. Historiquement, ce sont les cartes de connectivité qui ont mis en évidence ces réseaux sur un sujet unique. Les méthodes se basant sur l'analyse en composantes indépendantes sont maintenant devenu les méthodes les plus courantes. Il existe également d'autres types de méthodes hybrides ne rentrant pas dans l'une ou l'autre des deux catégories citées.

13.1 Les cartes de connectivité

Les cartes de connectivité ont été pour la première fois utilisées par Biswal [78] pour l'étude des interactions au niveau des régions sensitivo motrices sur des données acquises au repos. Il a été mis en évidence des corrélations entre les aires motrices identiques des 2 hémisphères en l'absence de toutes stimulations. Le principe est de définir une région de référence. Puis de calculer la cartographie de connectivité entre la région de référence et l'ensemble des voxels du cerveau.

La difficulté des cartes de connectivité réside dans le choix de la région de référence. Il a été montré que pour des erreurs minimales de choix de référence, il y avait d'importantes différences entre les cartes de connectivité obtenues Figure 13.1. Les régions de références peuvent être obtenues grâce à des atlas, soit à partir de cartes d'activation obtenues par le GLM. On choisit souvent comme région de référence, le voxel ou la région présentant le maximum d'activation. La méthode se basant sur un atlas, consiste à normaliser les données sur un atlas de référence. Les régions sont ensuite sélectionnées par superposition aux régions d'intérêt choisies à partir de cet atlas [105]. Cette méthode suppose une parfaite correspondance entre le jeu de données et la référence. Même si la mise en correspondance anatomique est parfaitement réalisée, ce qui est rarement le cas, il subsiste une part de variabilité fonctionnelle propre à chaque individu [106], [107]. L'atlas est une représentation moyenne d'un groupe de sujets normaux mais il n'est jamais une représentation fidèle de chaque individu. Cette méthode est certainement moins sujette aux erreurs que la définition de ROI par un expert mais il existe une probabilité d'erreur d'affectation importante.

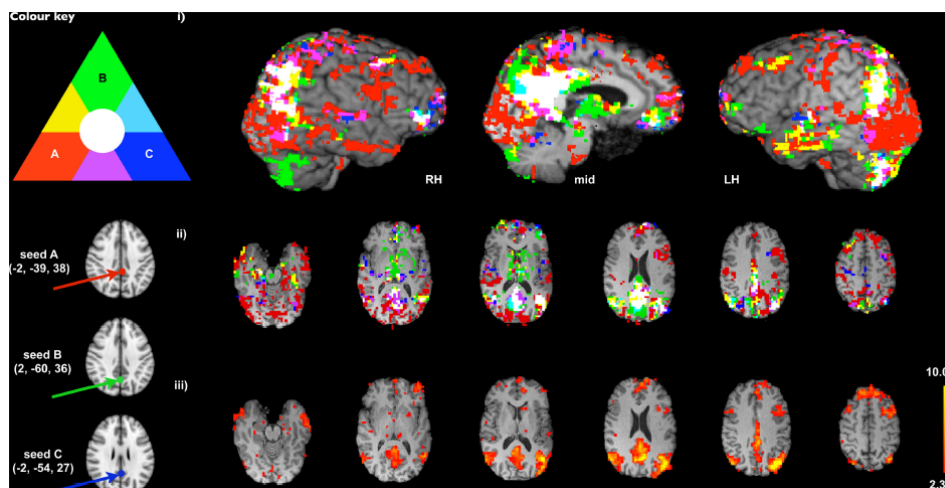


FIGURE 13.1 – Comparaison de carte de connectivité du réseau Default mode pour différentes localisations de la région de référence proposée dans la littérature (A :Fox [11] en rouge, B : Singh [] en vert et C : Greicius [12] en bleu). Les résultats utilisant ces différentes régions de référence sur un même sujet sont illustrés en (i) ; RH = hémisphère droit, mid = ligne médiane et LH = hémisphère gauche, (ii) est l'illustration des images de statistique Z seuillées sur différentes coupes (cluster-corrected $z=2.3$, $p<0.05$). Cela met en évidence le non recouvrement des régions obtenues notamment en rouge et en vert au niveau du lobe frontal. Il existe donc une grande variabilité de résultats en fonction de la région de référence choisie. (iii) la cartographie du default mode chez ce sujet obtenu par ACI est présentée à titre de comparaison. Illustration tirée de [13].

Pour pallier à ce problème, la méthode classiquement utilisée est de sélectionner une région au pic d'activation d'une carte obtenu grâce au GLM. Cela permet de localiser avec une plus grande précision une région fonctionnelle [78], [96] ou [79]. Une fois identifiée, la région sélectionnée est reportée sur les données acquises au repos afin d'obtenir le réseau de repos auquel elle appartient par seuillage de sa carte de connectivité. Le seuil est bien souvent fixé de façon arbitraire. Cette méthode

permet effectivement la sélection de régions fonctionnelles avec une forte probabilité mais seules les régions impliquées dans le processus cognitif imposé vont être prises en compte.

Ensuite lorsqu'il s'agit d'étudier un groupe, pour rechercher les correspondances entre régions de différents sujets, la simple localisation ne suffit pas. En effet, il existe une importante variabilité de l'anatomie corticale [8]. De plus, même après un recalage anatomique permettant une superposition des sillons, il persiste une variabilité spatiale importante pouvant être de 1 à 2 cm [108]. La définition des régions d'intérêt se basant sur des atlas ne permet donc pas de tenir compte de cet aspect des données. Elle suppose en effet que d'un sujet à l'autre le nombre et la localisation des régions soient identiques. L'utilisation d'atlas pour mettre en correspondance les régions des différents sujets est trop sujette à l'erreur. Cette erreur de sélection entraînerait inévitablement des erreurs dans la détermination des réseaux à l'échelle individuelle et donc à l'échelle du groupe. La solution classiquement retenue pour définir la région de référence passe par l'utilisation des cartes d'activation [12], [11].

Bien que la méthode basée sur les cartes de connectivité permette de connaître précisément le réseau auquel appartient une région, elle est sujette à une importante variabilité du fait de sa sensibilité au choix de la région de référence. L'ACI permet de s'affranchir de cette étape et s'applique à l'ensemble des données.

13.2 L'analyse en composantes indépendantes

Cette approche est la plus courante pour déterminer des réseaux de repos. L'analyse en composantes indépendantes va permettre la détermination d'un certain nombre de composantes spatiales statistiquement indépendantes. Elle est largement utilisée pour la détermination des réseaux de groupe car, ne nécessitant pas de paradigme, elle peut être appliquée sur des données de repos. Il existe deux grands types de méthodes permettant l'appariement des composantes individuelles en composantes de groupes : les méthodes basées sur la concaténation et celles se basant sur la classification.

Parmi les exemples d'ACI par concaténation, on retrouve notamment la concaténation suivant les sujets, suivant le temps ou par moyennage entre les sujets. Le premier à avoir appliqué l'ACI aux groupes par concaténation suivant les sujets fut [14] sur des données de test visuel. La méthode consiste dans un premier temps à réduire par ACP les données individuelles normalisées. Les données sont ensuite concaténées suivant les sujets puis analysées en composantes indépendantes (Figure 13.2). Des cartes de t-score sont construites à partir des cartes individuelles de chaque groupe. [109], a également utilisé une approche similaire avec la méthode pICA (probabilistic ICA) [51]. [110] propose de déterminer des structures spatiales avec des décours temporels communs à l'ensemble des sujets. D'autres types de concaténations ont été envisagés mais [111] a montré que les méthodes par concaténation des sujets se révèlent être celles qui donnent de meilleurs résultats.

Les méthodes de classification cherchent à regrouper les différentes composantes indépendantes des différents sujets [94] ou [93]. La distance utilisée pour la comparaison spatiale des composantes est le plus souvent la corrélation spatiale [112]. Une matrice de distance est ensuite construite en se basant sur cette corrélation puis est seuillée afin d'obtenir des groupes de composantes similaires entre elles. Ces différents groupes vont constituer les différents réseaux communs. [113], de façon similaire, va utiliser une méthode hiérarchique avec une métrique utilisant de façon pondérée la corrélation spatiale et la corrélation temporelle des composantes. Cette pondération va être paramétrée par l'utilisateur. Or on sait que les processus présentent une certaine robustesse et reproductibilité spatiale sur un groupe de sujets mais en revanche sont très variables du point de vue de leur décours temporel. L'intégration de la similarité des signaux suppose donc des chronologies d'activation similaires qui ne peuvent l'être que si elles sont imposées par un paradigme, ce qui nous paraît aberrant pour des méthodes exploratoires. En effet, s'il s'agit de retrouver un signal d'activation en rapport avec un paradigme, la méthode la plus adaptée est le GLM. [99] utilise également la métrique ba-

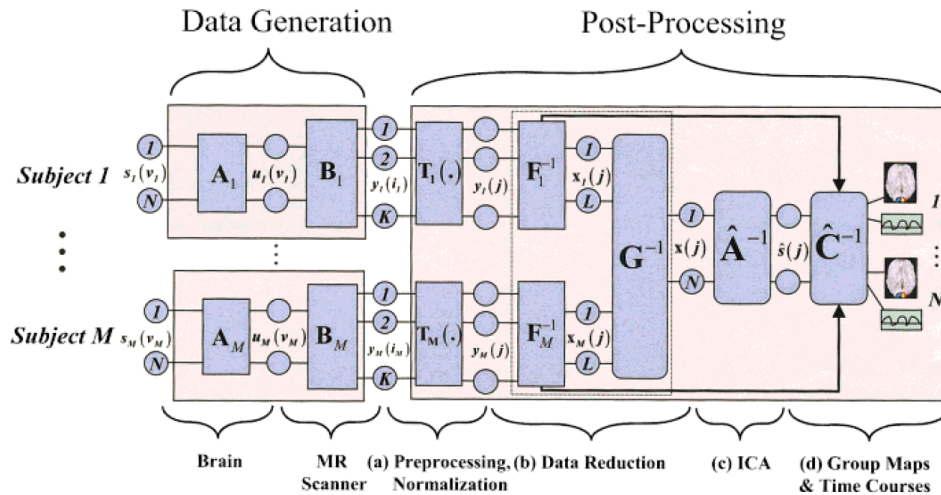


FIGURE 13.2 – Illustration de la méthode d’ICA par concaténation utilisée par [14].

sée sur la similarité des distributions spatiales des composantes indépendantes. Un dendrogramme est ensuite construit en utilisant la distance de Ward. Chaque fusion est caractérisée par le degré de représentativité mettant en avant la proportion de sujets incluse dans le cluster formé et par le degré d’unicité représentant le fait qu’un sujet n’est représenté que par une seule de ses composantes. L’obtention des clusters finaux, donc des réseaux de groupe, va dépendre uniquement du choix des degrés de représentativité et d’unicité désiré.

Pour l’ensemble de ces méthodes, se pose la question du nombre de composantes à prendre en compte. En effet s’il est trop élevé, on risque d’obtenir la division d’un même réseau en plusieurs sous réseaux, et s’il est trop faible, on peut se retrouver avec une superposition de plusieurs réseaux. Il existe de multiples propositions pour la détermination du nombre de composantes dans l’ICA, mais il n’existe pas de nombre optimal. En résumé, l’avantage de l’analyse en composantes indépendantes est de ne pas nécessiter de paradigme et ne nécessite pas non plus la spécification de régions d’intérêt. Outre sa simplicité, elle permet d’isoler les composantes du bruit et fournit un nombre limité de réseaux. Cela permet une analyse simplifiée des résultats. Il est donc peu étonnant qu’elle soit couramment utilisée pour la détermination des réseaux de repos.

13.3 D’autres méthodes

Il existe également des méthodes hybride entre inférentielle et exploratoire permettant d’obtenir des réseaux en utilisant les valeurs de bétas obtenus par GLM [72] ou [114]. Les réseaux sont définis par un ensemble de voxels ayant des coordonnées dans l’espace des bétas similaires. Les réseaux obtenus sont fortement dépendant des paradigmes réalisés et ne permettent pas l’obtention de réseaux de repos.

[115] a proposé une méthode se basant sur l’algorithme Ncut [116] permettant une classification obtenue par dichotomie d’un ensemble. Une première étape, appliquée à l’ensemble des voxels permettant de définir 20 clusters intra-sujets. Ensuite une seconde étape va consister à utiliser une nouvelle fois l’algorithme Ncut sur une matrice de similarité entre voxels caractérisant chaque paires de voxels par le nombre de sujets les associant dans le même cluster intra-sujets. Cette méthode permet l’obtention de 7 réseaux de repos.

13.4 conclusion

La détermination des réseaux inter-sujets doit prendre en compte d'importants facteurs de variabilité. Le premier est la variabilité spatiale des aires cérébrales d'un sujet à l'autre. Cette variabilité est la conséquence de développements différents renvoyant à la notion de plasticité cérébrale. Bien que la normalisation soit un moyen de la réduire, il persiste malgré tout des variations importantes de localisations pouvant aller jusqu'à 1 à 2 cm. Il est donc difficile de comparer deux cartographies cérébrales par la simple superposition comme c'est le cas pour les méthodes basées sur l'ICA. Même si, on le sait depuis Brodmann, il existe approximativement la même organisation chez tous les individus : les aires visuelles sont dans le lobe occipital, les aires motrices sont dans le lobe frontal...

Le second facteur est la variabilité fonctionnelle entre sujets. [106] met en avant d'importantes variations intra et inter sujets sur les cartes d'activation obtenues classiquement avec SPM pour différents paradigmes. Dans le cas de sujets au repos, aucun stimulus n'est mis en jeu. Ainsi les processus cognitifs des différents sujets ne sont pas contraints. Il est donc fort probable que certains réseaux soient activés chez un sujet mais pas chez un autre. La variabilité fonctionnelle peut donc être supposée plus importante encore pour certains processus cognitifs.

La détermination des réseaux communs à un groupe de sujets doit tenir compte de ces contraintes. Les méthodes basées sur l'analyse offrent une réponse qui n'est que partiellement satisfaisants. En effet, les composantes obtenues sont d'interprétation parfois délicate et leur nombre optimal est difficilement évaluable. Les cartes de connectivité permettent en revanche une bonne caractérisation des réseaux obtenus mais leur application à un groupe de sujets n'a pas encore été proposée à notre connaissance. Nous proposons donc d'unifier les deux approches en utilisant une approche se basant sur la connectivité fonctionnelle.

Méthode

Sommaire

14.1 Les réseaux intra-sujets	80
14.2 La métrique	80
14.3 Les réseaux inter-sujets	81
14.4 Conclusion	81

Du fait de ces 2 sources de variabilité entre sujets, le profil de connectivité n'est pas applicable tel que nous l'avons utilisé pour caractériser les interactions entre régions et les comparer entre sujets. En effet, la variabilité spatiale ne permet pas de définir de région de référence dont on soit sûr qu'elles se correspondent d'un point de vue fonctionnel d'un sujet à l'autre. Si on choisit une région RA chez un sujet A et une région RB chez un sujet B, leurs cartes de connectivité ne pourront être directement comparées. Et même si nous arrivons à mettre en correspondance les régions des différents sujets, il n'est pas sûr qu'elles soient impliquées dans le même processus cognitif. En effet, une même région peut être multifonctionnelle et intervenir dans différentes associations avec d'autres régions. Elles n'auront possiblement pas le même profil de connectivité.

La mise en correspondance des régions d'un sujet à l'autre ne semble pas adaptée à notre problématique. Nous choisissons donc de déterminer les réseaux intra-sujets puis nous les comparons. Cela permet de prendre en compte la possibilité qu'une région soit impliquée dans 2 processus cognitifs différents chez 2 sujets différents.

Nous proposons donc une adaptation du profil de connectivité ainsi qu'une métrique adaptée permettant la comparabilité entre sujets. Cette comparaison se base sur la similarité de l'organisation spatiale des réseaux fonctionnels observés comme c'est le cas pour les méthodes basées sur les cartes de connectivité et pour les méthodes basées sur l'analyse en composantes indépendantes. Notre mesure de similarité va donc présenter des similitudes avec la notion de carte de connectivité, tout en étant applicable à l'ensemble des régions du cerveau à la manière des méthodes se basant sur l'ACI.

La méthode que nous proposons, va se décomposer en 4 étapes :

1. détermination des réseaux intra-sujets
2. calcul des distances entre réseaux
3. construction d'un dendrogramme multi sujets
4. sélection des réseaux multi sujets

14.1 Les réseaux intra-sujets

Les réseaux intra-sujets sont déterminés de la même façon que pour l'analyse des cartes de connectivité. Pour un sujet donné, nous déterminons pour chacune des régions (ou clusters intra-sujets) l'ensemble des régions qui lui sont le plus corrélées. Chaque région va être caractérisée par le signal moyen de l'ensemble des voxels contenus dans la région. Cette moyenne de signaux va permettre de faire ressortir l'information commune à l'ensemble des voxels considérés. Nous pouvons aussi déterminer pour chaque cluster intra-sujet les valeurs de corrélation à l'ensemble des autres clusters du sujet. Nous faisons l'hypothèse qu'une grande majorité de ces valeurs ne sont dues qu'à du bruit et donc au hasard, au sens de l'absence d'activité neuronale commune. La distribution de ces valeurs va nous permettre de déterminer la distribution des corrélations à partir de laquelle nous obtenons la corrélation minimale pour chaque région, au dessus duquel, une corrélation peut être considérée comme significative. Ainsi pour chaque région ci , on estime le T-score de Student des corrélations à l'ensemble des régions chez le même sujets. Il s'agit de comparer chaque valeur de corrélation par rapport à la distribution, supposée gaussienne, des corrélations dues au hasard. Puis nous seuillons ce T-score sans correction ($p = 0.05$) afin d'obtenir une corrélation-seuil au dessus de laquelle toute corrélation sera considérée comme significative. Nous définissons pour les N_{ci} clusters intra-sujets du sujets i , N_{ci} réseaux définis par l'ensemble des clusters ayant une corrélation significative avec le cluster ci . Ce choix implique qu'un lien significatif entre 2 régions n'est pas forcément symétrique et qu'une région peut être incluse dans plusieurs réseaux. Une fois les réseaux déterminés, il faut pouvoir les comparer en s'appuyant sur une mesure de similarité.

14.2 La métrique

Les réseaux obtenus vont être considérés comme des nuages de points, pour lesquels chaque point correspond au centre de gravité des clusters intra-sujets inclus dans le réseau. Nous introduisons une métrique permettant d'évaluer la similarité entre les nuages de points. La distribution spatiale de ses points va permettre de caractériser le comportement fonctionnel de chaque région à la manière des composantes indépendantes obtenues par ICA. Elle est le reflet du comportement fonctionnel de la région considérée.

La similarité entre réseaux va s'appuyer sur une métrique D , définie pour toute paire de réseaux A et B , appartenant ou non au même sujet (Equation 14.1). Chaque réseau est caractérisé par ses points $x(i)_A$ pour le réseau A avec $i \in [1...N_a]$, N_a le nombre de points du réseau A . La métrique se base sur la distance euclidienne d .

$$D(A, B) = \frac{1}{N_a} \sum_{i=1...N_a} \min_{j=1...N_b} d(x(i)_A, x(j)_B) + \frac{1}{N_b} \sum_{j=1...N_b} \min_{i=1...N_a} d(x(i)_A, x(j)_B) \quad (14.1)$$

Cette métrique n'est pas une distance au sens mathématique du terme. Elle vérifie bien les propriétés de symétrie et de séparation mais elle ne vérifie pas l'inégalité triangulaire (voir annexe C).

Par l'introduction de la métrique D nous pouvons comparer l'organisation spatiale de 2 réseaux différents, appartenant au même sujet ou pas. Nous caractérisons ainsi du point de vue de leur profil fonctionnel l'ensemble des régions de tous les sujets les unes par rapport aux autres.

La métrique est basée sur la comparaison de réseaux. Il apparaît que si, pour une région donnée, aucune autre région ne lui est significativement liée elle composera à elle seule son réseau. Or comme notre méthode cherche à déterminer des réseaux communs à un groupe, ce qui suppose des associations de régions interagissant entre elles, les régions isolées fonctionnellement ne seront pas prise en compte.

De plus, l'utilisation de cette métrique va permettre d'apporter une solution par rapport au nombre de cluster intra-sujets, qui était défini empiriquement. En effet, dans l'hypothèse où le nombre de régions intra-sujet est surestimé, il est très probable qu'une région puisse être scindée en deux ou plusieurs clusters contigus. L'utilisation des réseaux intra-sujets va permettre de regrouper ces différents clusters. L'impact sur la métrique sera minime puisqu'au lieu d'un point représentant la région, nous aurons les points représentant les clusters qui seront très proches l'un de l'autre. Compte tenu de la définition de notre mesure de similarité, cela n'affectera que très peu la mesure de comparaison entre les réseaux. Ainsi nous conseillons de choisir un nombre de clusters intra-sujets élevé par rapport aux données de la littérature. La limite haute étant dépendante des capacités de mémoire de la machine sur laquelle sont faites les analyses.

14.3 Les réseaux inter-sujets

A partir de cette métrique, nous utilisons une méthode hiérarchique ascendante. Plusieurs hypothèses avaient été proposées pour définir la similarité entre clusters de réseaux : une définition de la métrique pour l'union des réseaux, la distance de Ward et la distance moyenne.

La métrique peut s'appliquer à l'union de plusieurs réseaux (Equation 14.2). Si on considère un groupe de réseaux, cela revient à considérer l'union des réseaux comme un réseau unique.

$$D(A, B \cup C) = \frac{1}{N_a} \sum_{i=1 \dots N_a} \min_{j=1 \dots N_b + N_c} (x(i)_A, x(j)_{B \cup C}) + \frac{1}{N_b + N_c} \sum_{j=1 \dots N_b + N_c} \min_{i=1 \dots N_a} (x(i)_A, x(j)_{B \cup C}) \quad (14.2)$$

Cependant si on utilise la métrique appliquée à l'union des réseaux, rapidement le plus gros cluster de réseaux se retrouve être le plus proche des autres et devient le seul à fusionner. Nous avons donc reconsidéré notre métrique et envisagé de l'appliquer en utilisant la métrique de Ward ou la distance moyenne qui permettent l'obtention de groupes plus homogènes. Or la distance de Ward ne peut s'appliquer à notre métrique car elle requiert l'utilisation de la distance euclidienne. C'est donc la distance moyenne que nous avons choisi. Les clusters de réseaux sont donc obtenus par fusions itératives minimisant la moyenne des $D(A,B)$ définies pour toutes paires de réseaux A et B inclus dans le cluster obtenu par fusion. Comme précédemment, n'ayant pas trouvé d'indicateur permettant de déterminer le nombre optimal de réseaux communs, nous laissons l'utilisateur le définir. Ce paramètre peut être ajusté selon que l'on souhaite étudier des réseaux ou affiner l'analyse et chercher à distinguer des sous réseaux.

14.4 Conclusion

Nous avons proposé une caractérisation du comportement fonctionnelle de chaque région par la distribution spatiale du réseau auquel elles appartiennent. L'introduction des nuages de points associés à notre métrique permet de prendre en compte la variabilité spatiale tout en permettant la comparaison fonctionnelle des régions entre les différents sujets. Cette approche permet de comparer fonctionnellement des processus cognitifs au travers de la distribution spatiale des réseaux au sein desquels ils sont mis en jeu. Ces réseaux se basant sur la connectivité fonctionnelle présentent l'avantage d'être plus faciles à interpréter que dans le cas de l'ACI. De plus, la solution que nous proposons permet d'apporter une réponse à la problématique du nombre de régions intra-sujets qui était précédemment défini de façon empirique.

Applications

Sommaire

15.1 Protocole d'acquisition et de pré-traitement	82
15.2 Choix méthodologiques	83
15.3 Analyse	83
15.4 Présentation des résultats	84
15.5 Les réseaux communs	86
15.6 Comparaison de réseaux inter-groupes : le réseau moteur	97
15.7 Etude de la connectivité	99
15.8 conclusion	100

15.1 Protocole d'acquisition et de pré-traitement

Les données que nous avons analysées ont toutes été acquises selon le même protocole et sur la même machine (cf. Annexe A). Une population de 24 sujets sains et droitiers a été répartie en 2 groupes : pour 14 sujets nous avons réalisé des acquisitions de repos et pour 10 sujets nous avons réalisé un paradigme moteur en blocs contenant alternativement 2 consignes "bouger la main droite" et "bouger la main gauche". L'ensemble de ce jeu de données a été soumis aux prétraitements présentés en annexe B.

L'analyse de ces réseaux nécessite de débruiter les données. Parmi les traitements classiquement recommandés, il est nécessaire de s'affranchir le plus possible du mouvement du patient, du bruit d'origine cardiaque et d'origine respiratoire [117]. De plus l'utilisation d'un masque de substance grise permet d'éliminer les voxels de LCR ou de substance grise qui pourraient induire du bruit. Un filtrage passe bas était le plus souvent effectué car les réseaux de repos étaient supposés basse fréquence, mais cela est remis en doute par des études récentes [13]. De plus les réseaux que nous recherchons ne sont pas seulement des réseaux de repos car nous testerons également notre méthode sur des données contenant un paradigme. Nous ne réalisons donc pas ce filtrage qui induirait une perte d'information. De même que l'élimination de la dérive basse fréquence ne sera pas appliquée à nos données car elle induit des modifications de corrélation entre les signaux pouvant conduire à de fausses interprétations de régions anti corrélées (Figure 15.1).

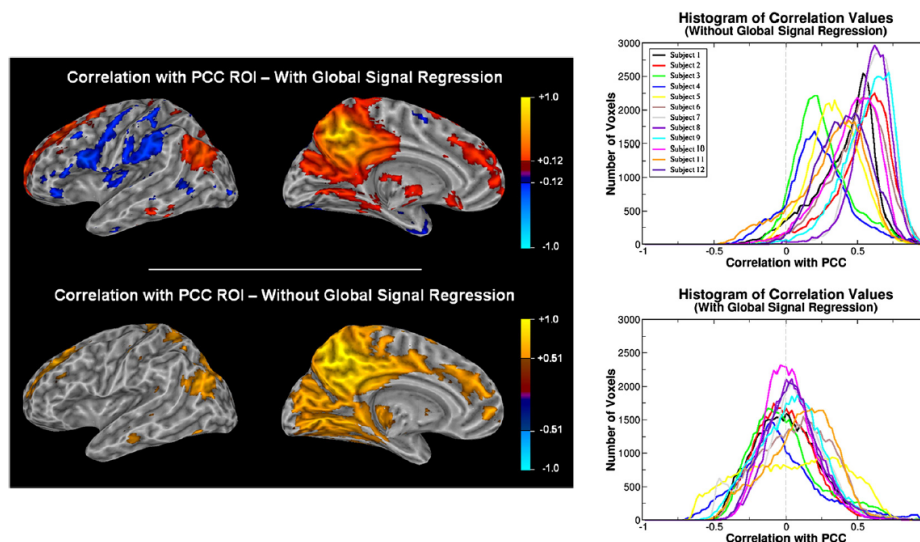


FIGURE 15.1 – Illustration de l’impact de l’élimination de la dérive basse fréquence sur la carte de connectivité moyenne de la région PCC sur 12 sujets (à gauche) et sur l’histogramme des corrélations avec l’ensemble du cerveau chez 12 sujets différents (à droite), tirée de [15]. On constate que l’élimination de la dérive basse fréquence fait apparaître des régions significativement décorrélées qui n’apparaissent pas en temps normal.

15.2 Choix méthodologiques

La méthode que nous avons développée a ensuite été appliquée aux différents jeux de données. Nous avons choisi un clustering intra-sujets avec 250 régions finales et un nombre final de réseaux communs de 250. Ce choix de paramètres a été fait pour des raisons calculatoires. En effet, l’algorithme que nous avons développé est de complexité quadratique.

Une fois les 250 réseaux communs obtenus, le choix de sélection des réseaux les plus pertinents est réalisé par un expert en neurosciences, pour les différencier des phénomènes physiologiques qui peuvent avoir une structure spatiale semblable à un réseau [118]. Ce choix a permis d’identifier 16 réseaux communs intéressants correspondant aux réseaux classiques de la littérature d’un point de vue de leur répartition spatiale et des régions de Brodmann qu’ils contiennent.

15.3 Analyse

Pour chaque réseau, nous détaillons le nombre de sujets inclus dans le réseau, en indiquant le nombre G de sujets du groupe des 24 sujets, le nombre M de sujets issus du groupe moteur sur un total de 10 et le nombre R de sujets issus du groupe repos sur total de 14.

Pour chacun des réseaux, nous n’avons ensuite considéré que les voxels dont l’intensité était supérieure ou égale à 50% du maximum, c’est à dire les voxels contenant au moins 50% des sujets du réseau commun. Nous avons identifié les différents groupes de voxels connexes et les avons affectés à différents clusters du réseau commun ($C1, C2 \dots$). Pour chacun de ces groupes de voxels, nous avons identifié à l’aide de Talairach Daemon, les régions corticales et les aires de Brodmann, auxquelles ils appartenaient. Ces données sont présentées sous forme de tableau. Pour chaque région identifiée, nous estimons la valeur de représentativité, en pourcentage, au sein du cluster de chaque région de Brodmann ou chaque gyrus obtenu. Ainsi pour la région A de Brodmann (ou gyrus) inclus dans le cluster C_i du réseau R , la représentativité $rep_{C_i \in R}(A)$ vaut :

$$rep_{C_i \in R}(A) = 100 * \frac{\sum_{x \in C_i \cap A} rep_R(x)}{\sum_{x \in C_i} rep_R(x)} \quad (15.1)$$

avec $rep_R(x)$ l'intensité du voxel x pour le réseau R , soit le nombre de sujets pour lesquels le voxel x est contenu dans le réseau R .

Un point fort de notre méthode est qu'elle permet également d'estimer la connectivité fonctionnelle au sein de ces réseaux. Pour chaque paire de groupes de voxels C_i et C_j ne contenant pas de voxels communs, nous identifions chez l'ensemble des sujets inclus dans les réseaux, toutes les paires de régions A et B de chaque sujet, incluses respectivement dans C_i et C_j . Le lien de connectivité fonctionnelle entre C_i et C_j correspond à la moyenne des corrélations entre toutes les paires de régions A et B sur l'ensemble des sujets.

15.4 Présentation des résultats

Dans la suite de ce chapitre, nous décrivons les différents réseaux communs apparaissant comme cognitivement pertinents ainsi que les aires de Brodmann qui les composent et qui ont pu être individualisées en différentes régions indépendantes spatialement les unes des autres. Nous illustrons également les interactions au sein de ces réseaux au travers de la connectivité fonctionnelle inter-régions sur l'ensemble du groupe.

Pour chacun de ces réseaux, nous présentons sa projection sur des données anatomiques. Les images sont présentées en convention radiologique, c'est à dire que l'hémisphère gauche est à droite. L'intensité des voxels correspond au nombre de sujets ayant au moins un de leurs réseaux intra-sujets inclus dans le réseau commun considéré.

Notre méthode permet de mettre en évidence à la fois la représentativité de la cartographie, et la connectivité entre les clusters identifiés. Sur la Figure 15.2, comme sur les suivantes de ce type, la partie gauche de l'échelle de couleur correspond à l'échelle de représentativité de la cartographie, visible sur l'image de gauche et la partie droite correspond à l'échelle de valeur de connectivité dont les liens sont représentés sur l'image de droite.

Nous présentons dans la section suivante (15.5) les réseaux communs que nous avons identifiés : le réseau de repos, ou Default Mode (DM, section 15.5.1), le réseau visuel (Vis, section 15.5.2), le réseau auditif (A, 15.5.3), le réseau correspondant à la fonction exécutive (FE, section 15.5.4), le réseau attentionnel (section refsec :Attentionnel) qui se décompose en réseau attentionnel ventral (VAN) et réseau attentionnel dorsal (DA), et le réseau du langage (section refsec :Langage). Nous présentons ensuite le réseau moteur dans une section à part, (section refsec :Moteur), puisqu'il sert de support à une comparaison approfondie des réseaux entre le groupe M et le groupe R. Nous avons en effet pu mettre en évidence par notre méthode les réseaux exprimés par l'un des groupes et non présents dans l'autre.

Nous avons enfin réalisé en section refsec :Etude de la connectivité une comparaison des deux groupes M et R en terme de connectivité fonctionnelle. Nous avons ainsi mis en évidence des différences de connectivité fonctionnelle inter-groupes au sein du réseau Default Mode qui est commun aux deux groupes.

Notons que notre méthode permet de retrouver l'ensemble des réseaux décrits dans la littérature (Table 15.1). La difficulté majeure de cette comparaison est la variabilité de présentation des résultats. Bien que visuellement très similaires, des réseaux identiques entre différents auteurs ne sont pas forcément associés aux mêmes gyri ou aux mêmes aires de Brodmann (BA). Cela met en avant le problème de référentiel commun à l'ensemble de la communauté.

Articles	DM	Vis1	Vis2	A	FE	DAb	DAg	DAd	VAN	LA	SM
Schoepf [112]	x	x		x	x	x					x
van Heuvel [119]	x	x	x		x		x	x			x
Beckmann [109]	x	x	x	x	x		x	x			x
De Luca [93]	x		x			x					x
Perlberg [99]	x	x				x			x	x	x
Damoiseaux [94]	x	x	x	x	x		x	x			x
Fox [120]						x			x		
Deshpande [121]	x					x					
Li [122]	x	x	x	x	x	x			x		x
Liao [123]	x	x		x	x	x			x		x
Allen2011 [124]	x	x	x	x	x		x	x	x		x
Nos réseaux	x	x	x	x	x	x			x	x	x

TABLE 15.1 – Réseaux observés dans la littérature. DM : Default Mode, Vis1 : aires visuelles primaires, Vis2 : aires visuelles secondaires, A : réseau auditif, FE : fonction exécutive, DA : réseau attentionnel dorsal (b : bilatéral, g : gauche, d : droit), VAN : réseau attentionnel ventral, LA : réseau du langage, SM : réseau sensori moteur.

15.5 Les réseaux communs

15.5.1 Default mode

Le réseau "default mode" a été mis en évidence pour la première fois par [95] en imagerie TEP comme étant un réseau métaboliquement actif au repos. Il a pour caractéristique principale de s'activer pendant les phases de repos, aussi nommées déactivation. Lors d'un test en blocs, par exemple, il s'activera lors des phases intermédiaires, à l'arrêt du stimulus. Cependant, ce réseau n'est pas simplement issu de l'arrêt répété d'une stimulation quelconque. Il est également identifiable à l'état de repos. On l'attribue souvent au processus cognitif relatif à la représentation mentale de soi dans l'environnement en lien avec l'état de conscience [125].

Nos résultats (Table 15.2) sont similaires à ceux de la littérature [109], [119], [99], [13] ou [112], retrouvant les gyri frontaux médiaux et supérieurs (BA 8/9/10/11), le précuneus et le cortex cingulaire postérieur (BA 31/23) ainsi que les gyri temporaux moyens bilatéraux (BA 39) (Figure 15.2).

Certains auteurs mettent en évidence d'autres régions en association avec celles que nous obtenons : le thalamus [93], les régions hippocampiques [103] ou [99]. Ces régions ne sont retrouvées que de façon ponctuelle et leur obtention est certainement dépendante de la méthode d'analyse utilisée. Elles n'apparaissent pas dans nos résultats.

D'autres auteurs, en revanche, retrouvent des régions qui sont anti-corrélées au réseau : le préSMA [109] ou le cervelet [126]. Là encore ces résultats sont des cas particuliers dans la littérature. Le choix de méthode que nous avons fait ne considère que les régions corrélées positivement entre elles et ne permet pas d'étudier la présence de ces anti-corrélations.

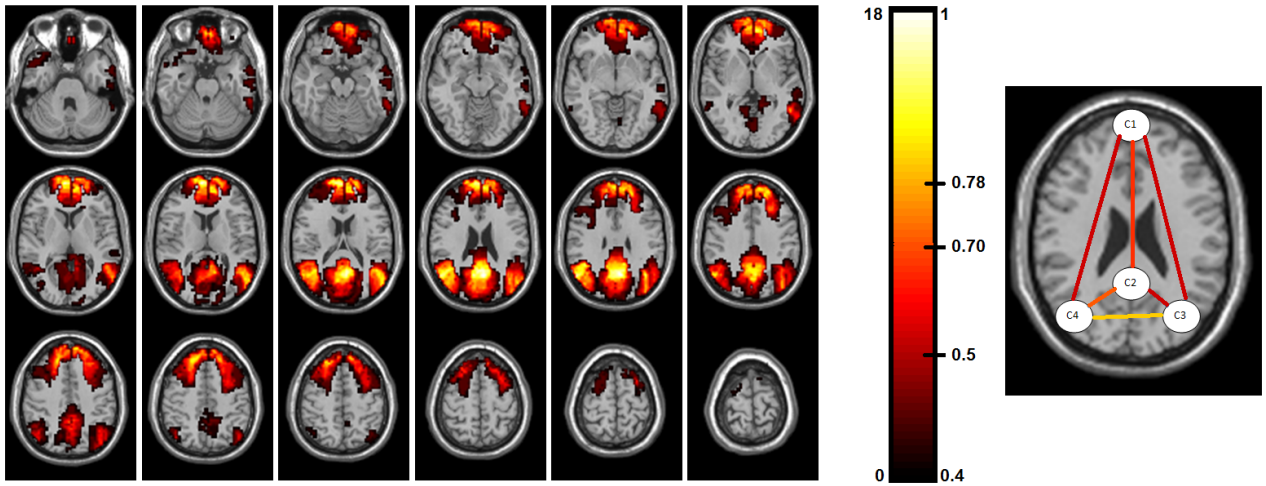


FIGURE 15.2 – Cartographie et connectivité du réseau commun Default mode.

Cluster	Aire de Brodmann	représentativité (%)	Gyrus	représentativité (%)
C1	BA 10	51	Superior frontal gyrus	56
	BA 9	21	Medial frontal gyrus	36
	BA 8	14		
	BA 11	13		
C2	BA 31	57	Precuneus	53
	BA 7	18	Posterior cingulate	27
	BA 23	14	Cingulate gyrus	13
C3 (G)	BA 39	65	Middle temporal gyrus	60
	BA 19	21	Superior temporal gyrus	24
	BA 22	10		
C4 (D)	BA 39	62	Middle temporal gyrus	38
	BA 40	21	Superior temporal gyrus	32
			Supramarginal gyrus	16

TABLE 15.2 – réseau Default Mode G=18/24 M=9/10 R=9/14

15.5.2 Visuel

Les réseaux visuels que nous obtenons (Tables 15.3, 15.4, 15.5, 15.6 et 15.7) mettent en évidence une organisation spatiale cohérente (Figure 15.3), hiérarchisée en aires visuelles primaires et en aires visuelles secondaires (aussi appelées associatives). Les aires visuelles primaires reçoivent l'information visuelle et sont composées essentiellement de l'aire 17, dite striée. Cette aire a une organisation bien spécifique pour laquelle chaque partie correspond à une localisation spatiale dans le champ visuel. C'est la rétinotopie. Les aires primaires sont essentiellement retrouvées sur le réseau Visuel 1 (Figure 15.4). Les aires visuelles associatives vont permettre d'interpréter cette information (son orientation, l'organisation spatiale de l'environnement) et d'extraire des objets de cet environnement. Les aires secondaires sont essentiellement composées des aires 18 (dites parastriées) et des aires 19 (dites extrastriées). Ces aires se retrouvent associées aux aires primaires dans le réseau visuel 1, qui est retrouvé chez l'ensemble des sujets. Elles se retrouvent de façon isolée dans le réseau visuel 4 (Figure 15.7). Les réseaux visuel 2 (Figure 15.5) et visuel 5 (Figure 15.8) sont composés respectivement des aires 19 et 39 et des aires 37 et 19. Ils correspondent à la jonction entre le cortex occipital et le cortex pariéto-temporal. Ils jouent un rôle dans la compréhension du langage. Le réseau visuel 3 (Figure 15.6) est composé principalement des aires 7 et 19. Ce réseau fait la jonction entre les aires visuelles et le lobe pariétal. Il fait le lien entre vision et proprioception permettant la coordination visio proprioceptive.

Cette distinction en plusieurs réseaux n'est pas systématiquement retrouvée par les différents auteurs [99], [93], [112] ou [123]. L'organisation en différents réseaux met d'abord en jeu le réseau visuel 1 qui intègre l'information visuelle. Celle-ci est ensuite traitée par les aires visuelles secondaires du réseau visuel 4. Cette information est ensuite associée aux aires de la compréhension et du langage par les réseaux 2 et 5 correspondant à la voie ventrale du traitement de l'information. C'est la "voie du Quoi". Elle peut être également associée aux aires de la proprioception par le réseau 3, correspondant à la voie dorsale qui est la "voie du Où".

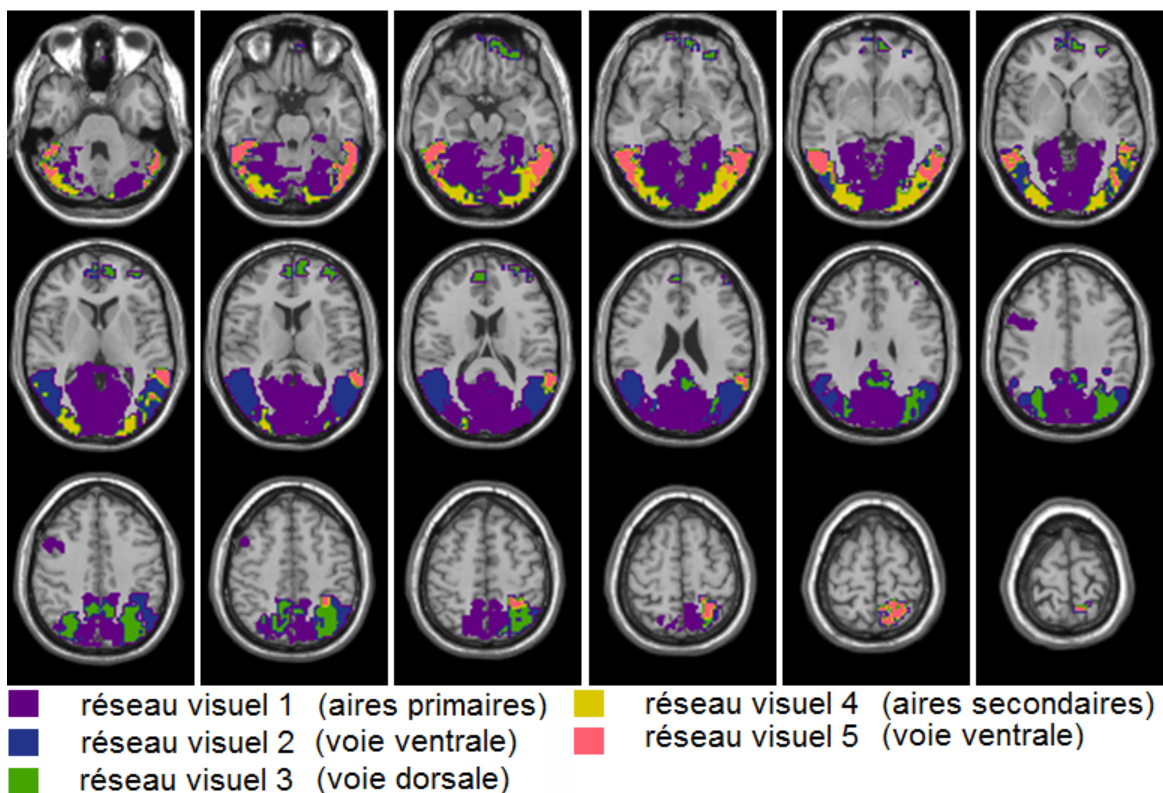


FIGURE 15.3 – Les cinq réseaux visuels que nous obtenons sont regroupés.

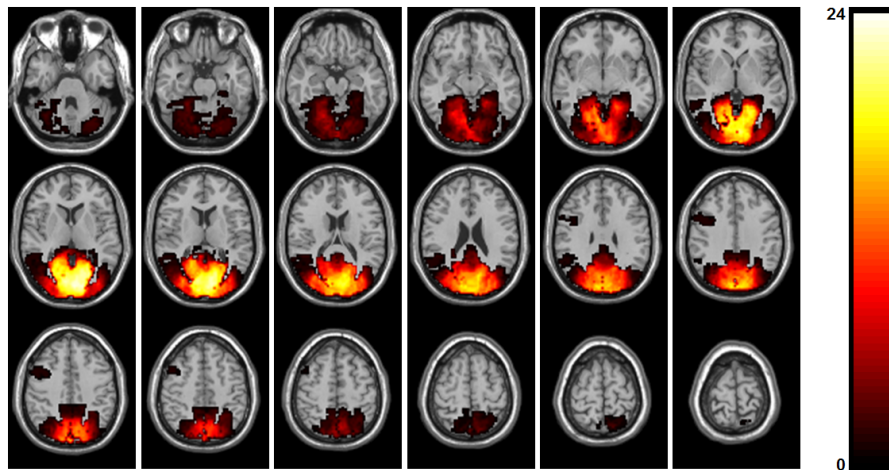


FIGURE 15.4 – Cartographie du réseau commun visuel 1.

Cluster	Aire de Brodmann	représentativité (%)	Gyrus	représentativité (%)
C1 (D-G)	BA 18	36	Cuneus	50
	BA 19	18	Lingual gyrus	17
	BA 30	15	Posterior cingulate	13
	BA 17	12	Precuneus	11

TABLE 15.3 – réseau visuel 1 G=24/24 M=10/10 R=14/14

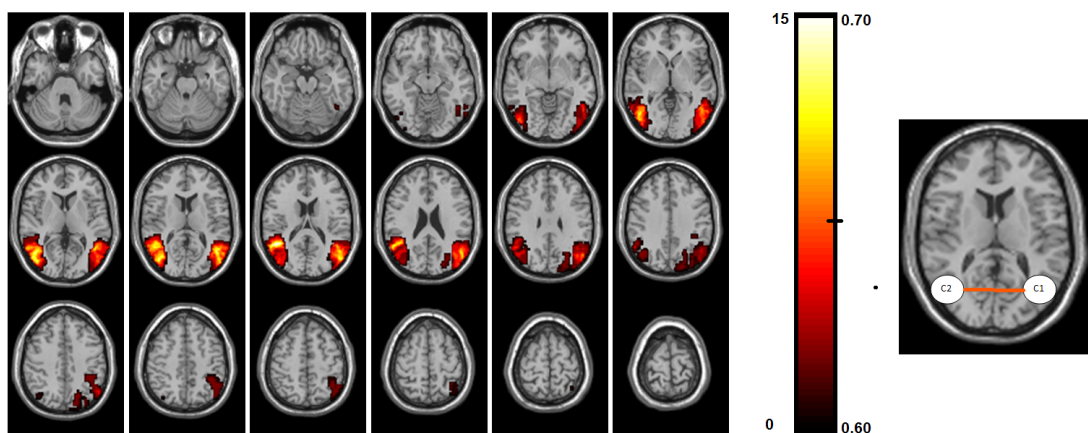


FIGURE 15.5 – Cartographie et connectivité du réseau commun visuel 2.

Cluster	Aire de Brodmann	représentativité (%)	Gyrus	représentativité (%)
C1 (G)	BA 39	36	Middle temporal gyrus	50
	BA 37	17	Superior temporal gyrus	17
	BA 19	14	Middle occipital gyrus	13
C2 (D)	BA 39	61	Middle temporal gyrus	81
	BA 19	21	Superior temporal gyrus	17

TABLE 15.4 – réseau visuel 2 G=15/24 M=7/10 R=8/14

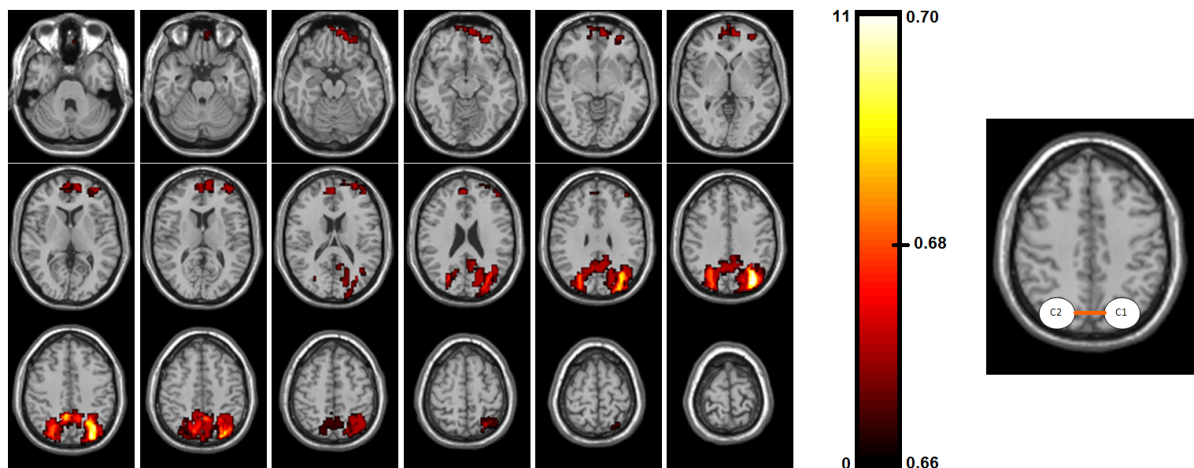


FIGURE 15.6 – Cartographie et connectivité du réseau commun visuel 3.

Cluster	Aire de Brodmann	représentativité (%)	Gyrus	représentativité (%)
C1 (G)	BA 19	50	Precuneus	54
	BA 7	30	Superior parietal lobule	18
	BA 39	17		
C2 (D)	BA 7	55	Precuneus	79
	BA 19	33		

TABLE 15.5 – réseau visuel 3 G=11/24 M=4/10 R=7/14

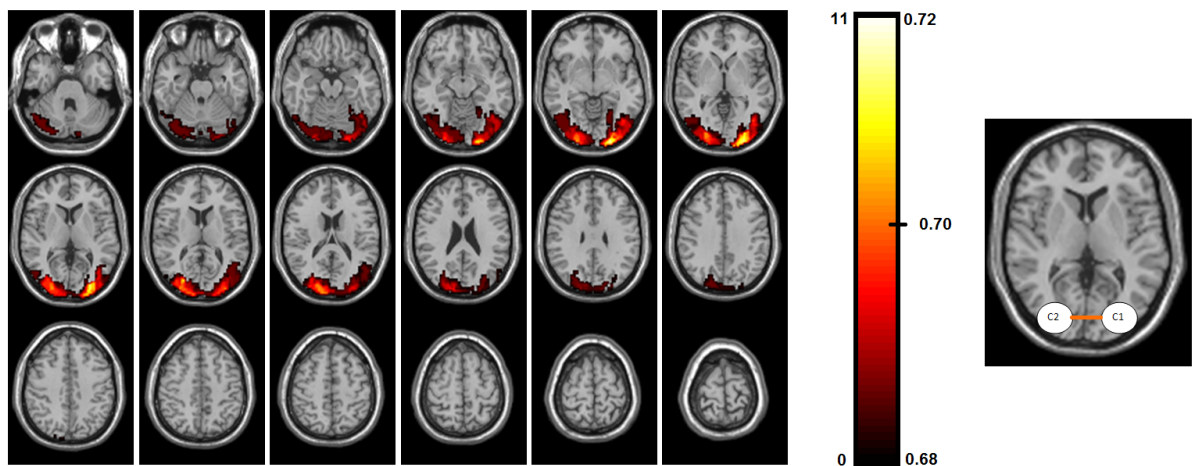


FIGURE 15.7 – Cartographie et connectivité du réseau commun visuel 4.

Cluster	Aire de Brodmann	représentativité (%)	Gyrus	représentativité (%)
C1 (G)	BA 18	76	Middle occipital gyrus	57
	BA 19	15	Cuneus	25
			Lingual gyrus	14
C2 (D)	BA 18	72	Middle occipital gyrus	58
	BA 19	24	Cuneus	34

TABLE 15.6 – réseau visuel 4 G=11/24 M=5/10 R=6/14

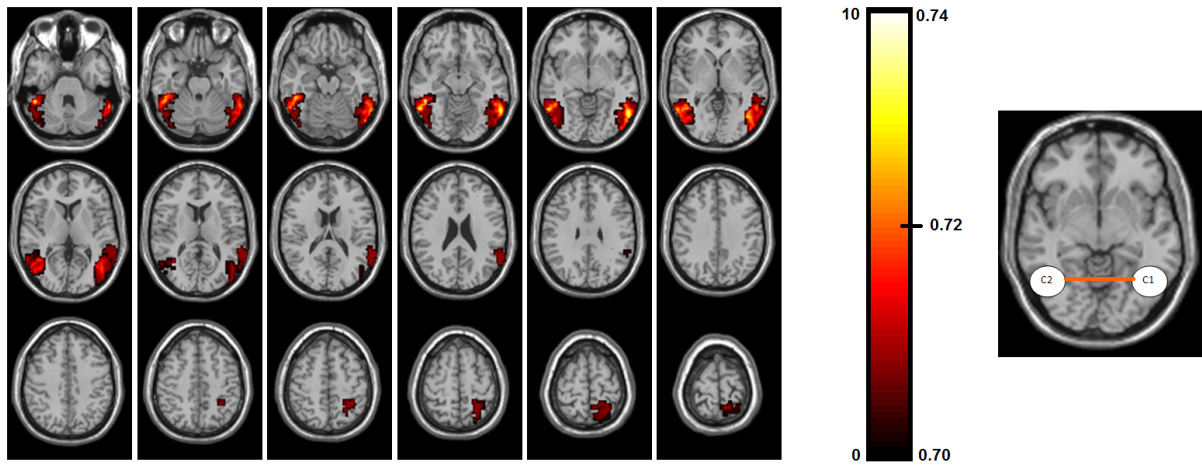


FIGURE 15.8 – Cartographie et connectivité du réseau commun visuel 5.

Cluster	Aire de Brodmann	représentativité (%)	Gyrus	représentativité (%)
C1 (G)	BA 37	64	Inferior temporal gyrus	31
			Middle temporal gyrus	30
			Fusiform gyrus	21
C2 (D)	BA 37	63	Inferior temporal gyrus	49
	BA 19	24	Middle occipital gyrus	20
			Fusiform gyrus	13
			Middle temporal gyrus	13

TABLE 15.7 – réseau visuel 5 G=10/24 M=5/10 R=5/14

15.5.3 Auditif

Le réseau auditif (Figure 15.9) que nous retrouvons est composé des aires auditives primaires du gyrus Heschl (Table 15.8). Mais le réseau semble s'étendre au delà de ces régions, comme c'est le cas pour d'autres auteurs [112] ou [109]. Or ces régions sont situées à proximité des artères cérébrales moyennes. Il est possible que la réponse BOLD des régions auditives, d'origine vasculaire, s'étende au réseau vasculaire périphérique de calibre important. Ce qui peut expliquer l'étendue de l'activité neuronale auditive observée. Le réseau auditif est beaucoup moins souvent retrouvé au sein des réseaux de repos et est parfois associé au réseau moteur [99].

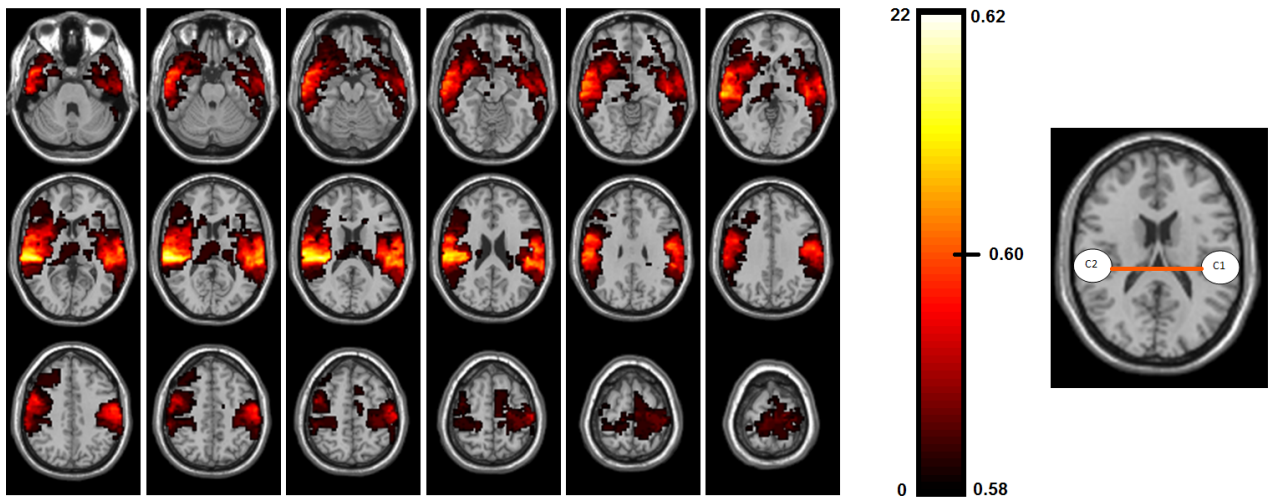


FIGURE 15.9 – Cartographie et connectivité du réseau commun auditif.

Cluster	Aire de Brodmann	représentativité (%)	Gyrus	représentativité (%)
C1 (G)	BA 40	16	Superior temporal gyrus	37
	BA 41	16	Postcentral gyrus	37
	BA 13	15	Insula	37
	BA 42	15		
	BA 22	13		
	BA 21	13		
C2 (D)	BA 42	23	Superior temporal gyrus	49
	BA 41	19	Postcentral gyrus	20
	BA 40	16	Insula	20
	BA 13	12		

TABLE 15.8 – réseau auditif G=22/24 M=10/10 R=12/14

15.5.4 Fonction exécutive

Le réseau (Figure 15.10) présenté ici comprend les gyri frontaux médians bilatéraux associés au cortex cingulaire antérieur (Table 15.9). Cette association est classiquement retrouvée lors des tâches non routinières d'apprentissage et de résolution de problèmes [127]. Il intervient dans l'ensemble des processus qui sous-tendent la planification, l'initiation, l'exécution et la supervision des comportements volontaires, dirigés vers un but. Il intervient dans la flexibilité cognitive dans la conception de stratégies nouvelles, non routinières. Ce réseau est retrouvé par [109] et [123].

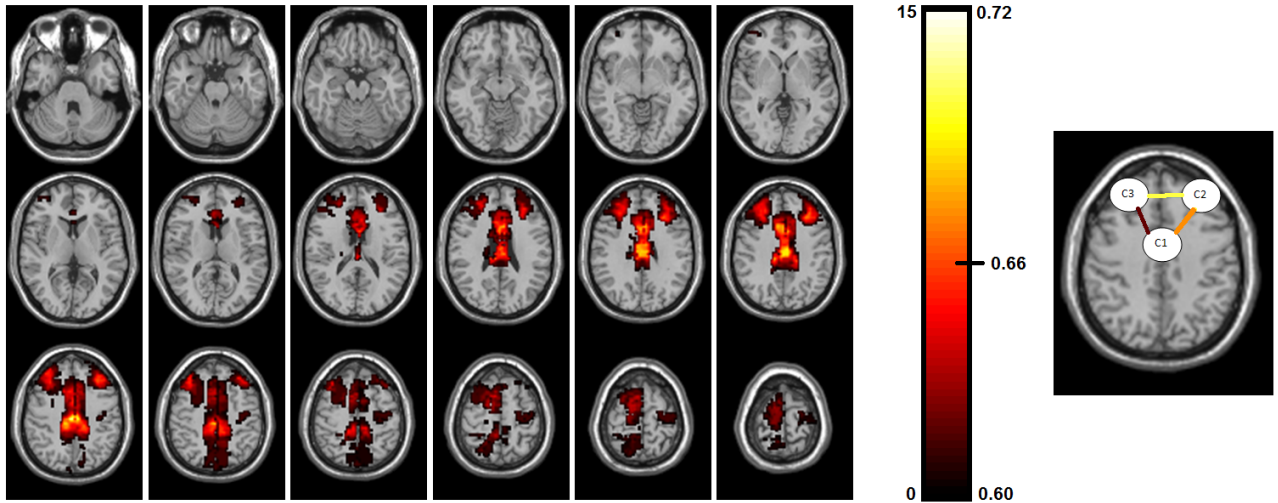


FIGURE 15.10 – Cartographie et connectivité du réseau commun frontal du contrôle exécutif.

Cluster	Aire de Brodmann	représentativité (%)	Gyrus	représentativité (%)
C1	BA 24	33	Cingulate gyrus	65
	BA 31	19	Postcentral gyrus	37
	BA 23	14		
	BA 32	11		
C2 (G)	BA 9	72	Middle frontal gyrus	82
	BA 8	13		
	BA 10	12		
C3 (D)	BA 9	63	Middle frontal gyrus	82
	BA 8	21	Superior frontal gyrus	82
	BA 10	16		

TABLE 15.9 – Réseau frontal du contrôle exécutif G=15/24 M=7/10 R=8/14

15.5.5 Attentionnel

Les réseaux attentionnels sont décrits en deux systèmes [128] : le système attentionnel dorsal et le système attentionnel ventral. Le premier est impliqué dans les interactions avec l'environnement. Il permet la réorientation de l'attention en réponse à un nouveau stimulus. [120] décrit ce réseau comme un réseau bilatéral impliquant le sillon intrapariétal et le champ oculomoteur frontal situé à la jonction entre le sillon précentral et le sillon frontal supérieur (Table 15.10). Le réseau (Figure 15.11) que nous obtenons est un réseau bilatéral comprenant les gyri frontaux médians et les lobes pariétaux inférieurs. Ce réseau est très largement retrouvé au cours des études de groupe des réseaux de repos. Il arrive cependant que ce réseau soit scindé en deux réseaux latéralisés : un réseau droit et un réseau gauche [119], [109] et [94].

Le réseau ventral décrit par [120] est latéralisé à droite et comprend la jonction temporo-pariétale et le cortex frontal ventral. Le réseau (Figure 15.12) que nous obtenons est latéralisé à droite et est composé du cortex frontal ventral (gyrus frontal inférieur et médian) et du lobule pariétal inférieur (Table 15.11). Il est moins souvent retrouvé que le réseau attentionnel dorsal et est plus variable dans sa distribution spatiale sur l'ensemble des articles le décrivant.

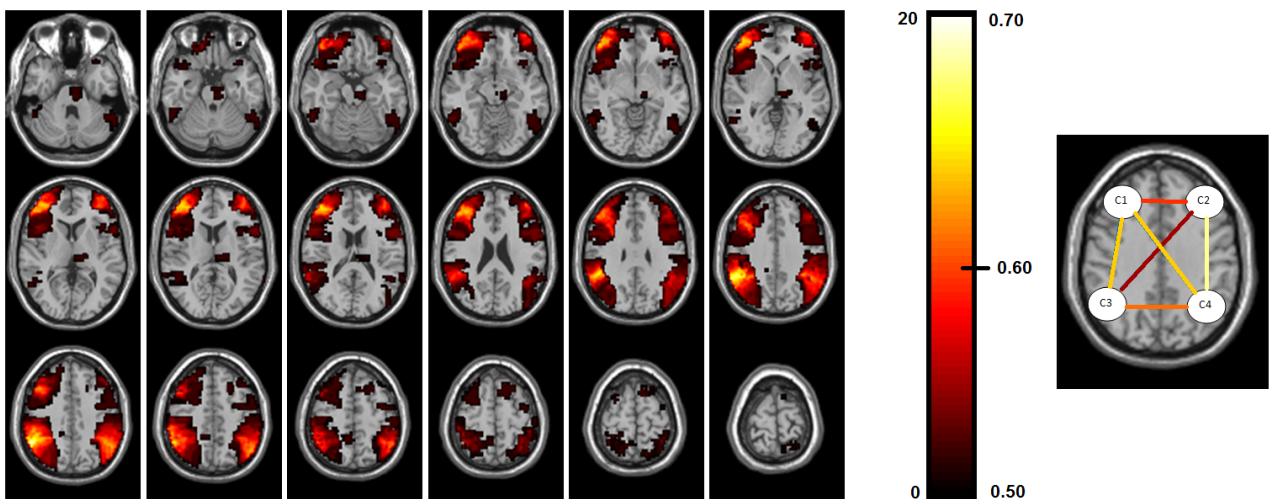


FIGURE 15.11 – cartographie du réseau commun attentionnel dorsal.

Cluster	Aire de Brodmann	représentativité (%)	Gyrus	représentativité (%)
C1 (D)	BA 10	32	Middle frontal gyrus	68
	BA 46	20	Inferior frontal gyrus	17
	BA 9	16		
	BA 11	15		
C2 (G)	BA 10	64	Middle frontal gyrus	80
	BA 11	16		
C3 (D)	BA 40	88	Inferior parietal lobule	68
			Supramarginal gyrus	19
C4 (G)	BA 40	85	Inferior parietal lobule	73
			Supramarginal gyrus	13

TABLE 15.10 – réseau attentionnel dorsal G=20/24 M=9/10 R=11/14

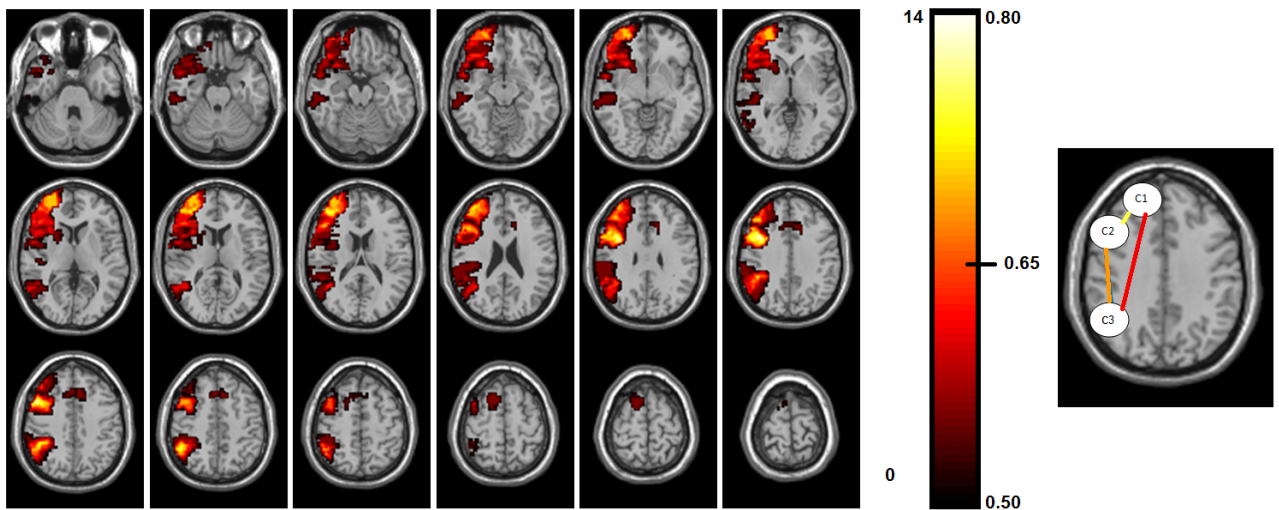


FIGURE 15.12 – cartographie du réseau commun attentionnel ventral.

Cluster	Aire de Brodmann	représentativité (%)	Gyrus	représentativité (%)
C1 (D)	BA 10	73	Middle frontal gyrus	65
	BA 46	14	Superior frontal gyrus	28
C2 (D)	BA 9	76	Inferior frontal gyrus	44
			Middle frontal gyrus	43
			Precentral gyrus	13
C3 (D)	BA 40	100	Inferior parietal lobule	89
			Supramarginal gyrus	11

TABLE 15.11 – réseau attentionnel ventral G=14/24 M=5/10 R=9/14

15.5.6 Langage

Ce réseau (Figure 15.13) est latéralisé à gauche. Il comprend l'aire 45, correspondant à l'aire de Broca, impliquée dans l'articulation du langage et les aires 39 et 40, correspondant aux aires de Wernicke, impliquées dans la compréhension du langage (Table 15.12). Cette latéralisation gauche du langage peut être obtenue car le groupe de sujets est exclusivement composé de sujets droitiers. Or on sait que chez les droitiers, le langage se situe dans l'hémisphère gauche alors que chez les gauchers, sa distribution spatiale est beaucoup plus variable.

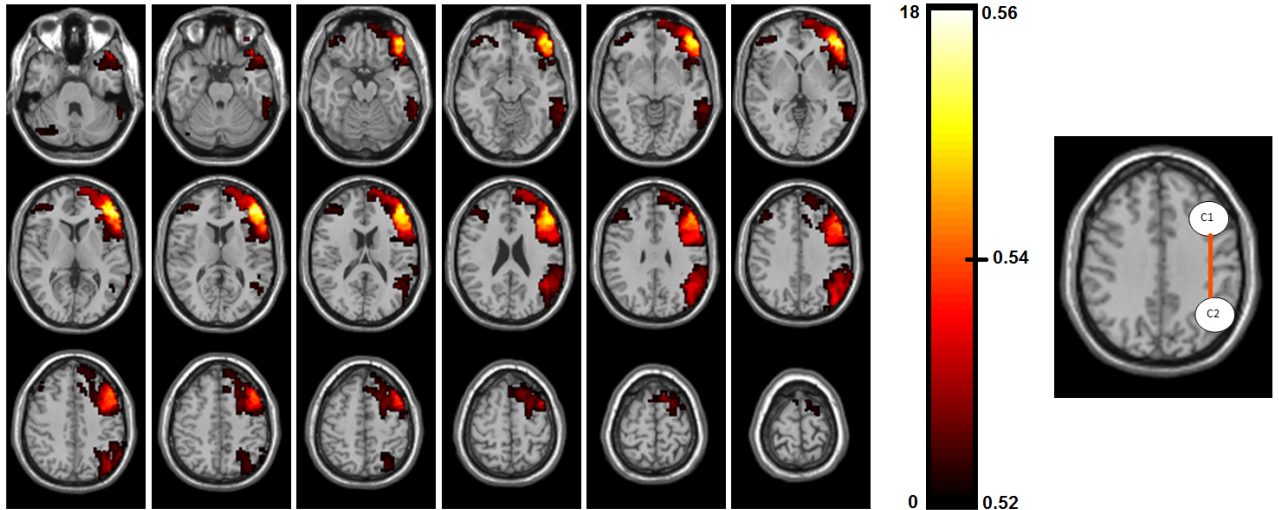


FIGURE 15.13 – cartographie du réseau commun du langage.

Cluster	Aire de Brodmann	représentativité (%)	Gyrus	représentativité (%)
C1 (D)	BA 46	30	Inferior frontal gyrus	50
	BA 47	22	Middle frontal gyrus	45
	BA 45	12		
	BA 10	10		
C2 (D)	BA 39	74	Angular gyrus	30
	BA 40	20	Superior temporal gyrus	28
			Inferior parietal lobule	14
			Precuneus	12
			Supramarginal gyrus	10

TABLE 15.12 – réseau du langage G=18/24 M=9/10 R=9/14

15.6 Comparaison de réseaux inter-groupes : le réseau moteur

Les réseaux moteurs que nous obtenons sont au nombre de trois (Tables 15.13, 15.14 et 15.15). Le premier (Figure 15.14) correspond à l'association des aires motrices bilatérales comprenant les régions postcentrales motrices (Aires 4 de Brodmann) et les aires précentrales motrices supplémentaires (aires 6 de Brodmann). Ce réseau est également classiquement retrouvé dans la littérature. Il témoigne d'une connectivité intrinsèque entre les aires sensitivo motrices même en l'absence de stimulation motrice. Le premier à le mettre en avant fut Biswal [78]. Nous obtenons également deux réseaux, (Figure 15.15) et (Figure 15.16), impliquant les aires motrices (BA 2/3/4) et le cervelet (Culmen) en controlatéral. Ces réseaux sont ceux qui ont été mis en jeu par les paradigmes moteurs imposés à 10 sujets du groupe. Le cervelet n'est pas retrouvé au repos. En effet, il n'est utilisé que lors de processus moteur répétitifs comme le paradigme en blocs réalisé.

Il est important de constater que ces deux réseaux sont essentiellement représentés au sein du groupe moteur. Ce résultat met en avant le fait que notre méthode propose une bonne classification des réseaux. Il montre également qu'il est possible, lorsque deux groupes sont analysés, de retrouver les réseaux différents entre les deux groupes en utilisant simplement l'information d'appartenance de chaque sujet à un groupe.

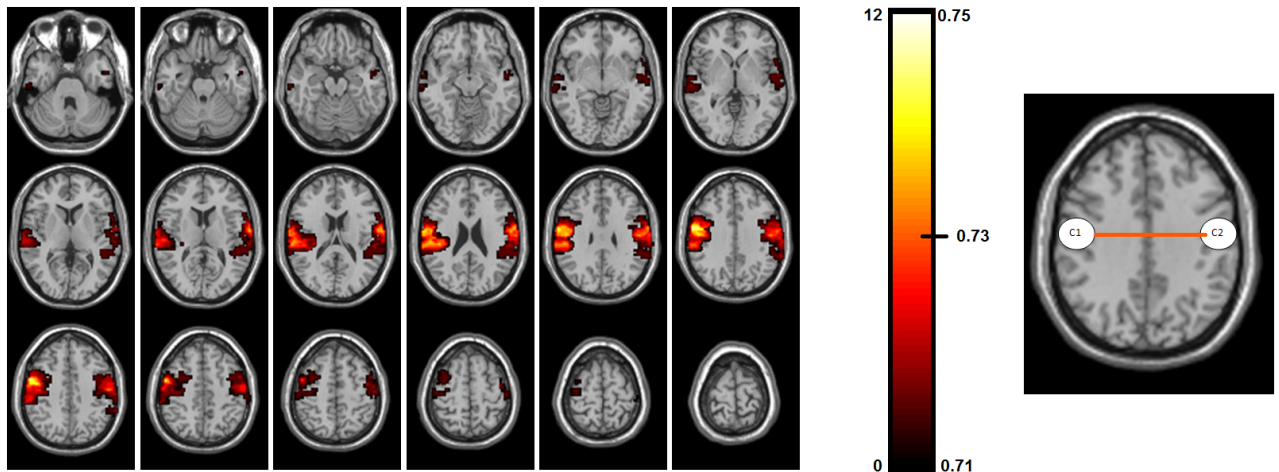


FIGURE 15.14 – cartographie du réseau commun Moteur bilatéral

Cluster	Aire de Brodmann	représentativité (%)	Gyrus	représentativité (%)
C1 (D)	BA 6	37	Precentral gyrus	45
	BA 40	21	Postcentral gyrus	23
	BA 4	10	Inferior parietal lobule	13
C2 (G)	BA 6	39	Precentral gyrus	64
	BA 4	24	Postcentral gyrus	30
	BA 43	15		
	BA 3	11		

TABLE 15.13 – Moteur bilatéral G=12/24 M=4/10 R=8/14

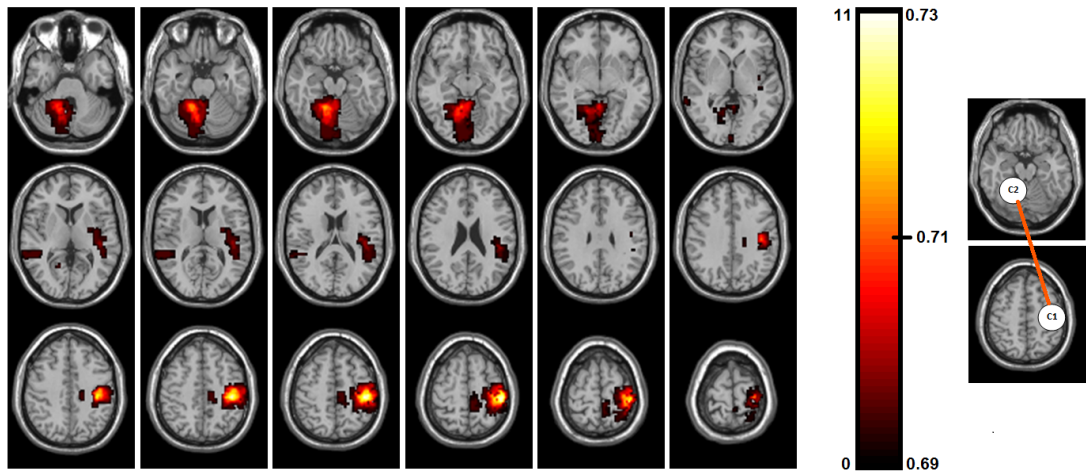


FIGURE 15.15 – cartographie du réseau commun Moteur gauche

Cluster	Aire de Brodmann	représentativité (%)	Gyrus	représentativité (%)
C1 (G)	BA 3	42	Postcentral gyrus	68
	BA 4	29	Precentral gyrus	31
	BA 2	17		
C2 (D)			Culmen	85

TABLE 15.14 – réseau Moteur gauche G=11/24 M=9/10 R=2/14

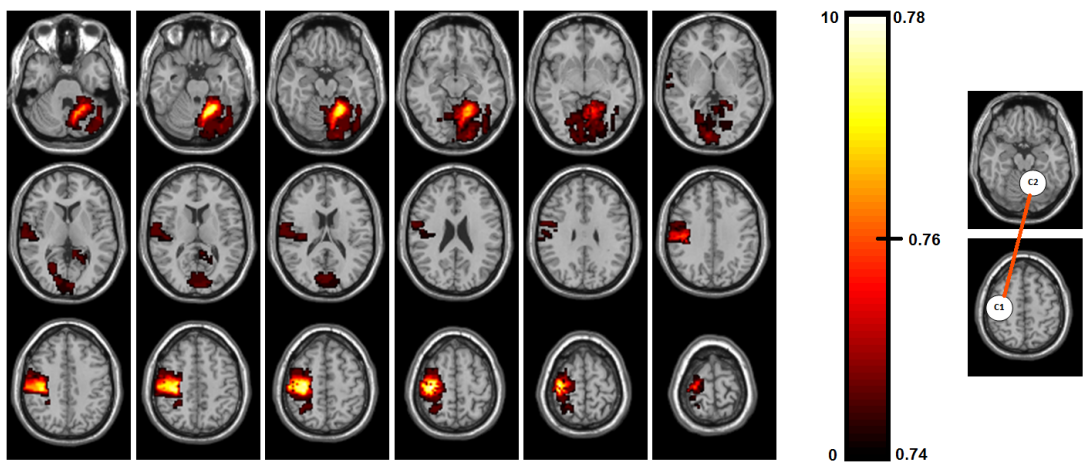


FIGURE 15.16 – cartographie du réseau commun Moteur droit

Cluster	Aire de Brodmann	représentativité (%)	Gyrus	représentativité (%)
C1 (D)	BA 4	39	Precentral gyrus	52
	BA 3	31	Postcentral gyrus	46
	BA 6	15		
	BA 2	11		
C2 (G)			Culmen	5
			Declive	28

TABLE 15.15 – réseau Moteur droit G=10/24 M=9/10 R=1/14

15.7 Etude de la connectivité

Les réseaux obtenus nous donnent une information de localisation des aires corticales impliquées dans les différents processus cognitifs. Ils permettent également de conserver l'information des signaux des différentes régions incluses dans les réseaux communs à l'ensemble des sujets (Figure 15.17). On peut ainsi utiliser directement l'information fournie par la connectivité fonctionnelle propre au réseau considéré.

Nous avons comparé les valeurs de connectivité entre les régions du réseau Default mode entre les deux groupes : le groupe moteur et le groupe de repos. Le tableau 15.16 montre pour chaque paire de régions du réseau commun, les valeurs de connectivité moyenne au sein du groupe moteur (M) et du groupe repos (R). Nous avons comparé ces valeurs par un test de Student, et nous indiquons dont son degré (p) de significativité. Cette étude met en lumière une asymétrie du réseau Default Mode.

En effet, la région C4 (à gauche sur la figure (Figure 15.17)), qui implique l'aire 39 de Brodmann, présente un comportement fonctionnel différent selon que les sujets soient au repos ou impliqués dans le paradigme moteur. En présence du paradigme, la connectivité diminue entre C4 et C2, alors qu'elle augmente de façon significative entre C4 et C3. Ce résultat met en évidence des interactions différentes au sein du réseau Default Mode selon qu'il est obtenu en mode repos ou en mode déactivation. Cette modification de connectivité est peut être due à la présence d'un stimulus ou bien à la nature même du stimulus.

Cette différence est à rapprocher des résultats obtenus par Stevens [129], qui a mis en évidence, au sein du réseau Default mode une plus grande activation de l'hémisphère droit par rapport au gauche lors que les sujets sont soumis à un stimulus.

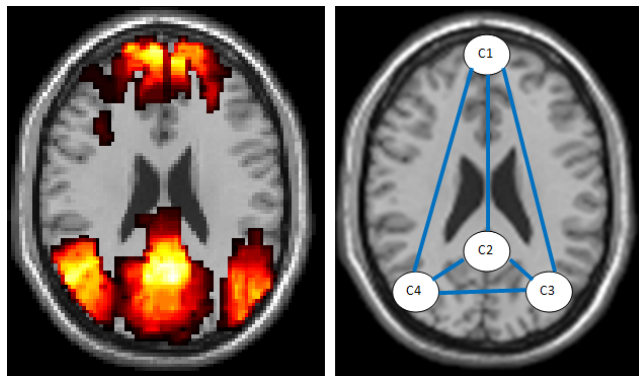


FIGURE 15.17 – Localisation (image de gauche) du réseau Default mode sur l'ensemble du groupe de sujets et aires corticales mises en jeu (image de droite).

Association de régions	Groupe moteur	Groupe Repos	degré de significativité
C1 - C2	0.61	0.68	p=0.56
C1 - C3	0.44	0.59	p=0.48
C1 - C4	0.37	0.62	p=0.31
C2 - C3	0.51	0.52	p=0.97
C2 - C4	0.59	0.79	p=0.15
C3 - C4	0.90	0.58	p=0.03

TABLE 15.16 – Connectivité fonctionnelle entre les différentes régions du réseau commun Default Mode pour le groupe moteur (M) et le groupe repos (R), valeur de significativité (p) du test de Student permettant leur comparaison. Les liens C2-C4 et C3-C4 montrent une différence significative.

15.8 conclusion

15.8.1 Ensemble des réseaux communs

L'ensemble des réseaux que nous venons de présenter est illustré Figure 15.18. On constate qu'une grande partie du cortex se trouve représentée. Pour le reste, il peut s'agir de régions isolées du point de vue de la connectivité ou de régions dont les liens de connectivité sont trop faibles pour être détectés par notre méthode. En outre nous n'avons extrait que des réseaux ayant une grande représentativité sur l'ensemble du groupe. Ainsi les réseaux ne s'exprimant que chez un ou deux sujets n'ont pas été pris en compte. Leur existence peut être attribuée à des processus cognitifs propres à un nombre restreint de sujets ou à la variabilité fonctionnelle entre les sujets.

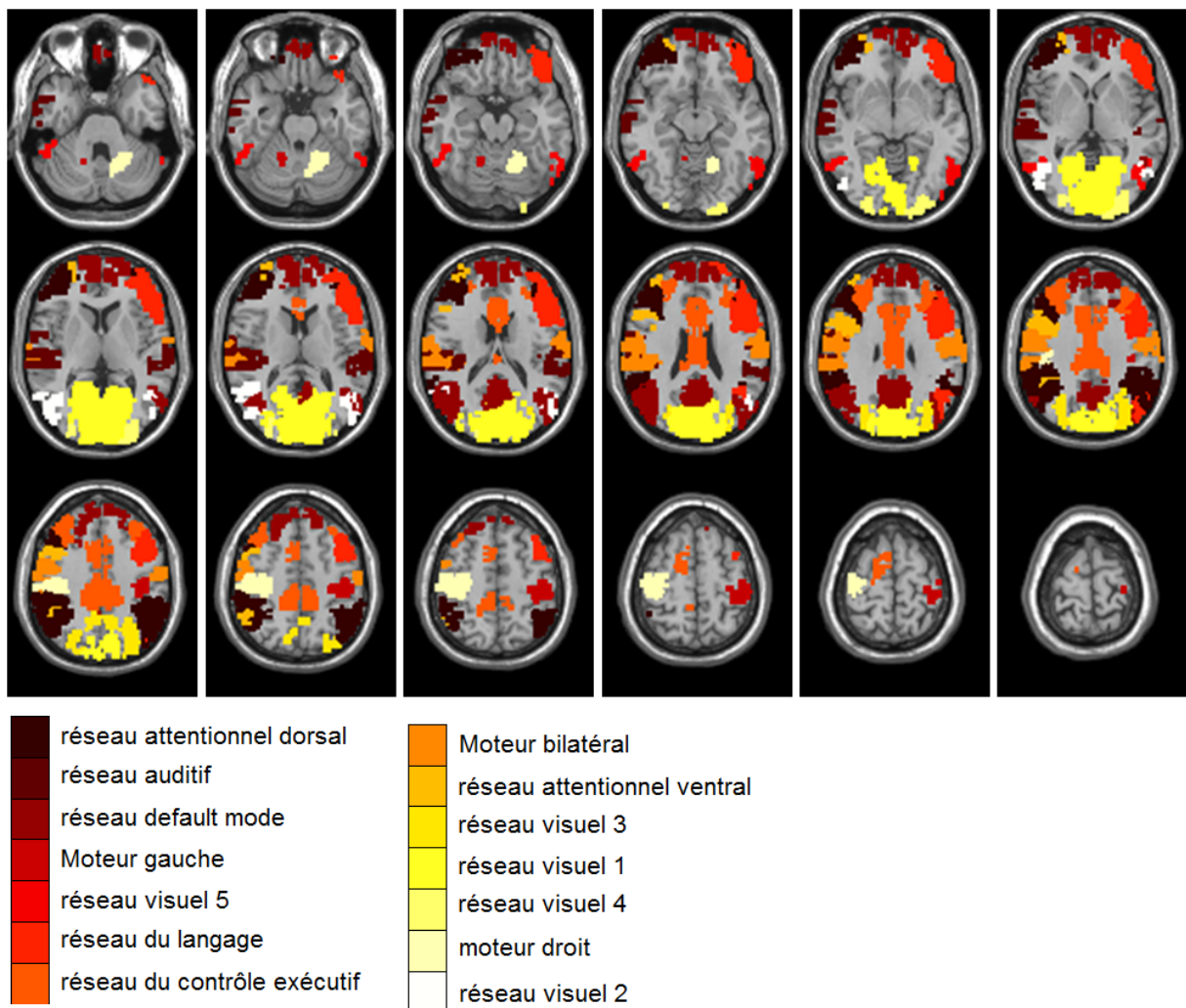


FIGURE 15.18 – cartographie de l'ensemble des réseaux communs mis en évidence par notre méthode

15.8.2 Autres réseaux

D'autres réseaux ont été obtenus. Certains d'entre eux semblent correspondre à des réseaux cohérents d'un point de vue cognitif comme les amygdales ou les thalami. Cependant notre méthode, qui consiste à regrouper des nuages de points, peut présenter des difficultés lorsqu'il s'agit de séparer des réseaux de distributions spatiales trop semblables. Par exemple il est difficile de distinguer un réseau composé des amygdales (Figure 15.19) d'un réseau issu du bruit cardiaque dont la localisation principale est les carotides. Il est également difficile de séparer les thalami (Figure 15.20) d'un bruit structuré d'origine respiratoire.

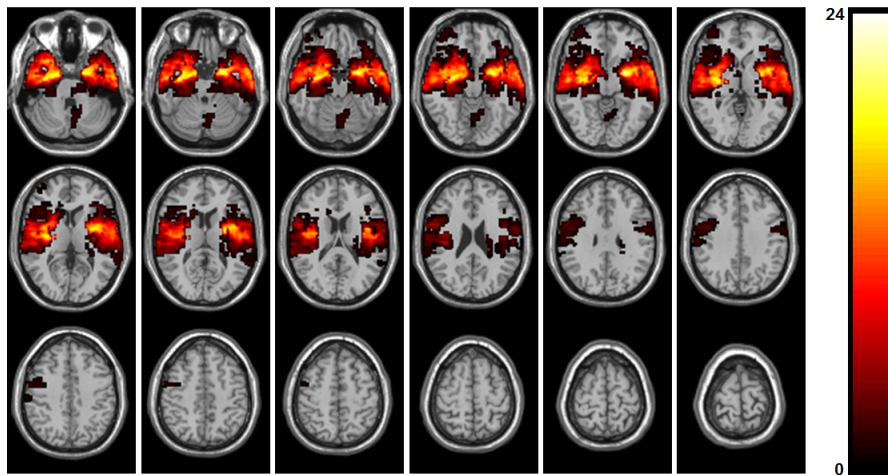


FIGURE 15.19 – cartographie du réseau commun incluant les amygdales.

Cluster	Aire de Brodmann	représentativité (%)	Gyrus	représentativité (%)
C1 (D)	BA 20	17	Uncus	47
	BA 38	14	Superior temporal gyrus	15
	BA 21	11	Parahippocampal gyrus	12
	BA 13	10	Insula	9
	Amygdala	9	Clastrum	9
			Middle temporal gyrus	9
C2 (D)	BA 21	18	Middle temporal gyrus	17
	BA 20	15	Uncus	15
	BA 13	12	Superior temporal gyrus	15
	BA 38	11	Inferior temporal gyrus	12
	Putamen	9	Insula	11
	Amygdala	9	Lentiform nucleus	10
			Parahippocampal gyrus	9

TABLE 15.17 – réseau incluant les amygdales G=24/24 M=10/10 R=14/14

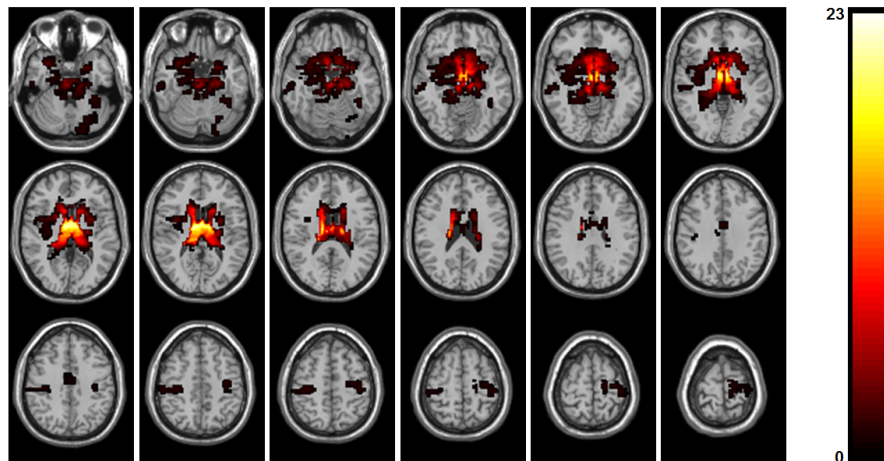


FIGURE 15.20 – cartographie du réseau commun incluant les thalami

Cluster	Aire de Brodmann	représentativité (%)	Gyrus	représentativité (%)
C1 (D-G)	Thalamus	34	Thalamus	76
	Medial dorsal nucleus	12	Midbrain	14
	Ventral lateral nucleus	11	Caudate	8

TABLE 15.18 – réseau incluant les thalami G=23/24 M=10/10 R=13/14

15.8.3 Bilan

Notre méthode permet de retrouver les réseaux communs classiquement identifiés dans la littérature. Comme il s'agit d'une méthode de type exploratoire, elle permet d'obtenir également d'autres réseaux structurés spatialement dont il est difficile de dire s'il s'agit de bruit structuré ou de processus cognitifs particuliers. En effet, pour caractériser un réseau, il faut faire le lien avec le processus cognitif qui l'engendre. La puissance de notre approche s'exprime dans la comparaison de groupes, en choisissant des différences d'un point de vue des paradigmes engagés, ou d'un point de vue pathologique. Il s'agit alors de rechercher les réseaux s'exprimant de façon exclusive dans l'un des deux groupes, comme nous l'avons fait pour le paradigme moteur. Cela nécessite donc l'introduction de l'information d'appartenance à l'un ou l'autre des deux groupes. Cette information présente l'avantage d'être simple contrairement à la chronologie du paradigme utilisée dans le GLM. En effet cette chronologie suppose une coopération complète du sujet et une très bonne réalisation du processus cognitif mis en jeu lors de l'acquisition. Cette méthode peut donc être proposée comme alternative à l'approche GLM classique, avec beaucoup moins de contraintes.

Notre approche peut donc être utilisée pour identifier dans les réseaux retrouvés des réseaux spécifiques à un groupe donné, décrits dans la littérature. A l'inverse, elle peut être également utilisée pour comparer deux groupes afin de découvrir leurs différences fonctionnelles en comparant les réseaux exprimés.

Cette utilisation peut se faire en comparant un groupe réalisant un paradigme avec un groupe au repos. En recherchant les réseaux exprimés de manière exclusive dans le groupe avec paradigme, il doit être possible d'obtenir le réseau activé par le paradigme. Une autre possibilité est de comparer un groupe de sujets sains et un groupe de sujets ayant une pathologie, réalisant tous les deux le même paradigme. Les réseaux retrouvés de façon exclusive dans chacun des groupes vont pouvoir être comparés et ainsi il est possible de mettre en avant les différences de réseaux en fonction de la pathologie.

Les résultats que nous obtenons sont conformes à ceux retrouvés dans la littérature. Ils incluent les principaux réseaux de repos les plus reproductibles ainsi que le réseau du langage qui est moins souvent retrouvé. Ces différents réseaux ne sont pas forcément retrouvés dans leur ensemble par les différents auteurs et certains d'entre eux peuvent être scindés en deux comme c'est le cas pour le réseau attentionnel dorsal.

Concernant le nombre de clusters intra-sujets défini de façon empirique, la méthode de détermination des réseaux inter sujets que nous proposons permet de regrouper des régions voisines que ne l'aurait pas été par notre méthode de clustering. En effet, si elles sont fortement corrélées, elles vont être regroupées au sein d'un même réseau. On peut donc choisir un nombre de clusters intra-sujets suffisamment grand, quitte à surestimer le nombre réel de régions. La limite haute sera uniquement dépendante des capacités de traitement de la machine sur laquelle sont réalisées les analyses.

Nous avons également pu proposer une solution permettant de prendre en compte les variabilités fonctionnelles et spatiales. En effet, comme on peut le voir figure Figure 15.21, les réseaux individuels formant un réseau commun sont très variables autant du point de vue fonctionnel que du point de vue spatiale.

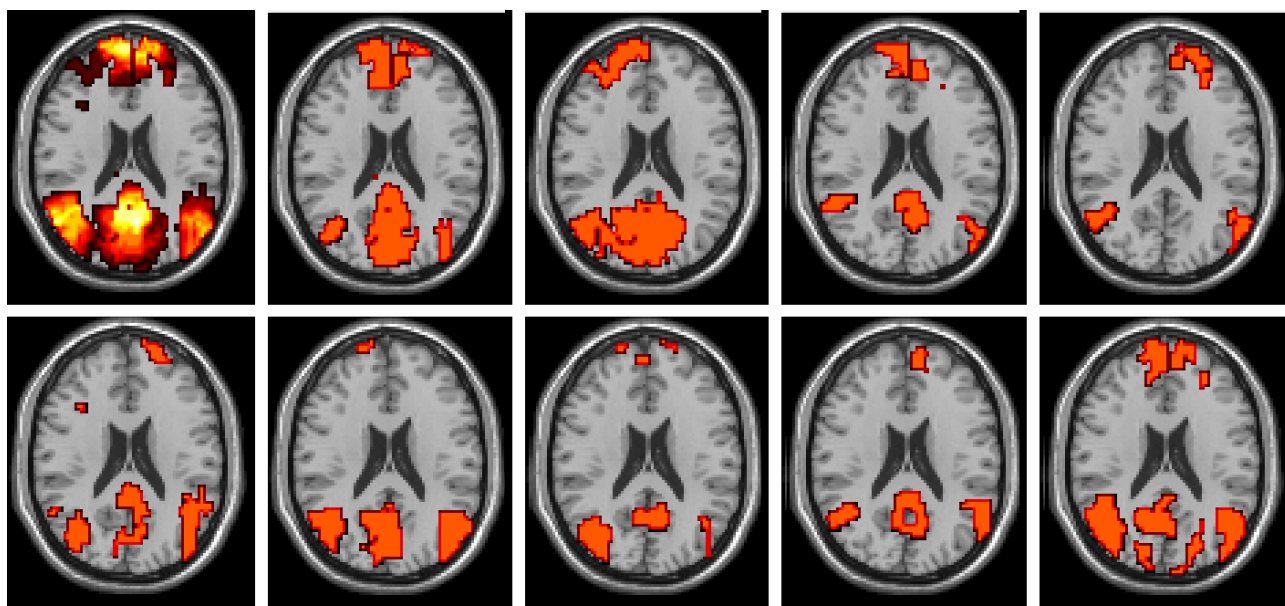


FIGURE 15.21 – Le réseau en haut à gauche est le réseau commun du default mode. Les neuf autres réseaux sont extraits de ce réseau communs et correspondent à neuf sujets différents. La disparité des localisations entre les sujets et la présence ou non de l'ensemble des régions illustrent bien la variabilité spatiale et fonctionnelle qui existent entre différents sujets.

Par ailleurs, nous proposons une méthode permettant d'extraire les réseaux s'exprimant de façon exclusive dans un groupe comparé à un autre. Cette utilisation de notre méthode permet de mettre en avant des réseaux différents entre sujets sains et sujets malades ou entre sujets ayant réalisé un paradigme donné ou pas, comme c'est le cas pour notre paradigme moteur. Cette méthode est une bonne alternative à celle proposée par [130]. Le clustering que nous réalisons permet de s'affranchir de la définition de régions d'intérêt à partir d'un atlas tel que les auteurs le proposent. Leur méthode utilise ensuite les régions d'intérêt et caractérise les différences d'interactions au cours d'un protocole en blocs chez des sujets bilingues afin de déterminer les modifications des réseaux syntaxiques. Il s'agit donc de réaliser alternativement 2 tâches et d'étudier la connectivité sur les intervalles de temps respectifs des 2 tâches. Ils mettent ainsi en évidence des différences de comportement de réseau en fonction du stimulus. Cependant la définition d'interaction par la corrélation en blocs suppose que l'activité neuronale des réseaux et le signal Bold puisse être découpés en blocs. La méthode que

nous proposons permet de s'affranchir de la prise en compte de la chronologie du paradigme et de la définition de régions d'intérêt, source d'erreur d'un point de vue de l'homogénéité fonctionnelle supposées des régions.

Les résultats obtenus sur les réseaux moteurs, séparant le réseau directement issu du paradigme, mettent également en avant la bonne discrimination des régions en fonction de leur connectivité. En effet, au repos les régions motrices sont liées fonctionnellement entre elles, alors que lors de leur implication dans un paradigme en bloc, elles sont d'avantage liées au cervelet et ce de façon unilatérale.

L'avantage de notre méthode par rapport à celle utilisant l'analyse en composantes indépendantes vient du fait que nos réseaux communs sont un ensemble de réseaux similaires sur le groupe de sujets et que chacun d'entre eux est un regroupement de régions des différents sujets. Il nous est donc possible, à partir des réseaux communs, de revenir aux réseaux intra-sujets les composant. Contrairement à l'ACI, pour laquelle les réseaux considérés sont des cartographies d'un unique signal, les réseaux que nous utilisons conservent l'information neuronale propre à chaque région le composant. Il nous est donc possible de réaliser des études de connectivité fonctionnelle sur l'ensemble des réseaux que nous obtenons comme nous l'avons illustré sur le réseau Default Mode. Il est également possible de les utiliser comme un ensemble de régions d'intérêt ou d'étudier leur comportement par la méthode de DCM (Dynamical Causal Modelling). Les réseaux que nous obtenons en inter sujets sont donc utilisables pour d'autres analyses.

Cinquième partie

Conclusions et perspectives

Conclusions et perspectives

L'objectif de cette thèse était de développer une méthode permettant l'étude des réseaux neuronaux communs à un groupe de sujets en IRMf en se basant sur l'information de connectivité fonctionnelle. Nous avons vu que la notion de réseau est au centre de la compréhension des processus cognitifs. Cette notion est définie par [10] comme la résultante d'interactions entre des régions composant l'unité représentative de l'activité au sein d'un groupe de neurones. Cela s'illustre par les notions de ségrégation et d'intégration définissant le fait que l'information neuronale s'exprime de façon homogène localement et intervient également pour mettre en relation les différentes régions impliquées dans un processus. Il faut donc pouvoir caractériser les noeuds du réseau que sont les régions et leur lien caractérisant leurs interactions. Les régions se caractérisent donc par une certaine homogénéité fonctionnelle. L'IRMf est une bonne technique, du point de vue de sa résolution spatiale, pour l'étude des réseaux. Cependant elle présente certaines contraintes dont la principale est le bruit. Les sources de bruit en IRMf sont en effet nombreuses et difficilement modélisables. De plus le caractère structuré du bruit le rend souvent difficilement dissociable de l'activité neuronale et induit une corrélation locale qu'il est nécessaire de prendre en compte. De nombreuses méthodes de réduction du bruit peuvent être utilisées mais elles ne permettent jamais de s'en affranchir complètement.

Dans ce contexte d'étude de réseaux en IRMf, nous nous sommes intéressés à deux grands points :

- caractériser la ségrégation fonctionnelle en déterminant des régions homogènes fonctionnellement.

- mettre en évidence les réseaux les plus reproductibles au sein d'un groupe de sujets.

Ces deux approches complémentaires se sont basées sur la notion de connectivité. A l'image de la connectivité anatomique mettant en évidence des liens de substance blanche entre différentes régions, il est possible de mettre en évidence un lien fonctionnel entre les régions, indépendamment de leur implication dans un paradigme. La connectivité d'une région va permettre de caractériser son comportement au sein de l'ensemble du cortex au travers de liens forts avec certaines régions (corrélées ou anti corrélées) et l'absence de corrélation avec d'autres. Les différentes régions vont donc pouvoir être positionnées au sein d'un espace fonctionnel les unes par rapport aux autres. C'est à partir de cette information fonctionnelle que nous les avons caractérisées.

Notre méthode s'appuie sur des méthodes de clustering. D'une manière générale, ce type de méthode cherche à former des groupes d'individus similaires tout en cherchant des groupes qui soient le plus dissimilaires possibles entre eux. Ces méthodes, utilisées en IRMf, vont permettre de faire émerger des données des structures caractéristiques en se basant sur une définition choisie de la notion de similarité.

La première partie de ce travail concerne le clustering intra-sujets. Elle a pour objectif de regrouper les voxels en régions compactes spatialement et homogènes du point de vue de leur activité

neuronale. Il nous est apparu important d'introduire une nouvelle métrique fonctionnelle permettant de quantifier la similarité entre voxels voisins tout en prenant en compte la corrélation spatiale des données due au bruit. En effet la plupart des méthodes se base sur une similarité de signal entre voisins définie par la distance euclidienne ou de façon équivalente sur la corrélation. Or il est admis que la similarité locale peut avoir deux origines : une activité neuronale semblable ou la présence d'un bruit structuré local. Il n'est pas possible de débruiter complètement les données d'IRMf. L'objectif étant de regrouper les voxels similaires, non pas du point de vue de leurs signaux, mais du point de vue de leur activité neuronale, nous avons donc proposé une nouvelle métrique, le profil de connectivité. Il prend en compte le biais introduit par le bruit. Nous avons démontré que le profil de connectivité est bien moins influencé par une corrélation locale induite par le bruit que ne le sont les mesures de similarités usuelles entre signaux. Cela a permis de mieux caractériser les similarités entre voxels voisins vis à vis de leur activité neuronale. En se basant sur cette métrique, nous avons implémenté une méthode de clustering basée sur ISOMAP permettant la construction d'un espace spatio-fonctionnel dont on détermine la dimensionnalité intrinsèque. L'espace construit est ensuite réduit permettant de localiser chaque voxel avec quatre coordonnées au sein de cet espace spatio-fonctionnel. Le regroupement des différents voxels nous permet l'obtention de régions compactes ayant une activité neuronale homogène. Ce travail nous a permis de mettre en évidence de régions d'intérêt et de réduire significativement la taille de nos données. Cette étape était nécessaire à l'analyse des réseaux sur un groupe de sujets.

La seconde partie est la détermination des réseaux communs à proprement parlé. La difficulté principale était la prise en compte de la variabilité spatiale et fonctionnelle très importante qui existe entre les sujets. Nous n'avons donc pas pu utiliser le profil de connectivité tel que nous l'avons défini dans la première partie. En effet, du fait de localisations des régions très différentes d'un sujet à un autre, il est difficile, malgré la normalisation, de mettre en correspondance les régions des différents sujets en se basant sur la simple appartenance à une région anatomique donnée. Nous avons donc caractérisé fonctionnellement les régions par la distribution spatiale des réseaux intra-individuels auxquels elles appartiennent. La métrique que nous proposons se basant sur la similarité entre nuages de points permet une certaine souplesse dans la prise en compte de la variabilité spatiale et donc permis la comparaison entre les sujets. La classification des réseaux intra-sujets a mis en évidence un certain nombre de réseaux plus ou moins représentés sur l'ensemble des sujets. Parmi les plus représentatifs, certains présentent des structures spatiales comparables à ceux retrouvés dans la littérature. Nous avons ainsi validé notre méthode en retrouvant un certain nombre de réseaux de repos classiquement reconnus comme étant très reproductifs. De plus, par l'introduction de données issues d'un paradigme moteur, nous avons également mis en évidence la bonne discrimination des différents réseaux par notre méthode.

Notre méthode a donc mis en avant la possibilité de caractériser indirectement l'activité neuronale par la connectivité fonctionnelle. Cela a permis la caractérisation fonctionnelle des régions sans nécessiter l'introduction de paradigme limitant le nombre de régions pris en compte. Cette nouvelle formulation de l'information fonctionnelle a permis de retrouver des réseaux classiquement obtenus par différentes méthodes.

La méthode que nous proposons va permettre une étude plus approfondie des processus cognitifs sous-tendus par les réseaux neuronaux. Cette méthode exploratoire permet de déterminer un ensemble de réseaux en inter-sujet, ce que peu de méthodes proposent. La souplesse qu'offre cette méthode permet d'obtenir des réseaux à différentes échelles selon le souhait de l'utilisateur. Dans l'application de notre méthode nous avons par exemple pu décomposer les aires visuelles en un certain nombre de réseaux différents. On peut tout à fait imaginer appliquer notre méthode sur le cortex primaire afin de mettre en évidence la rétinitopie. Il s'agit en effet d'un découpage des aires primaires en sous réseaux.

Concernant le profil de connectivité, il est construit sur la base de corrélation entre régions diffé-

rentes. Il est possible de prendre en compte la variabilité de réponse hémodynamique qu'il existe entre les régions en estimant l'influence de délai entre les signaux. [131] a démontré que l'influence des délais différents entre les réponses pouvait impacter de façon significative la corrélation entre régions. Sur le même principe, on peut caractériser les profils de connectivité dans le domaine fréquentiel par l'intermédiaire de la cohérence [132]. En effet on peut mettre en évidence que l'interaction entre deux régions différentes peut s'exprimer de façon préférentielle dans une gamme de fréquence particulière.

Nous avons également proposé de mettre en évidence des différences de réseaux entre deux conditions. Les résultats que nous obtenons sur un test moteur sont encourageants. L'application de cette procédure est relativement simple. Elle peut permettre de mettre en évidence d'une façon nouvelle l'influence d'un stimulus sur l'organisation d'un réseau.

L'ensemble de notre application a été développé à partir du logiciel SPM couramment utilisé par la communauté de l'IRMf. Cette nouvelle méthode exploratoire va permettre de mieux caractériser les processus communs à un groupe de sujets afin de pouvoir faire émerger des réponses aux nombreuses questions soulevées par les sciences cognitives.

Bibliographie

- [1] Heeger, D.J., Ress, D. : What does fMRI tell us about neuronal activity ? *Nat Rev Neurosci* **3**(2) (2002) 142–151
- [2] Huettel, S.A., Song, A.W., McCarthy, G. : *Functional Magnetic Resonance Imaging*, Second Edition. Sinauer associates, Inc (2004)
- [3] Dagle, M.S., Ingeholm, J.E., Haxby, J.V. : Localization of cardiac-induced signal change in fMRI. *Neuroimage* **9**(4) (1999) 407–415
- [4] Windischberger, C., Langenberger, H., Sycha, T., Tschernko, E.M., Fuchsjaeger-Mayerl, G., Schmetterer, L., Moser, E. : On the origin of respiratory artifacts in BOLD-EPI of the human brain. *Magn Reson Imaging* **20**(8) (2002) 575–582
- [5] Frackowiak, R., Friston, K., Frith, C., Dolan, R., Price, C., Zeki, S., Ashburner, J., Penny, W. : *Human Brain Function*. 2nd edn. Academic Press (2003)
- [6] Bisson, G., Nedellec, C. : Aide à la conception de méthodes de classification pour la construction d'ontologies. In : l'atelier Mo'K. EGC. (2001) 213 – 225
- [7] Desikan, R.S., Ségonne, F., Fischl, B., Quinn, B.T., Dickerson, B.C., Blacker, D., Buckner, R.L., Dale, A.M., Maguire, R.P., Hyman, B.T., Albert, M.S., Killiany, R.J. : An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on MRI scans into gyral based regions of interest. *Neuroimage* **31**(3) (2006) 968–980
- [8] Duvernoy, H. : *Le cerveau humain. Surface, coupes sériées tridimensionnelles et IRM*,. Springer Verlag (1992)
- [9] Simon, O., Kherif, F., Flandin, G., Poline, J.B., Rivière, D., Mangin, J.F., Bihan, D.L., Dehaene, S. : Automated clustering and functional geometry of human parietofrontal networks for language, space, and number. *Neuroimage* **23**(3) (2004) 1192–1202
- [10] Varela, F., Lachaux, J.P., Rodriguez, E., Martinerie, J. : The brainweb : phase synchronization and large-scale integration. *Nat Rev Neurosci* **2**(4) (2001) 229–239
- [11] Fox, M.D., Snyder, A.Z., Vincent, J.L., Corbetta, M., Van Essen, D.C., Raichle, M.E. : The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **102** (2005) 9673–9678.

- [12] Greicius, Krasnow, Reiss, Menon : Functional connectivity in the resting brain : a network analysis of the default mode hypothesis. *Proc Natl Acad Sci U S A* **100**(1) (2003) 253–258
- [13] Cole, D.M., Smith, S.M., Beckmann, C.F. : Advances and pitfalls in the analysis and interpretation of resting-state fmri data. *Front Syst Neurosci* **4** (2010) 8
- [14] Calhoun, V.D., Adali, T., Pearlson, G.D., Pekar, J.J. : A method for making group inferences from functional mri data using independent component analysis. *Hum. Brain Mapp.* **14** (2001) 140–151
- [15] Murphy, K., Birn, R.M., Handwerker, D.A., Jones, T.B., Bandettini, P.A. : The impact of global signal regression on resting state correlations : are anti-correlated networks introduced ? *Neuroimage* **44**(3) (2009) 893–905
- [16] Perlberg, V., Bellec, P., Anton, J.L., Pélégrini-Issac, M., Doyon, J., Benali, H. : CORSICA : correction of structured noise in fMRI by automatic identification of ICA components. *Magn Reson Med* **25**(1) (2007) 35–46
- [17] Changeux, J.P. : *L’homme neuronal*. Fayard (1983)
- [18] Broca, P.P. : Perte de la parole, ramollissement chronique et destruction partielle du lobe antérieur gauche du cerveau. *Bull. Soc. Anthropol.* **2** (1861) 235–239
- [19] Ferrier, D. : Experiments on the brain of monkeys. *Proc. R. Soc. London.* **23** (1875) 409–430
- [20] Penfield, W., Rasmussen, T. : *The cerebral cortex of man*. Macmillan (1950)
- [21] Mangin, J.F., Régis, J., Poline, J.B., Rivière, D., Poupon, C., Poupon, F., Papadopoulos, D., Delaye, F., Pizzato, O., Coulon, O., Crozier, S., Belin, P., Remy, P., Zilbovicius, M., Clark, C., Lebihan, D., Hasboun, D., Lehericy, S., Dormont, D., de Dreuille, O., Foehrenbach, H., Gaillard, J.F., Bloch, I., Samson, Y., Frouin, V. : Place de l’anatomie dans la cartographie fonctionnelle du cerveau. *Annales de l’Institut Pasteur. Actualités* **9** (1998) 243–258
- [22] Roy, C.S., Sherrington, C.S. : On the Regulation of the Blood-supply of the Brain. *J Physiol* **11**(1-2) (1890) 85–158.17
- [23] Purcell, E.M., Torrey, H.C., Pound, R. : Resonance Absorption by Nuclear Magnetic Moments in a Solid. *Phys. Rev.* **69** (1946) 37–38
- [24] Bloch, F., Hansen, W., Packard, M. : Nuclear Induction. *Phys. Rev.* **69** (1946) 127
- [25] Lauterbur, P. : Image formation by induced local interactions : exemples employing nuclear magnetic resonance. *Nature* **242** (1973) 190–191
- [26] Mansfield, P., Grannell, P. : Nmr ‘diffraction’ in solids ? *J. Phys.* **C6** (1973) 422–426
- [27] Nishimura, O. : *Principles of Magnetic Resonance Imaging*. Spring Quarter, Stanford University (1994)
- [28] Turner, R., Jezzard, P., Wen, H., Kwong, K.K., Bihan, D.L., Zeffiro, T., Balaban, R.S. : Functional mapping of the human visual cortex at 4 and 1.5 tesla using deoxygenation contrast EPI. *Magn Reson Med* **29**(2) (1993) 277–279
- [29] Pauling, L., Coryell, C.D. : The Magnetic Properties and Structure of Hemoglobin, Oxyhemoglobin and Carbonmonoxyhemoglobin. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **22** (1936) 210–216

- [30] Donnet, S., Lavielle, M., Poline, J.B. : Are fMRI event-related response constant in time ? A model selection answer. *Neuroimage* **31**(3) (2006) 1169–1176
- [31] Iidaka, T., Matsumoto, A., Haneda, K., Okada, T., Sadato, N. : Hemodynamic and electrophysiological relationship involved in human face processing : evidence from a combined fMRI-ERP study. *Brain Cogn* **60**(2) (2006) 176–186
- [32] Robinson, P.A., Drysdale, P.M., der Merwe, H.V., Kyriakou, E., Rigozzi, M.K., Germanoska, B., Rennie, C.J. : BOLD responses to stimuli : dependence on frequency, stimulus form, amplitude, and repetition rate. *Neuroimage* **31**(2) (2006) 585–599
- [33] Mangia, S., Giove, F., Tkáč, I., Logothetis, N.K., Henry, P.G., Olman, C.A., Maraviglia, B., Salle, F.D., Uurbil, K. : Metabolic and hemodynamic events after changes in neuronal activity : current hypotheses, theoretical predictions and in vivo NMR experimental findings. *J Cereb Blood Flow Metab* **29**(3) (2009) 441–463
- [34] Friston, K., Jezzard, P., Turner, R. : Analysis of functional MRI time-series. *Human brain mapping* **1** (1994) 153–171
- [35] Friston, K. : Bayesian estimation of dynamical systems : an application to fMRI. *Neuroimage* **16**(2) (2002) 513–530
- [36] Buxton, R.B., Frank, L.R. : A model for the coupling between cerebral blood flow and oxygen metabolism during neural stimulation. *J Cereb Blood Flow Metab* **17**(1) (1997) 64–72
- [37] Iadecola, C. : Regulation of the cerebral microcirculation during neural activity : is nitric oxide the missing link ? *Trends Neurosci* **16**(6) (1993) 206–214
- [38] Handwerker, D.A., Ollinger, J.M., D’Esposito, M. : Variation of BOLD hemodynamic responses across subjects and brain regions and their effects on statistical analyses. *Neuroimage* **21**(4) (2004) 1639–1651
- [39] Thulborn, K.R., Waterton, J.C., Matthews, P.M., Radda, G.K. : Oxygenation dependence of the transverse relaxation time of water protons in whole blood at high field. *Biochim Biophys Acta* **714**(2) (1982) 265–270
- [40] Ogawa, S., Lee, T.M., Nayak, A.S., Glynn, P. : Oxygenation-sensitive contrast in magnetic resonance image of rodent brain at high magnetic fields. *Magn Reson Med* **14**(1) (1990) 68–78
- [41] Portefaix, C., Gierski, F., Emeriau, S., Bittar, E., Pierot, L. : Apport du 3t en imagerie fonctionnelle d’activation : comparaison avec l’irmf à 1.5t. In : *Journées Françaises de Radiologie*, Paris (2006)
- [42] Krüger, G., Glover, G.H. : Physiological noise in oxygenation-sensitive magnetic resonance imaging. *Magn Reson Med* **46**(4) (2001) 631–637
- [43] Feinberg, D.A. : Modern concepts of brain motion and cerebrospinal fluid flow. *Radiology* **185**(3) (1992) 630–632
- [44] Raj, D., Anderson, A.W., Gore, J.C. : Respiratory effects in human functional magnetic resonance imaging due to bulk susceptibility changes. *Phys Med Biol* **46**(12) (2001) 3331–3340

- [45] Kudo, K., Terae, S., Ishii, A., Omatsu, T., Asano, T., Tha, K.K., Miyasaka, K. : Physiologic change in flow velocity and direction of dural venous sinuses with respiration : MR venography and flow analysis. *AJNR Am J Neuroradiol* **25**(4) (2004) 551–557
- [46] Draper, N., Smith, H. : *Applied Regression Analysis*. John Wiley & Sons (1981)
- [47] Aguirre, Zarahn, D. : The variability of human, BOLD hemodynamic responses. *Neuroimage* **8**(4) (1998) 360–369
- [48] Anton, J. : *De l’Imagerie par Résonance Magnétique Fonctionnelle aux activités des populations de neurones*. PhD thesis (1996)
- [49] Bell, A., Sejnowski, T. : An information-maximization approach to blind separation and blind deconvolution. *Neural Computation* **7** (1995) 1129–1159
- [50] Calhoun, V.D., Liu, J., Adali, T. : A review of group ICA for fMRI data and ICA for joint inference of imaging, genetic, and ERP data. *Neuroimage* **45**(1 Suppl) (2009) S163–S172
- [51] Beckmann, S. : Probabilistic independent component analysis for functional magnetic resonance imaging. *IEEE Transactions on Medical Imaging* **23**(2) (2004) 137–152 PubMed : 14964560 <http://www.fmrib.ox.ac.uk/fslcourse/lectures/melodic/>.
- [52] Calhoun, Adali, M.P.W.P. : fMRI activation in a visual-perception task : network of areas detected using the general linear model and independent components analysis. *Neuroimage* **14**(5) (2001) 1080–1088
- [53] McKeown, Makeig, B.J.K.B.S. : Analysis of fMRI data by blind separation into independent spatial components. *Hum Brain Mapp* **6**(3) (1998) 160–188
- [54] Stone : Independent component analysis : an introduction. *Trends Cogn Sci* **6**(2) (2002) 59–64
- [55] Goutte, C., Toft, P., Rostrup, E., Nielsen, F., Hansen, L.K. : On clustering fMRI time series. *Neuroimage* **9**(3) (1999) 298–310
- [56] Jain, A.K., Dubes, R.C. : *Algorithms for clustering data*. Prentice-Hall, Inc., Upper Saddle River, NJ, USA (1988)
- [57] MacQueen, J.B. : Some methods for classification and analysis of multivariate observations. In : *5-th Berkeley Symposium on Mathematical Statistics and Probability, 5-th Berkeley Symposium on Mathematical Statistics and Probability* (1967)
- [58] Diday, E., Schroeder, A., Ok, Y. : The dynamic clusters method in pattern recognition. In : *In IFIP Congress*. (1974) 691–697
- [59] Dunn, J. : A Fuzzy Relative of the ISODATA Process and Its Use in Detecting Compact Well-Separated Clusters. *Journal of Cybernetics* **3** (1973) 32–57
- [60] Bezdek, J.C. : *Pattern Recognition with Fuzzy Objective Function Algorithms*. Plenum Press (1981)
- [61] Meyer, J.W., Makris, N., Bates, J.F., Caviness, V.S., Kennedy, D.N. : MRI-Based topographic parcellation of human cerebral white matter. *Neuroimage* **9**(1) (1999) 1–17

- [62] Mangin, J., Frouin, V., Bloch, I., Régis, J., Lopez-Krahe, J. : From 3d magnetic resonance images to structural representations of the cortex topography using topology preserving deformations. *J. Math. Imaging Vis.* **5** (1995) 297–318
- [63] Thompson, P.M., Schwartz, C., Toga, A.W. : High-resolution random mesh algorithms for creating a probabilistic 3d surface atlas of the human brain. *Neuroimage* **3**(1) (1996) 19–34
- [64] Tzourio-Mazoyer, N., Landeau, B., Papathanassiou, D., Crivello, F., Etard, O., Delcroix, N., Mazoyer, B., Joliot, M. : Automated anatomical labeling of activations in SPM using a macroscopic anatomical parcellation of the MNI MRI single-subject brain. *Neuroimage* **15**(1) (2002) 273–289
- [65] Fischl, B., van der Kouwe, A., Destrieux, C., Halgren, E., Ségonne, F., Salat, D.H., Busa, E., Seidman, L.J., Goldstein, J., Kennedy, D., Caviness, V., Makris, N., Rosen, B., Dale, A.M. : Automatically parcellating the human cerebral cortex. *Cereb Cortex* **14**(1) (2004) 11–22
- [66] Flandin, G., Kherif, F., Pennec, X., Rivière, D., Ayache, N., Poline, J.B. : Parcellation of brain images with anatomical and functional constraints for fMRI data analysis. In : ISBI. (2002) 907 – 910
- [67] Golland, P., Golland, Y., Malach, R. : Detection of spatial activation patterns as unsupervised segmentation of fMRI data. *Med Image Comput Comput Assist Interv Int Conf Med Image Comput Comput Assist Interv* **10**(Pt 1) (2007) 110–118
- [68] Baumgartner, R., Scarth, G., Teichtmeister, C., Somorjai, R., Moser, E. : Fuzzy clustering of gradient-echo functional MRI in the human visual cortex. Part I : reproducibility. *J Magn Reson Imaging* **7**(6) (1997) 1094–1101
- [69] Cordes, D., Haughton, V., Carew, J.D., Arfanakis, K., Maravilla, K. : Hierarchical clustering to measure connectivity in fMRI resting-state data. *Magn Reson Med* **20**(4) (2002) 305–317
- [70] Dimitriadou, E., Barth, M., Windischberger, C., Hornik, K., Moser, E. : A quantitative comparison of functional MRI cluster analysis. *Artif Intell Med* **31**(1) (2004) 57–71
- [71] Alexiuk, M.D., Pizzi, N.J. : Robust centroids using fuzzy clustering with feature partitions. *Pattern Recognition Letters* **26** (2005) 1039–1046
- [72] Thirion, B., Flandin, G., Pinel, P., Roche, A., Ciuciu, P., Poline, J.B. : Dealing with the shortcomings of spatial normalization : multi-subject parcellation of fMRI datasets. *Hum Brain Mapp* **27**(8) (2006) 678–693
- [73] Friston, K. : Functional and effective connectivity in neuroimaging : A synthesis. *Hum Brain Mapp* **2** (1995) 56–78
- [74] Sporns, O., Tononi, G., Kötter, R. : The human connectome : A structural description of the human brain. *PLoS Comput Biol* **1**(4) (2005) e42
- [75] McIntosh, A.R., Gonzalez-Lima, F. : Structural equation modeling and its application to network analysis in functional brain imaging. *Hum* **2** (1994) 2–22
- [76] Friston, Harrison, P. : Dynamic causal modelling. *NeuroImage* **19** (2003) 1273–1302

- [77] Goebel, Roebroeck, K.F. : Investigating directed cortical interactions in time-resolved fMRI data using vector autoregressive modeling and Granger causality mapping. *Magn Reson Med* **21**(10) (2003) 1251–1261
- [78] Biswal, Yetkin, H.H. : Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI. *Magn Reson Med* **34**(4) (1995) 537–541
- [79] Cordes, D., Haughton, V.M., Arfanakis, K., Wendt, G.J., Turski, P.A., Moritz, C.H., Quigley, M.A., Meyerand, M.E. : Mapping functionally related regions of brain with functional connectivity MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* **21**(9) (2000) 1636–1644
- [80] Bellec, P., Perlberg, V., Jbabdi, S., Péligrini-Issac, M., Anton, J.L., Doyon, J., Benali, H. : Identification of large-scale networks in the brain using fMRI. *Neuroimage* **29**(4) (2006) 1231–1243
- [81] Emeriau, S., Blanchard, F., Poline, J., Pierot, L., Bittar, E. : Connectivity feature extraction for spatio-functional clustering of fmri data. In : International Conference on Image Processing Theory, Tools and Applications, Paris, France, IEEE (2010)
- [82] Cordes, D., Haughton, V.M., Arfanakis, K., Carew, J.D., Turski, P.A., Moritz, C.H., Quigley, M.A., Meyerand, M.E. : Frequencies contributing to functional connectivity in the cerebral cortex in "resting-state" data. *AJNR Am J Neuroradiol* **22**(7) (2001) 1326–1333
- [83] Thirion, B., Fugeras, O. : Nonlinear dimension reduction of fmridata : the laplacian embedding approach. In : 2st International Symposium on Biomedical Imaging. (2004)
- [84] Tenenbaum, J.B., de Silva, V., Langford, J.C. : A global geometric framework for nonlinear dimensionality reduction. *Science* **290**(5500) (2000) 2319–2323
- [85] Dijkstra, E.W. : A note on two problems in connexion with graphs. *Numerische Mathematik* **1** (1959) 269–271
- [86] Milligan, C. : Methodology Review : Clustering Methods. *Applied Psychological Measurement* **11** (1987) 329
- [87] Davies, D., Bouldin, D. : A Cluster Separation Measure. *International Journal of Pattern Recognition and Artificial Intelligence* **1** (2) (1979) 224–227
- [88] Calinski, R., Harabasz, J. : A Dendrite Method for Cluster Analysis. *Communications in statistics* **3** (1) (1974) 1–27
- [89] Dunn, J. : Well Separated Clusters and Optimal Fuzzy Partitions. *Journal of Cybernetics* **4** (1974) 95–104
- [90] Hartigan, J.A. : Clustering Algorithms. New York, Wiley (1975)
- [91] Tucholka, A., Thirion, B., Perrot, M., Pinel, P., Mangin, J.F., Poline, J.B. : Probabilistic anatomic-functional parcellation of the cortex : how many regions ? *Med Image Comput Comput Assist Interv Int Conf Med Image Comput Comput Assist Interv* **11**(Pt 2) (2008) 399–406
- [92] Thyreau, B., Thirion, B., Flandin, G., Poline, J.B. : Anatomic-functional description of the brain : a probabilistic approach. *ICASSP 2006 V* (2006) 1109–1112

- [93] Luca, M.D., Beckmann, C.F., Stefano, N.D., Matthews, P.M., Smith, S.M. : fmri resting state networks define distinct modes of long-distance interactions in the human brain. *Neuroimage* **29**(4) (2006) 1359–1367
- [94] Damoiseaux, J.S., Rombouts, S.A.R.B., Barkhof, F., Scheltens, P., Stam, C.J., Smith, S.M., Beckmann, C.F. : Consistent resting-state networks across healthy subjects. *Proc Natl Acad Sci U S A* **103**(37) (2006) 13848–13853
- [95] Raichle, M.E., MacLeod, A.M., Snyder, A.Z., Powers, W.J., Gusnard, D.A., Shulman, G.L. : A default mode of brain function. *Proc Natl Acad Sci U S A* **98**(2) (2001) 676–682
- [96] Lowe, Mock, S. : Functional connectivity in single and multislice echoplanar imaging using resting-state fluctuations. *Neuroimage* **7**(2) (1998) 119–132
- [97] Mantini, D., Perrucci, M.G., Gratta, C.D., Romani, G.L., Corbetta, M. : Electrophysiological signatures of resting state networks in the human brain. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **104** (2007) 13170–13175
- [98] Smith, S.M., Fox, P. T., M.K.L., Glahn, D.C., Fox, P.M., Mackay, C.E., Filippini, N., Watkins, K.E., Toro, R., Laird, A.R., , Beckmann, C.F. : Correspondence of the brain’s functional architecture during activation and rest. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **106** (2009) 13040–13045
- [99] Perlberg, V., Marrelec, G., Doyon, J., Péligrini-Issac, M., Lehericy, S., Benali, H. : Nedica : Detection of group functional networks in fmri using spatial independent component analysis. In : *ISBI’08.* (2008) 1247–1250
- [100] Fair, D.A., Dosenbach, N.U., Church, J.A., Cohen, A.L., Brahmbhatt, S., Miezin, F.M., Barch, D.M., Raichle, M.E., Petersen, S.E., Schlaggar, B.L. : Development of distinct control networks through segregation and integration. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **104** (2007) 13507–13512.
- [101] Greicius, M.D., Kiviniemi, V., Tervonen, O., Vainionpaa, V., Alahuhta, S., Reiss, A.L., Menon, V. : Persistent default-mode network connectivity during light sedation. *Hum. Brain Mapp.* **29** (2008) 839–847
- [102] Vincent, J.L., Patel, G.H., Fox, M.D., Snyder, A.Z., Baker, J.T., Van Essen, D.C., Zempel, J.M., Snyder, L.H., Corbetta, M., Raichle, M.E. : Intrinsic functional architecture in the anaesthetized monkey brain. *Nature* **447** (2007) 83–86
- [103] Greicius, M.D., Srivastava, G., Reiss, A.L., , Menon, V. : Default mode network activity distinguishes Alzheimer s disease from healthy aging : evidence from functional mri. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **101** (2004) 4637–4642
- [104] Kelly, C., de Zubicaray, G., Di Martino, A., Copland, D.A., Reiss, P.T., Klein, D.F., Castellanos, F.X., Milham, M.P., McMahon, K. : L-dopa modulates functional connectivity in striatal cognitive and motor networks : a double-blind placebo-controlled study. *J. Neurosci.* **29** (2009) 7364–7378
- [105] Salvador, Suckling, C.P.M.B. : Neurophysiological architecture of functional magnetic resonance images of human brain. *Cereb Cortex* **15** (2005) 1332–1342
- [106] McGonigle, D.J., Howseman, A.M., Athwal, B.S., Friston, K.J., Frackowiak, R.S., Holmes, A.P. : Variability in fMRI : an examination of intersession differences. *Neuroimage* **11**(6 Pt 1) (2000) 708–734

- [107] Wei, X., Yoo, S.S., Dickey, C.C., Zou, K.H., Guttman, C.R.G., Panych, L.P. : Functional MRI of auditory verbal working memory : long-term reproducibility analysis. *Neuroimage* **21**(3) (2004) 1000–1008
- [108] Morosan, P., Rademacher, J., Schleicher, A., Amunts, K., Schormann, T., Zilles, K. : Human primary auditory cortex : cytoarchitectonic subdivisions and mapping into a spatial reference system. *Neuroimage* **13**(4) (2001) 684–701
- [109] Beckmann, C.F., DeLuca, M., Devlin, J.T., Smith, S.M. : Investigations into resting-state connectivity using independent component analysis. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* **360**(1457) (2005) 1001–1013
- [110] Svensén, M., Kruggel, F., Benali, H. : Ica of fmri group study data. *NeuroImage* **16** (2002) 551–563
- [111] Schmithorst, V.J., Holland, S.K. : Comparaison of three methods for generating group statistical inferences from independent component analysis of functional magnetic resonance imaging data. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* **19** (2004) 365–368
- [112] Schöpf, V., Kasess, C.H., Lanzenberger, R., Fischmeister, F., Windischberger, C., Moser, E. : Fully exploratory network ica (fenica) on resting-state fmri data. *J Neurosci Methods* **192**(2) (2010) 207–213
- [113] Esposito, F., Bertolino, A., Scarabino, T., Latorre, V., Blasi, G., Popolizio, T., Tedeschi, G., Cirillo, S., Goebel, R., DiSalle, F. : Independent component analysis of fMRI group studies by self-organizing clustering. *Neuroimage* **25**(1) (2005) 193–205
- [114] Seghier, M.L., Price, C.J. : Dissociating functional brain networks by decoding the between-subject variability. *Neuroimage* **45**(2) (2009) 349–359
- [115] van den Heuvel, M., Mandl, R., Pol, H.H. : Normalized cut group clustering of resting-state FMRI data. *PLoS One* **3**(4) (2008) e2001
- [116] Shi, J., Malik, J. : Normalized Cuts and Image Segmentation. *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence* **22** (1997) 888–905
- [117] Van Dijk, K.R., Hedden, T., Venkataraman, A., Evans, K.C., Lazar, S.W., Buckner, R.L. : Intrinsic functional connectivity as a tool for human connectomics : theory, properties, and optimization. *J. Neurophysiol.* **103** (2010) 297–321
- [118] Wise, R.G., Ide, K., Poulin, M.J., Tracey, I. : Resting fluctuations in arterial carbon dioxide induce significant low frequency variations in BOLD signal. *Neuroimage* **21**(4) (2004) 1652–1664
- [119] van den Heuvel, M.P., Pol, H.E.H. : Exploring the brain network : A review on resting-state fmri functional connectivity. *Neuroi* **20** (2010) 519–534
- [120] Fox, M.D., Corbetta, M., Snyder, A.Z., Vincent, J.L., Raichle, M.E. : Spontaneous neuronal activity distinguishes human dorsal and ventral attention systems. *Proc Natl Acad Sci U S A* **103**(26) (2006) 10046–10051
- [121] Deshpande, G., Santhanam, P., Hu, X. : Instantaneous and causal connectivity in resting state brain networks derived from functional mri data. *NeuroImage* **54** (2011) 1043–1052

- [122] Li, R., Chen, K., Fleisher, A.S., Reiman, E.M., Yao, L., Wu, X. : Large-scale directional connections among multi resting-state neural networks in human brain : A functional mri and bayesian network modeling study. *NeuroImage* **xxx** (2011) xxx
- [123] Liao, W., Mantini, D., Zhang, Z., Pan, Z., Ding, J., Gong, Q., Yang, Y., Chen, H. : Evaluating the effective connectivity of resting state networks using conditional granger causality. *Biol Cybern* **102** (2010) 57–69
- [124] Allen, E.A., Erhardt, E.B., Damaraju, E., Gruner, W., Segall, J.M., Silva, R.F., Havlicek, M., Rachakonda, S., Fries, J., Kalyanam, R., Michael, A.M., Caprihan, A., Turner, J.A., Eichele, T., Adelsheim, S., Bryan, A.D., Bustillo, J., Clark, V.P., Ewing, S.W.F., Filbey, F., Ford, C.C., Hutchison, K., Jung, R.E., Kiehl, K.A., Kodituwakku, P., Komesu, Y.M., Mayer, A.R., Pearlson, G.D., Phillips, J.P., Sadek, J.R., Stevens, M., Teuscher, U., Thoma, R.J., Calhoun, V.D. : A baseline for the multivariate comparison of resting-state networks. *Front Syst Neurosci* **5** (2011) 2
- [125] Raichle, M.E., Snyder, A.Z. : A default mode of brain function : a brief history of an evolving idea. *Neuroimage* **37**(4) (2007) 1083–90 ; discussion 1097–9
- [126] Mazoyer, B., Zago, L., Mellet, E., Bricogne, S., Etard, O., Houdé, O., Crivello, F., Joliot, M., Petit, L., Tzourio-Mazoyer, N. : Cortical networks for working memory and executive functions sustain the conscious resting state in man. *Brain Res Bull* **54**(3) (2001) 287–298
- [127] Miller, E.K., Cohen, J.D. : An integrative theory of prefrontal cortex function. *Annu Rev Neurosci* **24** (2001) 167–202
- [128] Corbetta, M., Shulman, G.L. : Control of goal-directed and stimulus-driven attention in the brain. *Nature Reviews Neuroscience* **3** (2002) 201–215
- [129] Stevens, M.C., Calhoun, V.D., Kiehl, K.A. : Hemispheric differences in hemodynamics elicited by auditory oddball stimuli. *Neuroimage* **26**(3) (2005) 782–792
- [130] Dodel, S., Golestani, N., Pallier, C., Elkouby, V., Bihan, D.L., Poline, J.B. : Condition-dependent functional connectivity : syntax networks in bilinguals. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* **360**(1457) (2005) 921–935
- [131] Cecchi, G.A., Rao, A.R., Centeno, M.V., Baliki, M., Apkarian, A.V., Chialvo, D.R. : Identifying directed links in large scale functional networks : application to brain fmri. *BMC Cell Biol* **8 Suppl 1** (2007) S5
- [132] Sun, Miller, D. : Measuring interregional functional connectivity using coherence and partial coherence analyses of fMRI data. *Neuroimage* **21**(2) (2004) 647–658

Protocole d'acquisition des données

A.1 Acquisition des données

Les données que nous analysons ont été acquises sur une IRM Philips Achieva à 3 Teslas dans le service de neuroradiologie du Pr Pierot du CHU Maison Blanche de Reims. Pour l'ensemble de 24 sujets, nous avons réalisé une séquence anatomique et une série fonctionnelle.

L'image anatomique est une image T1 en écho de gradient obtenue par une séquence FFE avec un TR de 300 ms et un TE à 2,3 ms. Elle comprend 38 coupes de 3 mm d'épaisseur composée de 560 par 560 pixels de 0,43 mm par 0,43 mm. La FOV est de 216 par 114 par 241 mm.

Les images fonctionnelles correspondent à une série de 120 volumes $T2^*$ en séquence EPI avec un TR de 2 sec et un TE de 33 ms. Elle comprend 32 coupes de 4,5 mm d'épaisseur composée de 80 par 80 pixels de 3 mm par 3 mm. La FOV est de 240 par 144 par 240 mm.

A.2 Description du protocole

Le groupe de sujets que nous avons analysé comprend 24 sujets jeunes et droitiers. Ils ont tous signé un formulaire de consentement éclairé et un examen médical a été réalisé afin d'écarter toute contre indications à l'IRM. Ce groupe se compose de 14 sujets dont les données ont été acquises en état de repos. C'est à dire qu'aucune consigne ne leur avait été donné en dehors de celle de ne pas bouger.

Concernant les 10 sujets soumis au protocole moteur, il leur a été demandé de réaliser alternativement des mouvements de la main droite et de la main gauche. Les consignes leur ont été transmis visuellement par l'intermédiaire d'un écran placé face à l'IRM. Le paradigme se décompose en 8 blocs de 15 secondes chacun. Il est composé d'une consigne "bouger la main droite", "bouger la main gauche" et de temps de repos pour lequel aucune consigne n'était donné en dehors de l'absence de mouvement. La séquence des 8 blocs était : repos - main droite - repos - main gauche - repos - main droite - repos - main gauche.

Le prétraitement des données

L'ensemble des données a subi les mêmes prétraitements : le réalignement, le slice timing, débruitage cardiaque et respiratoire puis la normalisation. Nous n'avons eu recours à la suppression des premiers volumes souvent nécessaire car le signal met environ 10 secondes à se stabiliser. Or sur l'IRM 3T Philips, l'acquisition ne débute qu'après stabilisation du signal. Il n'est donc pas nécessaire de supprimer les premiers volumes.

A l'aide du logiciel SPM5¹, nous avons effectué le réalignement des volumes par recalage rigide de l'ensemble des volumes de chaque série sur le volume moyen. Les séries sont ensuite corrigées du décalage temporel entre les coupes par interpolation, c'est la fonction slice timing de SPM5. La coupe prise comme référence est la coupe centrale de chaque volume.

Afin d'éliminer les composantes cardiaques et respiratoire du bruit, nous avons utilisé une méthode similaire à celle proposée par [16]. A l'aide de la méthode MELODIC (Multivariate Exploratory Linear Optimized Decomposition into Independent Components) du logiciel FSL², nous avons réalisé une analyse en composantes indépendantes de nos données. Puis pour chaque série, nous avons sélectionné visuellement un certain nombre de composantes dont les distributions spatiales se situaient principalement dans le tronc cérébral et les ventricules (Figure B.1). Les signaux des composantes retenues forment un espace de signaux des bruits cardio-respiratoire. Le débruitage est obtenu en projetant les signaux de l'ensemble des voxels sur l'orthogonal de l'espace des bruits. Il suffit dans ce cas d'utiliser le procédé de Gram-Schmidt.

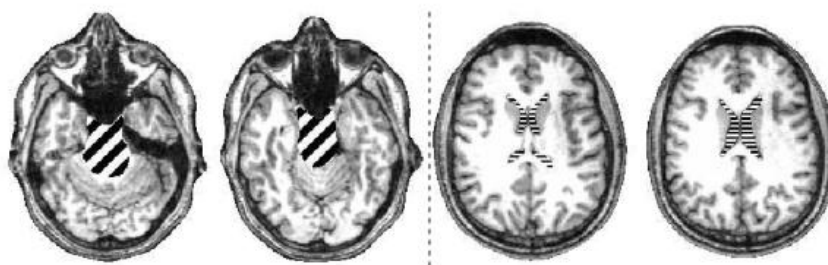


FIGURE B.1 – Le bruit cardiaque est prépondérant au niveau du tronc cérébral (à gauche) et le bruit respiratoire se retrouve essentiellement au niveau des ventricules (à droite). Illustration tirée de [16].

Les données sont ensuite normalisées par SPM5 par une transformation non linéaire dans l'es-

¹<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>

²<http://www.fmrib.ox.ac.uk/fsl/melodic/index.html>

pace stéréotaxique standard du MNI (Montreal Neurological Institute). Les images normalisées comprennent 46 coupes de 53 par 63 pixels. La taille des voxels est de 3x3x3 mm. Nous avons volontairement réduit la résolution des données afin de diminuer la taille des données à traiter.

Concernant les images anatomiques, nous réalisons une segmentation en substance blanche, substance grise et LCR par la fonction Segment de SPM5. Les images de substances des différents sujets sont ensuite utilisées pour construire un masque. Il est obtenu par construction de l'intersection de l'ensemble des masques de chaque sujet. Ainsi chaque voxel du masque appartiendra à la substance grise de chacun des sujets. Notre méthode ne tiendra compte que des 50839 voxels inclus dans ce masque.

la métrique D n'est pas une distance

C.1 Définition de D

$$D(A, B) = \frac{1}{N_a} \sum_{i=1 \dots N_a} \min_{j=1 \dots N_b} (x(i)_A, x(j)_B) + \frac{1}{N_b} \sum_{j=1 \dots N_b} \min_{i=1 \dots N_a} (x(i)_A, x(j)_B) \quad (\text{C.1})$$

C.2 La symétrie

$$D(A, B) = D(B, A)$$

Cette propriété est vérifiée par construction de la métrique D.

C.3 La séparation

$$D(A, B) = 0 \Rightarrow A = B \quad (\text{C.2})$$

Si un point de A n'est pas superposé à un autre point de B, alors D(A,B) ne peut être égale à 0 et réciproquement si un point de B n'est pas superposé à un autre point de A, alors D(A,B) ne peut être égale à 0. D(A,B) ne peut être égale à 0 que si pour tout points de A, un point de B lui est superposé et si pour tout point de B, un point de A lui est superposé, ce qui signifie que A = B

C.4 L'inégalité triangulaire

Nous démontrons que l'inégalité triangulaire n'est pas vérifiée par un contre exemple.

Soit 3 réseaux A, B et C se répartissant sur une droite Figure C.1.

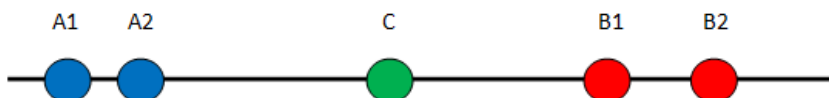


FIGURE C.1 – Exemple de 3 nuages de points A, B et C

Nous démontrons que l'inégalité suivante n'est pas vérifiée :

$$D(A, B) \leq D(A, C) + D(C, B) \quad (\text{C.3})$$

$$D(A, B) = [A2, B1] + 2.[A1, B1] + [A1, B2] \quad (\text{C.4})$$

et

$$D(A, C) + D(C, B) = [A2, C] + 2.[A1, C] + [C, B2] + 2.[C, B1] \quad (\text{C.5})$$

donc :

$$D(A, C) + D(C, B) - D(A, B) = [A2, C] + 2.[A1, C] + [C, B2] + 2.[C, B1] - [A2, B1] - 2.[A1, B1] - [A1, B2] \quad (\text{C.6})$$

$$D(A, C) + D(C, B) - D(A, B) = [A2, C] + 2.[A1, C] + [C, B2] + 2.[C, B1] - [A2, B1] - 2.[A1, B1] - [A1, B2] \quad (\text{C.7})$$

$$D(A, C) + D(C, B) - D(A, B) = -[B1, A1] \quad (\text{C.8})$$

et donc finalement :

$$D(A, C) + D(C, B) \leq D(A, B) \quad (\text{C.9})$$

La métrique D vérifie donc les propriétés de symétrie et de séparation mais pas l'inégalité triangulaire.

Mes publications

Articles dans une revue internationale avec comité de lecture (2)

- 2011 Unsupervised spatio-functional clustering of fMRI data based on new functional feature
S. Emeriau, F. Blanchard, J.-B. Poline, L. Pierot et É. Bittar
International Journal of Signal and Imaging Systems Engineering, 2012.
- 2009 Surgical treatment by electrical stimulation of the auditory cortex for intractable tinnitus
F. Litré, E. Theret, H. Tran, P. Lévêque, C. Portefaix, F. Gierski, S. Emeriau et P. Peruzzi
Brain Stimulation, 2(3) :132-137, juillet 2009.

Communications internationales avec actes (2)

- 2010 Connectivity feature extraction for spatio-functional clustering of fMRI data
S. Emeriau, F. Blanchard, J.-B. Poline, L. Pierot et É. Bittar
International Conference on Image Processing Theory, Tools and Applications (IPTA'10), IEEE, Paris, France
- 2008 fMRI clustering based on connectivity profiles
S. Emeriau, F. Gierski, L. Pierot et É. Bittar
International Society for Magnetic Resonance in Medicine 16th Scientific Meeting and Exhibition (ISMRM'08), Lyon

Communications internationales avec actes (1)

- 2008 Clustering en IRMf basé sur les profils de connectivité
S. Emeriau, J.-B. Poline, L. Pierot et É. Bittar
12ème congrès du Groupe de Recherche sur les Applications du Magnétisme en Médecine (GRAMM'08), Lyon

Communications sans actes (3)

- 2009 A new functional characterization for fMRI data clustering
S. Emeriau, L. Pierot, J.-B. Poline et É. Bittar
15th Annual Meeting - Organization for Human Brain Mapping (HBM), San Francisco, CA, USA, juin 2009.
- Clustering " anatomo-fonctionnelle des images d'IRMf : vers une résolution plus adaptée
S. Emeriau, F. Gierski, L. Pierot
Deuxièmes rencontres IRM haut Champ, Reims, février 2009
- 2006 Apport du 3T en imagerie fonctionnelle d'activation : comparaison avec l'IRMf à 1.5T
C. Portefaix, F. Gierski, S. Emeriau, É. Bittar et L. Pierot
Journées Françaises de Radiologie (JFR), Paris, octobre 2006

Caractérisation des réseaux multi-sujets en IRMf : apport du clustering basé sur la connectivité fonctionnelle

La compréhension du fonctionnement cérébral est en constante évolution depuis l'essor des neurosciences. Les nouvelles modalités d'imagerie ont permis de mettre en évidence une architecture de notre cerveau en réseaux complexes. Mon travail a pour but de développer une méthode mettant en évidence les réseaux les plus représentatifs d'un groupe de sujet en IRM fonctionnelle.

Dans un premier temps, j'ai développé une méthode de réduction des données basées sur le clustering. J'ai introduit une nouvelle caractérisation de l'information fonctionnelle par le profil de connectivité. Celui-ci permet de réduire le biais induit par le bruit présent au sein des données d'IRM fonctionnelle. De plus ce profil ne nécessite pas d'a priori sur les données contrairement aux méthodes inférentielles classiques.

Dans un deuxième temps, j'ai développé une méthode qui permet l'identification de réseaux communs sur un groupe de sujets tout en prenant en compte les variabilités spatiales et fonctionnelles inter-sujets. Les réseaux obtenus peuvent ensuite être caractérisés par leur distribution spatiale mais également par les liens de connectivités se manifestant en leur sein.

Cette méthode permet également la comparaison des réseaux de différents groupes de sujets et la mise en évidence de l'implication de réseaux différents en fonction de stimulations différentes ou d'un état pathologique.

Mots-clefs : IRMf, connectivité fonctionnelle, clustering, réseaux

Characterization of multi-subject networks in fMRI : contribution of clustering based on functional connectivity.

The comprehension of cerebral operations is in constant evolution since the rise of the neurosciences. New methods of imagery made it possible to highlight an architecture of our brain in complex networks. The purpose of my work is to develop a method to find the most representative networks of a group of subjects in Functional MRI.

In the first step, I developed a method to reduce the fMRI data size based on clustering. I introduced a new characterization of functional information by the profile of connectivity. This one makes it possible to reduce the variance induced by the noise present within the data of Functional MRI. Moreover this profile does not require a priori information on the data contrary to the traditional inferential methods.

In the second step, I developed a method to identify common networks on a group of subjects while taking into account of spatial and functional inter-subjects variability. The networks obtained can then be characterized by their spatial organization but also by their inner connectivity links.

This method also allows the comparison of the networks of various groups of subjects, making it possible to highlight the implications of different networks according to different stimulations or pathological states.

Key-words : fMRI, functional connectivity, clustering, networks

Discipline : Informatique

CRéSTIC-SIC
Université Reims Champagne-Ardenne
Rue des Crayères - BP 1035
51687 Reims CEDEX 2 FRANCE

