

AIX-MARSEILLE UNIVERSITÉ
FACULTE DE MÉDECINE DE MARSEILLE
Ecole Doctorale des Sciences de la Vie et de la Santé

T H È S E

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE MARSEILLE

Le 11 juillet 2014

Par M. Anthony FAIVRE

Né le 05 juin 1976 à Dole

ETUDE DE LA RÉORGANISATION
DE LA CONNECTIVITÉ CÉRÉBRALE
AU REPOS DANS LA SCLÉROSE EN PLAQUES

Pour obtenir le grade de DOCTORAT d'AIX-MARSEILLE UNIVERSITÉ

SPÉCIALITÉ : NEUROSCIENCES

Membres du Jury de la Thèse :

Professeur Jérôme de SEZE	Université de Strasbourg	Rapporteur
Professeur Stéphane LEHERICY	Université Paris VI	Rapporteur
Docteur Sophie ACHARD	Université de Grenoble	Examineur
Docteur Gaël VAROQUAUX	INRIA, CEA/Neurospin Saclay	Examineur
Professeur Philippe ALLA	Ecole du Val-de-Grâce	Examineur
Professeur Jean PELLETIER	Aix-Marseille Université	Examineur
Docteur Bertrand AUDOIN	Aix-Marseille Université	Co-directeur
Professeur Jean-Philippe RANJEVA	Aix-Marseille Université	Co-directeur

RÉSUMÉ EN FRANÇAIS

La Sclérose en Plaques (SEP) est une affection démyélinisante inflammatoire multifocale et chronique du système nerveux central d'origine dysimmunitaire qui représente la maladie non tumorale du système nerveux la plus fréquente du sujet jeune. L'IRM conventionnelle permet aujourd'hui de porter un diagnostic précoce et de bien caractériser l'histoire de la maladie et de ses différentes phases. Néanmoins, elle apparaît insuffisante pour appréhender les mécanismes sous-tendant l'installation du handicap moteur et cognitif qui représente un enjeu majeur pour optimiser la prise en charge des patients. Le développement de l'IRM fonctionnelle (IRMf) d'activation a montré l'existence chez les patients atteints de SEP de phénomènes de réorganisation fonctionnelle, qui pourraient en partie compenser la déstructuration tissulaire précoce et diffuse identifiée en IRM non conventionnelle structurale. Néanmoins, cette technique ne permet qu'une étude parcellaire du cerveau liée au paradigme employé et de plus, l'interprétation des niveaux d'activation reste délicate chez les patients aux performances diminuées.

L'IRMf de repos qui repose sur l'étude des fluctuations à basse fréquence du signal BOLD chez un sujet au repos, permet d'étudier les réseaux supportant les fonctions cérébrales cardinales et de contourner les limites de l'IRMf d'activation. La mise en évidence de corrélations temporelles fortes entre les fluctuations au repos du signal dans différentes régions cérébrales est à la base de l'étude de la connectivité cérébrale au repos. Cette technique a permis une meilleure analyse du fonctionnement cérébral physiologique, notamment l'importance du réseau cérébral par défaut et également des avancées physiopathologiques importantes dans certaines affections neurologiques et psychiatriques (maladie d'Alzheimer, schizophrénie, traumatismes crâniens). En utilisant l'IRMf de repos, ce travail a pour objectif de caractériser la réorganisation fonctionnelle dans la sclérose en plaques et ses liens éventuels avec le handicap.

Dans la première partie de ce travail, nous avons d'abord recherché l'existence d'une correspondance fonctionnelle avec les résultats apportés par l'IRMf d'activation afin de valider l'utilisation de la technique d'IRMf de repos. Nous avons ainsi réalisé une étude combinant les deux techniques au stade précoce de la maladie et démontré l'existence chez les patients d'une corrélation entre la plasticité fonctionnelle du système moteur non-dominant mise en évidence au repos et durant l'activation.

Nous avons ensuite abordé dans la seconde partie les relations potentielles entre la réorganisation des réseaux cérébraux de repos et les performances physiques et cognitives de treize patients au stade précoce de la maladie. Grâce à une étude en IRMf de repos et une analyse en composante indépendante, nous avons mis en évidence l'existence d'une augmentation diffuse de la connectivité cérébrale basale chez les patients, corrélée à l'intensité du handicap.

Dans la troisième partie de ce travail, nous avons recherché si cette réorganisation cérébrale fonctionnelle identifiée au repos chez les patients SEP évoluait avec la maladie en réalisant une étude longitudinale sur deux ans concernant quarante-trois patients atteints de SEP depuis dix ans en utilisant une approche par théorie des graphes. Nous avons mis en évidence l'existence d'une altération dynamique de la topologie fonctionnelle corrélée à la progression du handicap physique. Nous avons de plus démontré l'existence de phénomènes de réorganisation fonctionnelle compensatoire en regard des hubs, les régions cérébrales les plus connectées, dont l'épuisement avec l'évolution de la maladie est significativement corrélé à l'évolution du handicap physique.

Enfin, nous avons étudié en dernière partie, l'influence éventuelle que pouvaient avoir les méthodes de rééducation chez les patients SEP sur la connectivité cérébrale de repos. Quatorze patients atteints de SEP ont ainsi bénéficié d'un protocole intensif de rééducation physique d'un mois en centre spécialisé avec une évaluation clinique et par IRM structurale et fonctionnelle de repos au début, à la fin et à distance du séjour. Cette étude a permis de montrer que le gain fonctionnel transitoire obtenu par la rééducation chez les patients SEP était corrélé à une augmentation de connectivité fonctionnelle et structurale du cortex fronto-insulaire gauche. Ce dernier est très impliqué dans la commutation entre le repos et l'action, sous-tendus respectivement par le réseau cérébral par défaut et le réseau central exécutif, eux-mêmes impliqués dans les phénomènes de plasticité fonctionnelle.

En conclusion, nos travaux basés sur l'IRMf de repos démontrent l'existence d'une réorganisation fonctionnelle complexe dynamique et évolutive des réseaux cérébraux chez les patients atteints de SEP dès les premiers stades de la maladie. Ces processus de réorganisation fonctionnelle sont impliqués dans des phénomènes compensatoires sensibles à la rééducation fonctionnelle et dont l'affaiblissement avec l'évolution de la maladie participe à la progression du handicap. Ils démontrent l'intérêt de l'IRMf de repos pour la compréhension des substrats anatomo-fonctionnels du handicap dans la SEP à tous les stades de la maladie et comme potentiel instrument futur d'évaluation thérapeutique.

Mots clés: sclérose en plaques ; IRM fonctionnelle de repos ; connectivité fonctionnelle ; théorie des graphes ; plasticité cérébrale.

RÉSUMÉ EN ANGLAIS

Multiple sclerosis (MS) is a chronic inflammatory demyelinating disorder of the central nervous system which is the most frequent non-tumoral neurological disease affecting young adults. MRI is a highly performant tool to establish an early diagnosis of MS. Conventional MRI studies had also precisely depicted the natural history of MS with its different stages. Nevertheless, they failed to characterize subtil mechanisms underlying the occurrence of motor and progressive disability which is the main issue for MS patients. Task-associated functional MRI (fMRI) studies had evidenced complex functional brain reorganization in patients whatever the stage of MS. These phenomena have been interpreted as potential compensatory mechanisms counteracting microscopic brain damages depicted by non-conventional structural MRI. Nevertheless, task-associated fMRI are restricted by the characteristics of the chosen paradigm and the inability of disabled patients to perform the task with normal performances complexifying the interpretation of their findings. Resting-state fMRI (rs-fMRI), a paradigm-free method, may overcome this limitation by exploring the spontaneous BOLD fluctuations at rest in the whole brain. Rs-fMRI studies are based on the assesement of strong temporal correlations of spontaneous BOLD fluctuations in different cerebral areas. This method has provided acurate maps of meaningful neuronal networks underlying the main cerebral functions, especially the default mode network (DMN). Rs-fMRI studies have already been performed in various brain diseases (Alzheimer disease, schizophrenia, brain traumatic injuries) and have provided relevant results. The aim of this work is to depict the functional reorganization of resting-state networks in MS patients and to assess its potential relationships with disability.

In the first part of the experimental work, we aimed to compare results from rs and task-associated fMRI in MS patients. We performed an fMRI protocol combining in a same session a rs-fMRI and task-associated fMRI during a simple motor task, in a group of non-disabled patients with early MS and in healthy matched controls. This study evidenced a direct association between reorganization of functional connectivity at rest and during activation in the non-dominant motor system of MS patients.

The second study aimed to determine the motor and cognitive counterpart of brain resting-state networks reorganization in a group of thirteen early MS patients. Using rs-fMRI with independent component analysis, we evidenced an increased of the global level of connectivity in most of the rs-networks, strongly associated with the level of disability of patients.

In the third part of the experimental work, we performed a 2-year longitudinal rs-fMRI study to assess the course of rs-networks in forty-three MS patients with ten years of disease progression. We evidenced with graph theoretical approach that MS patients exhibited a dynamical alteration of functional brain topology that significantly correlated with disability progression. Brain functional reorganization was characterized by widespread brain functional connectivity enhancement particularly important in the most connected areas, so called hubs, which disappeared during the following period. This disruption of brain functional reorganization was significantly associated with disability progression. These findings strongly argue for the existence in patients with MS of compensatory mechanisms that progressively fail with disease progression.

The aim of the last part of the work was to assess the potential relationships between physical rehabilitation and brain functional reorganization in patients suffering from MS. Fourteen disabled patients were included and underwent a one-month indoor standardized physical rehabilitation. Clinical examination, rs-fMRI with graph theoretical approach and structural MRI were performed at inclusion and after the end of the rehabilitation program and one-month later. The study evidenced that the transient clinical improvement following physical rehabilitation in disabled MS patients is associated with reversible plasticity mechanisms located in the DMN, the central executive network (CEN) and in the neuronal system involved in switching between DMN and CEN.

In conclusion, these experimental work evidence that MS patients exhibit a complex and dynamical functional reorganization of rs-networks from the early stage of the disease, significantly associated with disability progression. These findings strongly argue for the existence in MS patients of compensatory mechanisms that can be transiently stimulated by rehabilitation. This PhD thesis confirms that rs-fMRI is a relevant biomarker of pathophysiology leading to disability in MS and represents a promising tool for therapeutic assessment of MS patients in the future.

Key words: multiple sclerosis ; resting-state functional MRI ; functional connectivity ; graph theory ; brain plasticity.

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Jérôme de Sèze, à Monsieur le Professeur Stéphane Lehéricy et à Monsieur le Docteur Gaël Varoquaux, pour nous avoir fait l'honneur d'être rapporteurs de ce travail,

A Madame et Messieurs les membres du jury qui nous font aujourd'hui l'honneur de juger notre thèse,

Aux Professeurs Patrick Cozzone et Jean Pelletier qui nous ont ouvert les portes du laboratoire en 2008,

A nos directeurs de thèse, le Professeur Jean-Philippe Ranjeva et le Docteur Bertrand Audoin qui sont à l'origine de ce projet, pour leur enthousiasme scientifique, leur rigueur et leur accompagnement bienveillant, ce travail est aussi le votre,

A tous les membres du CEMEREM et en particulier à l'équipe SEP, pour leur accueil chaleureux, leur science du partage et notre joyeuse collaboration,

A Wafaa et Françoise qui ont patiemment veillé sur ce parcours de « thésard », à notre amitié,

Au Professeur Philippe Alla, à Delphine Wybrecht, à Solène Genty et à tout le service de neurologie de l'HIA Sainte-Anne, pour leur soutien sans faille et leur grande disponibilité,

A mes camarades du mandat XVIII de l'Hôpital Médical de Campagne de Kaboul,

Aux patients et témoins qui nous ont accordé leur temps et leur confiance,

A Thérèse, Louis et aux aventures multiples qui nous attendent,

Deo juvante persta

TABLE DES MATIERES

ETAT DES CONNAISSANCES	8
CHAPITRE I: La Sclérose En Plaques	9
1.1 ÉPIDEMIOLOGIE	9
1.2 PHYSIOPATHOLOGIE	11
1.3 ANATOMOPATHOLOGIE	12
1.4 CARACTERISTIQUES CLINIQUES ET ELEMENTS DIAGNOSTIQUES	14
1.5 HISTOIRE NATURELLE DE LA MALADIE, PRONOSTIC ET HANDICAP	16
CHAPITRE II: Etude de la connectivité cérébrale	19
2.1 CONNECTIVITE CEREBRALE : CONCEPTS, BASES ET PRINCIPES	19
2.1.1 ORGANISATION CEREBRALE EN RESEAUX	19
2.1.2 LES DIFFERENTS TYPES DE CONNECTIVITE	19
2.2 ETUDE DE LA CONNECTIVITE CEREBRALE EN IRM FONCTIONNELLE DE REPOS	23
2.2.1 PRINCIPES	23
2.2.2 ACTIVITE CEREBRALE DE REPOS EN IRMF	24
2.2.3 LE RESEAU CEREBRAL PAR DEFAULT	28
2.2.4 IRMF DE REPOS : ASPECTS METHODOLOGIQUES ET TECHNIQUES	30
2.2.5 THEORIE DES GRAPHES	33
CHAPITRE III: Etude de la connectivité cérébrale fonctionnelle dans la SEP	40
3.1 DONNEES ISSUES DE L'IRMF D'ACTIVATION	40
3.1.1 REORGANISATION CORTICALE AU SEIN DU RESEAU MOTEUR	40
3.1.2 REORGANISATION CORTICALE AU SEIN DES SYSTEMES COGNITIFS	41
3.2 IRMF DE REPOS ET SEP	43
TRAVAIL EXPERIMENTAL	47
CHAPITRE I: Etude combinée par IRMf de repos et d'activation de la réorganisation cérébrale du réseau moteur au stade précoce de la SEP	48
CHAPITRE II: Etude des relations entre le handicap et la réorganisation de la connectivité cérébrale fonctionnelle basale au stade précoce de la SEP	64
CHAPITRE III: Etude longitudinale sur la réorganisation fonctionnelle cérébrale de repos et ses liens avec la progression du handicap dans la SEP	74
CHAPITRE IV: Etude des effets de la rééducation sur la réorganisation cérébrale fonctionnelle de repos chez les patients atteints de SEP	95
SYNTHESE, CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES	115
ANNEXES	124
REFERENCES	135
PUBLICATIONS DU DOCTORANT	149

LISTE DES ABBRÉVIATIONS

ACI : Analyse en Composante Indépendante	LTCD8 : Lymphocyte T CD8 Cytotoxique
ADC : Apparent Diffusion Coefficient	MA : Maladie d'Alzheimer
As : Astrocyte	MAG : Myelin Associated Glycoprotein
BA : Brodmann Area	Mc : Macrophage
BHE : Barrière Hémato-Encéphalique	MEG : Magneto Electro Encephalography
BOLD : Blood-Oxygen-Level Dependent	MNI : Montreal Neurologic Institute
C : Clustering	Mg : Microglie
CEN : Central Executive Network	MS : Multiple Sclerosis
C₁ : Connectivity Index	MSFC :MultipleSclerosis Functional Composite
CIS : Clinically Isolated Syndrom	MTR : Magnetic Tranfert Ratio
CMH : Complexe Majeur d'Histocompatibilité	NAA : N-Acetyl-Aspartate
CPA : Cellule Présentatrice d'Antigène	NHPT : Nine Hole Peg Test
DMN : Default Mode Network	PASAT : Paced Auditory Serial Addition Test
DTI : Diffusion Tensor Imaging	PBM : Protéine Basique de la Myéline
EAE : Encéphalite Allergique Expérimentale	PEM : Potentiels Evoqués Moteurs
EDSS : Expanded Disability Status Score	PEV : Potentiels Evoqués Visuels
EEG : Electro Encéphalo Gramme	ROI : Region Of Interest
Eglob : Efficience globale	SBAN : Substance Blanche d'Apparence Normale
Eloc : Efficience locale	SBNA : Sub Network-Based-Analysis
FDR : False Discovery Rate	SCI : Syndrome Cliniquement Isolé
FLAIR : Fluid Attenuated Inversion Recovery	SEP : Sclérose En Plaques
FOV : Field Of View	SEP- RR : SEP Rémittente Récurrente
FSL : Functional MRI of the brain software Library	SEP-SP : SEP Secondaire Progressive
ICA : Independant Component Group Analysis	SNC : Système Nerveux Central
ICAM-1 : Intacellular Cell Adhesion Molecule-1	SPM : Statistical Parametric Mapping
IDL : Interactive Data Language	SRM : Spectroscopie par Résonance Magnétique
IgG : Immunoglobuline G	TEP : Tomographie par Emission de Positons
Il : Interleukine	TNF-α : Tumor Necrosis Factor alpha
IRM : Imagerie par Résonance Magnétique	TR : Temps de Répétition
IRMf : IRM Fonctionnelle	TSA : Trouble du Spectre Autistique
K : degré	T2LL : T2 Lesion Load
L : Minimum Path Length	VCAM1 : Vascular Cell Adhesion Molecule1
LCR : Liquide Céphalo-Rachidien	

INTRODUCTION

La sclérose en plaques (SEP) est la maladie neurologique non tumorale du système nerveux central la plus fréquente du sujet jeune qui affecte en France près de 80 000 personnes. Sa définition est anatomique, liée à la présence de plaques de démyélinisation disséminées au sein du névraxe où il existe une réaction inflammatoire isolée. L'existence d'un phénomène neurodégénératif associé, notamment dans les phases avancées de la maladie est également débattue. Le mécanisme étiopathogénique sous-jacent au déclenchement de la SEP demeure incertain, mais l'hypothèse privilégiée est celle d'une réaction auto-immune déclenchée par un facteur environnemental et survenant sur un terrain génétique polygénique prédisposant.

En dépit des progrès thérapeutiques récents, le développement du handicap chez les patients atteints de SEP demeure inexorable. Il affecte à la fois les performances motrices mais également les fonctions cognitives dès les premiers stades de la maladie. Les mécanismes sous-tendant l'apparition du handicap et son développement sont méconnus. L'IRM très performante pour identifier les plaques de démyélinisation est devenue la pierre angulaire du diagnostic de la SEP qui peut être réalisé très précocement. Néanmoins, il n'existe aucune corrélation robuste entre les anomalies observées par l'IRM conventionnelle et le niveau de handicap des patients. Ce paradoxe radioclinique est en partie expliqué par l'existence d'une déstructuration tissulaire précoce de la substance blanche et de la substance grise d'apparence normale en IRM conventionnelle qui a été mise en évidence grâce à de nouvelles techniques d'IRM paramétriques. Cependant, les corrélations entre les données issues de ces techniques étudiant la microdéstructuration tissulaire et le handicap fonctionnel des patients demeurent faibles. Ce résultat semble expliqué en partie par l'existence de phénomènes de plasticité cérébrale qui pourraient limiter la répercussion clinique du processus pathologique comme les études en IRM fonctionnelle (IRMf) de tâche tendent à le démontrer. Toutefois, l'interprétation des résultats de ces études est rendue délicate chez des patients atteints de SEP dont les performances sont altérées. Par ailleurs, ce type de protocole en IRMf de tâche ne permet qu'une étude parcellaire du cerveau, restreinte au paradigme choisi.

L'étude du signal BOLD (blood-oxygen-level dependent) en IRM durant une période où le sujet ne réalise aucune tâche permet de contourner ces limites. Proposée en 1995, cette technique a démontré que les fluctuations à basse fréquence du signal BOLD contenaient une composante sous-tendant l'activité neuronale basale synchronisée au sein des principaux réseaux cérébraux. La mise en évidence de corrélations temporelles fortes entre les fluctuations au repos du signal BOLD dans certaines régions du cerveau est la base de l'étude de la connectivité cérébrale au repos. L'utilisation de nouvelles techniques statistiques et mathématiques comme l'analyse en composante indépendante et la théorie des graphes ont permis de meilleures analyses du fonctionnement cérébral physiologique,

démontrant notamment l'importance du réseau cérébral par défaut et apportant également des avancées dans les connaissances physiopathologiques de certaines affections neurologiques et psychiatriques.

Notre travail, basé sur l'utilisation de l'IRMf de repos a eu pour objectif de caractériser la réorganisation fonctionnelle dans la sclérose en plaques et ses liens éventuels avec le handicap.

Dans un premier chapitre, nous présentons l'état des connaissances concernant la physiopathologie de la SEP, les bases théoriques et méthodologiques de l'étude de la connectivité fonctionnelle en IRMf de repos ainsi que les données issues de son application dans la SEP.

Le deuxième chapitre décrit notre première étude expérimentale qui a combiné l'IRMf d'activation lors d'une tâche et l'IRMf de repos chez des patients présentant une SEP débutante afin d'évaluer le niveau de correspondance fonctionnelle entre les résultats des deux techniques et de valider l'utilisation de l'IRMf de repos dans la SEP.

Le troisième chapitre porte sur les relations potentielles entre la réorganisation des réseaux cérébraux de repos et les performances physiques et cognitives des patients au stade précoce de la maladie que nous avons évaluées au moyen d'une étude transversale en IRMf de repos avec analyse des données en composante indépendante.

Le quatrième chapitre traite de l'évolution de la réorganisation cérébrale fonctionnelle au cours de la maladie et de ses liens éventuels avec le handicap, abordée grâce à une étude longitudinale en IRMf de repos avec analyse des données par la théorie des graphes.

Nous avons étudié dans le cinquième chapitre l'influence éventuelle que pouvaient avoir les méthodes de rééducation physique sur la connectivité cérébrale au repos de patients atteints de SEP inclus dans une étude combinée d'IRMf de repos et d'IRM structurale et évalués au début, à la fin et à distance d'un protocole de rééducation intensif en centre spécialisé.

Enfin le sixième chapitre est une conclusion générale et une mise en perspective des résultats des différents travaux.

PREMIÈRE PARTIE : ÉTAT DES CONNAISSANCES

Chapitre I: La Sclérose en Plaques

La sclérose en plaques est définie comme une affection démyélinisante et inflammatoire multifocale chronique du système nerveux central qui représente la première cause de handicap non traumatique sévère acquis de l'adulte jeune dans les pays occidentaux (Compston et Coles, 2008). Sa physiopathologie exacte demeure mystérieuse, mais semble ressortir d'un mécanisme auto-immun déclenché lors d'une agression environnementale et survenant sur un terrain génétique favorisant. Son nom est issu des premières descriptions anatomopathologiques de l'école de la Salpêtrière au XIX^{ème} siècle où Charcot et ses collaborateurs identifient sur des coupes autopsiques de patients des lésions sclérotiques en « îles » à la surface de la moelle épinière. Près de 150 années d'essor scientifique et biotechnologique ont depuis permis d'enrichir les connaissances sur la maladie et notamment son histoire naturelle, d'apporter des outils paracliniques performants autorisant un diagnostic précoce et de développer des thérapeutiques à l'efficacité grandissante (cf. Annexe 1). A l'inverse, la sclérose en plaques en tant que modèle biologique de déconnexion cérébrale a nettement contribué à l'étude de la connectivité cérébrale et aux progrès des neurosciences. Néanmoins, de multiples zones d'ombres persistent, en particulier quant à la nature exacte des mécanismes physiopathologiques impliqués dans le développement du handicap des patients dont la prévention encore limitée représente un des enjeux majeurs de la neurologie moderne.

1.1 Épidémiologie

La SEP est la plus fréquente des pathologies inflammatoires du système nerveux central dont les premiers symptômes apparaissent le plus souvent entre 20 et 40 ans avec un âge moyen au diagnostic de 30 ans (Poser et Kurtzke, 1991). Le sexe ratio évalué dans les études initiales était de 2 femmes pour un homme et semble s'accroître dans les pays occidentaux ces dernières années, en particulier en France où il est passé de 1,68 à 2,45 entre 1960 et 2005 (Fromont et al., 2010). Les données épidémiologiques disponibles sur la maladie sont très variables et disparates selon les pays en fonction de leur situation géographique et surtout de leur niveau sanitaire. En considérant l'absence de consensus méthodologique dans les études et l'évolutivité des critères diagnostiques de la maladie, il est peu aisé d'avoir une vision épidémiologique intégrée à l'échelle planétaire. La prévalence actuelle est néanmoins estimée à environ 2 500 000 personnes atteintes dans le monde en constante augmentation depuis 1994 où le nombre de malades était évalué à 1 400 000 (Koch-Henriksen et Sorensen, 2010). Cette augmentation de prévalence de la SEP est en grande partie liée aux progrès diagnostiques et de recueil épidémiologique, mais il semble y participer également une augmentation de l'incidence de la maladie en particulier dans certains pays occidentalisés. Au delà des disparités épidémiologiques, il existe authentiquement une inégalité de répartition de la maladie à l'échelle planétaire avec un gradient sud/nord pour l'hémisphère nord et nord/sud pour l'hémisphère sud (cf.

Annexe 2) (Koch-Henriksen et Sorensen, 2011). La France est une région de position intermédiaire en Europe située entre les zones de forte (Scandinavie) et de faible incidence (Europe du Sud) et est considérée comme une région de risque moyen à fort. La prévalence moyenne est d'environ 1 pour 1000 habitants avec également un gradient sud/nord de 60 à 143 cas pour 100 000 habitants. L'incidence suit la même répartition et varie de 4,1 à 8,2 pour 100 000 habitant/an, soit 2000 à 3000 nouveaux cas/an en France (Fromont et al., 2009).

Les études épidémiologiques ont clairement démontré l'existence d'une susceptibilité familiale à la SEP (Oksenberg et Baranzini, 2010). Ainsi, Compston estime qu'en Europe du Nord, le risque de développer la maladie est de 1/600 en général, puis augmente à 1/200 pour un enfant dont un des parents est atteint et 1/17 pour un enfant dont les 2 parents sont atteints. Le risque de déclencher la maladie pour un patient dont le frère jumeau dizygote est atteint est de 1/40 alors qu'il avoisine 1/3 pour des jumeaux homozygotes (Compston et al., 2008). Ces données démontrent néanmoins avec évidence que cette influence génétique ne s'exerce pas selon un système de transmission monogénique mendélien et les études de ségrégation n'ont pas mis en évidence de gène majeur déterminant dans le développement de la maladie. Les études génétiques de méthodologie variée (criblage, étude de gène candidat) ont identifié une cinquantaine de polymorphismes génétiques de susceptibilité de la maladie (Sawcer et al., 2011). Néanmoins, l'impact de ces facteurs à l'échelle individuelle est difficilement évaluable et ces paramètres demeurent à l'heure actuelle peu utiles en pratique clinique quotidienne.

Les études réalisées chez les populations migrantes apportent des éléments très convaincants en faveur d'une participation environnementale au déclenchement de la maladie, suspectée de longue date. Ainsi, il a été démontré que le risque de développer une SEP chez les sujets jeunes migrants avant l'âge de 15 ans rejoignait celui du pays d'accueil, alors qu'il demeurait égal à celui du pays d'origine en cas de migration après 15 ans. Ce résultat suggère l'influence probable d'un ou de plusieurs facteurs environnementaux de l'enfance dans l'émergence de la maladie (Ahlgren et al., 2010). De nombreuses hypothèses ont été formulées sur l'origine de cet agent extrinsèque, infectieuse (rôle d'EBV), vaccinale, nutritionnelle, toxique (tabac), climatique (taux de vitamine D), mais jusqu'alors aucune étude n'a pu démontré avec précision le rôle pathogène exact de chacun de ces facteurs environnementaux dans le déterminisme de la maladie (Confavreux et al. 2001, Bulljevac et al. 2002, Ascherio et al. 2010, Simon et al. 2010).

Ces données épidémiologiques mettent donc en évidence l'existence d'une conjonction de phénomènes innés et acquis aux relations complexes et incertaines à l'origine du déclenchement supposé de la SEP. L'étude de Sundström qui démontre que le risque relatif de développer une SEP est multiplié par 24 chez les sujets à la fois HLA DRB1*1501 et porteur d'anticorps anti-EBNA1 dirigés contre EBV, illustre parfaitement cette réalité plurifactorielle de la maladie (Sundström et al., 2009).

1.2 Physiopathologie

La physiopathologie exacte de la SEP fait débat depuis sa découverte et demeure incertaine. La prévalence de la maladie chez la femme jeune, l'implication du système HLA de classe II, l'existence d'une réaction immunitaire spécifique dans le LCR, la mise en évidence anatomopathologique d'un infiltrat inflammatoire intranévraxique et l'efficacité des traitements immunosuppresseurs sont autant d'arguments en faveur de la théorie de l'auto-immunité. Cependant, les données épidémiologiques, l'absence d'anticorps spécifique de la maladie et le polymorphisme de la réponse inflammatoire plaident en faveur d'une composante environnementale au déterminisme de la SEP. L'hypothèse physiopathologique qui prévaut actuellement est celle du déclenchement d'une réponse immune dirigée contre un épitope oligodendrocytaire initiée par un contact avec un ou des agents extrinsèques probablement infectieux et responsables de mécanismes de mimétismes moléculaires chez des sujets possédant un terrain génétique prédisposé (Ouallet et Brochet 2004, Compston et Coles, 2008). Il a été ainsi montré que des lymphocytes T anti-protéine basique de la myéline (PBM) peuvent être stimulés par des agents exogènes partageant quelques acides, voire même sans aucune séquence commune, du fait de propriétés de plasticité du complexe trimoléculaire (Wucherpfennig et Strominger, 1995). Des lymphocytes T particuliers possédant deux récepteurs TCR pourraient être impliqués dans ce phénomène de mimétisme moléculaire (Ji et al. 2010).

Plusieurs modèles physiopathologiques de SEP ont été proposés (défaut de régulation, dérégulation de la réponse anti-EBV, théorie « inside-out ») et suscitent de nombreux débats qui ne font pas l'objet de ce travail (Viglietta et al., 2004 ; Pender, 2011 ; Barnett et Prineas, 2004). Le premier modèle expérimental utilisé est celui de l'Encéphalite Allergique Expérimentale (EAE), modèle animal de maladie inflammatoire du SNC mis au point par Rivers en 1935 après injection de tissu cérébral simien (Rivers et Schwentker, 1935). Van Bogaert reprit ultérieurement ce modèle et mit en évidence l'existence dans l'EAE d'une immunité dirigée contre la PBM, première pierre de la théorie de l'autoimmunité dans la SEP (Van Bogaert, 1950). Des variants de l'EAE mettant en jeu d'autres protéines immunogènes (protéine protéolipidique, glycoprotéine myéline oligodendrocyte) et d'autres modèles expérimentaux comme l'encéphalomyélite murine induite par le virus de Theiler ou les encéphalites chimiques (lysolécithine ou cuprizone) ont également été développés.

Deux phases sont caricaturalement distinguées dans la forme classique de SEP : une première phase inflammatoire et démyélinisante, corrélat clinique de l'évolution en poussées et une deuxième phase dominée par l'installation neurodégénérative de l'atteinte axonale et en parallèle du handicap irréversible. Des phénomènes de remyélinisation inhomogène et incomplète vont ensuite opérer à distance de l'assaut démyélinisant grâce à la mobilisation de précurseurs oligodendrocytaires induite par la production de sémaphorine 3A et 3F. Ils donnent naissance à des plaques ombrées remyélinisées ou « shadow plaques » composée d'une myéline de structure particulière à la gaine plus

fine et à l'intervalle entre les nœuds de Ranvier plus long. Dans les zones de remyélinisation incomplète, il existe une redistribution des canaux sodiques à la surface axonale dont la performance conductive est nettement altérée par rapport à l'organisation physiologique des nœuds de Ranvier (Lassman, 2013).

Le passage à la forme progressive de la maladie a longtemps été perçu comme la transition d'un modèle inflammatoire et démyélinisant vers un état de souffrance axonale neurodégénérative conséquence unique de la démyélinisation chronique et de la dégénérescence wallérienne. Les études immunopathologiques ont cependant démontré que l'inflammation demeure présente au stade progressif de la maladie mais sous une forme différente, moins focalisée et plus diffuse, à fort tropisme microglial et piégée derrière une BHE quasi-close (Kutzelnig et al., 2005). A ce stade de la maladie, l'atteinte axonale n'est pas corrélée aux lésions focales de la substance blanche mais au degré de cette inflammation diffuse, en particulier méningée (Frischer et al., 2009). L'accumulation intracérébrale d'ions ferriques divalents dans les formes avancées de la maladie participe également à l'augmentation du stress oxydatif au sein des lésions de SEP et au développement des lésions axonales directement et aussi par détérioration du fonctionnement mitochondrial (Hametner et al., 2013). Les études par IRM non conventionnelles ont par ailleurs clairement mis en évidence que les lésions axonales n'étaient pas uniquement l'apanage de la phase progressive de la maladie (De Stephano et al., 1998 ; Fu et al., 1998). Elles ont ainsi démontrées la présence d'une atteinte axonale primitive diffuse dès les premiers stades de la SEP bien corrélée à la présence de cellules microgliales et macrophagiques remplaçant l'inflammation au cœur de la physiopathologie de la genèse des lésions axonales dans la SEP (Androdias et al., 2010). Au final, Compston résume les liens entre inflammation et neurodégénérescence dans la SEP de la façon suivante « l'inflammation chronique du névraxe dans la SEP révèle une susceptibilité neurodégénérative intrinsèque au sujet rendant son capital axonal vulnérable aux différents phénomènes neuroagressifs observés dans la maladie » (Compston et Coles, 2008).

1.3 Anatomopathologie

L'aspect macroscopique du système nerveux central d'un patient atteint de SEP associe une atrophie globale et de multiples lésions inflammatoires disséminées dans le névraxe à des degrés variables en fonction de l'intensité et de l'ancienneté de la maladie (cf. Annexe 4). La lésion typique est ovale et bien limitée, centrée sur un vaisseau de taille moyenne dont elle épouse la forme grâce à des prolongements digitiformes ou doigts de Dawson (Lassman et al., 2007). Elles se situent majoritairement dans la substance blanche périventriculaire mais également en regard des voies optiques, à la jonction cortico-sous-corticale et 10% d'entre elles affectent la substance grise (moitié cortex et moitié substance grise profonde). Il existe un gradient antéro-postérieur cérébral de répartition des plaques le plus souvent situées dans le lobe frontal alors que la localisation occipitale

est exceptionnelle. Au niveau médullaire, c'est la région cervicale qui est la plus fréquemment atteinte (Compston et Coles, 2008).

Le caractère actif des plaques peut être déterminé grâce à des marqueurs immunohistochimiques évaluant le niveau de myélinisation, l'activation macrophagique et le contenu macrophagique en débris protéiques de myéline (protéolipide, glycoprotéine myélinique oligodendrogliale) qui varie avec le temps. Lucchinetti et al. distinguent ainsi les lésions actives précoces, tardives, démyélinisées inactives, remyélinisantes précoces et tardives. Cette méthode très performante pour les lésions démyélinisantes ne permet néanmoins pas de dater les lésions purement inflammatoires sans démyélinisation de signification physiopathologique plus incertaine (Lucchinetti et al., 2000).

Lucchinetti et al. ont démontré l'existence d'une hétérogénéité importante des caractéristiques des lésions démyélinisantes entre les patients mais une relative homogénéité pour un même patient. Ils ont décrits quatre patrons de démyélinisation selon le type d'infiltrat inflammatoire, l'existence d'un dépôt d'IgG et de complément, la morphologie et le spectre protéique de la démyélinisation, l'existence éventuelle d'une apoptose oligodendrocytaire et d'une remyélinisation (Cf Annexe 4). Les types I et II présentent de nombreuses analogies avec les caractéristiques histochimiques des encéphalomyélites aiguës disséminées et sont les plus fréquemment retrouvés. Le type III associe une déplétion protéique affectant spécifiquement la protéine MAG (Myelin Associated Glycoprotéine) et une apoptose oligodendrocytaire marquée. Ce profil très particulier a fait discuter par certains auteurs le rôle de l'apoptose oligodendrocytaire comme potentiel déclencheur de la réaction inflammatoire, mais cette hypothèse demeure très débattue car le profil III est rare et uniquement retrouvé dans les formes suraigües de la maladie dont l'appartenance nosologique à la SEP est discutée. Le profil IV ne correspond qu'à un sous-groupe de forme progressive primaire de la maladie (Lucchinetti et al., 2000).

Les lésions corticales ont d'abord été considérées comme accessoires dans la maladie, mais leurs liens supposés dans le déterminisme de l'atrophie corticale a relancé les travaux histopathologiques les concernant. Elles sont délicates à détecter en microscopie par technique histochimique classique et les techniques immunohistochimiques sont précieuses pour les étudier avec précision. Elles sont classées en trois groupes qui diffèrent par leur topographie et leur profil inflammatoire, classe I contiguë aux lésions de la substance blanche, classe II périvasculaire intracorticales et classe III sous-piales plus fréquentes dans la forme progressive de la maladie (Peterson et al ; 2001). Des lésions de transection neuronales sont retrouvées dans tous les types lésionnels, le plus souvent au contact d'amas microgliaux activés.

L'anatomopathologie représente le socle historique de description de la SEP et a largement contribué depuis 150 ans à la compréhension de la maladie. Néanmoins, son caractère invasif et la

faible disponibilité des tissus cérébraux post-mortem en Europe ont réduit son périmètre, supplantée par l'avènement de l'IRM qui est devenue le maître outil de la recherche scientifique dans la SEP.

1.4 Caractéristiques cliniques et éléments diagnostiques

Les lésions inflammatoires de la SEP peuvent donc survenir dans toutes les régions du névraxe isolément ou synchrones, ce qui explique le grand polymorphisme clinique de cette maladie. Aucun symptôme n'en est pathognomonique et aucun examen n'apporte à lui seul le diagnostic de certitude qui est basé sur un faisceau d'arguments positifs et négatifs visant à mettre en évidence la dissémination spatiale et temporelle du processus inflammatoire qui est la pierre angulaire du diagnostic.

Il existe quatre formes cliniques évolutives de la maladie (Lublin et Reingold, 1996). La plus fréquente (85% des cas) est la SEP rémittente-récurrente (SEP-RR) qui est caractérisée par la survenue de poussées et de rémissions avec ou sans séquelles et débute généralement autour de trente ans. Une poussée est définie par la survenue de troubles neurologiques durant plus de 24 à 48h, séparée au minimum d'un mois d'une éventuelle précédente poussée et en dehors de tout phénomène infectieux fébrile qui peut faire rejaillir des symptômes neurologiques antérieurs (Weinshenker et al., 1989). Environ 2/3 des patients présentant une forme rémittente évolue après dix ans de maladie vers une forme secondairement progressive qui est la seconde forme clinique de SEP qui est caractérisée par une progression du handicap au delà de six mois en dehors des poussées. La troisième forme clinique de SEP est progressive primaire définie par une évolution progressive d'emblée. Elle représente 10 à 20 % des patients avec un début de la maladie plus tardif que la forme rémittente (cinquième décennie) et un sexe ratio plus équilibré. Enfin, il existe une forme progressive de SEP avec poussées où la progression du handicap est continue depuis le début de la maladie et entrecoupée de poussées avec ou sans séquelles (Confavreux et Vukusic, 2006).

La première poussée de la maladie est dénommée syndrome cliniquement isolé (SCI ou CIS pour Clinically Isolated Syndrom) et est monosymptomatique (50 à 70% des cas) ou polysymptomatique. Selon les études et les pays, la présentation clinique varie mais globalement les symptômes visuels, moteurs et sensitifs sont les plus fréquents et représentent plus de 70% des tableaux cliniques initiaux (Weinshenker et al., 1989). La névrite optique rétrobulbaire est un mode d'entrée classique dans la maladie révélée par des douleurs à la mobilisation du globe oculaire, une baisse rapide d'acuité visuelle, une dyschromatopsie rouge/vert, le plus souvent à fond d'œil normal (Newman, 1996). La myélite aiguë est aussi un mode de révélation habituel de la maladie plutôt de topographie cervicale et à expression sensitive avec des symptômes subjectifs nombreux et l'existence d'un signe de Lhermitte signant l'atteinte médullaire. L'atteinte du tronc cérébral inaugure également fréquemment la maladie et comporte souvent un syndrome cérébelleux et/ou une diplopie par paralysie du VI ou encore une ophthalmoplégie internucléaire par atteinte de la bandelette longitudinale

postérieure qui est très évocatrice de la maladie (Compston et Coles, 1998). De par l'hétérogénéité lésionnelle de la maladie, d'autres symptômes plus rares peuvent inaugurer la maladie comme une névralgie trigéminal suspecte lorsqu'elle survient chez une femme jeune à fortiori lorsqu'elle est bilatérale, d'autres atteintes des paires crâniennes ou encore d'exceptionnels mouvements involontaires ou tableaux psychiatriques purs qui ne seront pas détaillés ici.

L'IRM, l'étude du LCR et les PEV sont les trois examens cardinaux du diagnostic de SEP. L'IRM a sans conteste bouleversé le diagnostic de la maladie et est devenue incontournable à l'heure actuelle en pratique courante tant comme instrument du diagnostic positif et différentiel que pour le suivi thérapeutique. Elle démontre typiquement dans le cerveau des lésions arrondies ou ovalaires, perpendiculaires au corps calleux, de taille supérieure à 6 mm. Leurs localisations cérébrales les plus fréquentes sont la substance blanche périventriculaire, le corps calleux, les pédoncules cérébraux, le plancher du IVème ventricule, les nerfs optiques et la jonction cortico-sous-corticale sans respect des fibres en U (Miller et al., 2005). Les lésions médullaires sont plutôt asymétriques, latérales ou postérieures, le plus souvent cervicales et de taille inférieure à une hémisection de moelle horizontale et trois corps vertébraux en hauteur (Lycklama et al., 2003). Elles apparaissent en hypersignal sur les séquences T2 et FLAIR et en iso ou hyposignal en séquence T1 selon leur âge. Les lésions actives sont rehaussées après injection de gadolinium qui franchit la BHE le plus souvent de façon homogène en anneau complet ou incomplet.

L'étude du LCR permet de confirmer la présence d'un phénomène inflammatoire intranévraxique et dans le même temps d'écarter d'autres diagnostics en particulier la présence d'un agent infectieux. Il existe dans près de la moitié des cas une pléiocytose lymphocytaire modérée (<35 éléments/mm³) ainsi qu'une discrète hyperprotéinorachie peu spécifique. L'élément le plus discriminant est la mise en évidence d'une synthèse intrathécale d'immunoglobulines qui peut néanmoins se rencontrer dans certaines pathologies infectieuses comme la panencéphalite rougeoleuse sclérosante ou la syphilis neurologique. Elle peut se faire par la présence de bandes oligoclonales dans le LCR absente dans le sérum par la technique de focalisation électrique ou encore par mesure de l'index d'IgG ((IgG LCR/IgG sérum)/(Alb LCR/Alb sérum)). Cette information est d'autant plus intéressante que le reste du tableau est douteux et dans les formes primaires progressives. Elle comporte également un intérêt pronostique en particulier en cas de syndrome clinique isolé où l'existence d'une synthèse intrathécale est un facteur de risque de conversion en SEP (Durante et al., 2011).

L'étude électrophysiologique des potentiels évoqués multimodaux permet de mettre en évidence des signes infracliniques de souffrance des voies longues myélinisées. Néanmoins, leur emploi s'est nettement réduit avec les progrès de l'IRM et les dernières conférences de consensus ne retiennent comme performant pour le diagnostic de SEP que l'étude des potentiels évoqués visuels et en particulier du retard de latence de l'onde P100 qui atteste d'une altération de conduction du nerf

optique. Ces informations sont aussi ici particulièrement intéressantes en cas de forme atypique, primaire progressive et aussi en cas de doute sur l'organicité des symptômes.

Toute affection multifocale du SNC peut mimer une SEP et la liste théorique des diagnostics différentiels de la maladie est longue. En pratique, un bilan biologique minimal est conseillé comportant la recherche d'un syndrome biologique inflammatoire, absent dans la SEP en dehors des complications, un bilan immunologique basal (anticorps antinucléaires, antiphospholipides) et quelques sérologies (VIH, syphilis, maladie de Lyme). D'autres examens seront à réaliser en fonction du terrain et du contexte. Certains signes cliniques et radiologiques d'alertes devant faire remettre en cause le diagnostic de SEP et rechercher d'autres diagnostics différentiels sont rassemblés dans l'Annexe 5.

Le diagnostic de la maladie repose donc sur la mise en évidence de la double dissémination temporelle et spatiale qui s'appuie sur des éléments cliniques et éventuellement paracliniques. Environ 60% des SCI évolueront dans les dix ans vers une SEP confirmée et l'identification précoce des patients qui évolueront vers une SEP est d'autant plus importante qu'il existe des traitements de fond efficaces sur la phase inflammatoire de la maladie (Confavreux et Vukusic, 2006). Se sont donc développés depuis ces trente dernières années des critères diagnostiques de plus en plus performants, précisant la place et le poids respectif des examens paracliniques et notamment de l'IRM dans la stratégie diagnostique de la maladie. Les premiers critères ont été établis par Poser en 1983, puis ont introduit l'IRM en 1987 avec Barkhof, avant l'aire des critères de Mc Donald en 2001 révisés deux fois en 2005 et 2010 dans le sens de la simplification et d'un diagnostic toujours plus précoce. Les critères actuels ont une sensibilité estimée à 71%, une spécificité de 87% et une valeur prédictive de 89% (cf. Annexe 6). Ils nécessitent bien sûr un emploi encadré par une expertise neurologique et neuroradiologique car le risque de faux positifs de ces critères sensibles dépasse les 10% (Polman et al., 2011).

1.5 Histoire naturelle de la maladie, pronostic et handicap

Les grandes cohortes ont permis de mieux appréhender l'histoire naturelle de la SEP. Le temps moyen de passage de la phase rémittente à progressive est d'environ quinze ans et il semble exister une réelle indépendance entre les deux phases, la phase progressive apparaissant comme amnésique des événements de la phase rémittente. Cette dichotomie explique en partie l'absence d'effet démontré sur le handicap à long terme des traitements de fonds essentiellement actifs sur la phase rémittente de la maladie (Confavreux et Vukusic, 2006). Globalement un quart des patients vont présenter une forme atténuée de la maladie autorisant une vie quasi-normale, hormis des épisodes de gênes temporaires liées aux poussées. Environ un tiers des patients vont quant à eux présenter une gêne motrice permanente mais rester autonome, alors qu'un tiers évoluera vers l'utilisation du fauteuil roulant (Vukusic et Confavreux, 2010).

Si le pronostic global de la maladie à grande échelle commence à être bien connu, son évolution polymorphe reflète de l'interaction entre poussées et progression du handicap rend très difficile voire impossible à l'heure actuelle l'évaluation pronostique à titre individuel. Les facteurs de bon pronostic identifiés dans les études sont un passage tardif à une phase progressive, un début monosymptomatique en particulier à type de névrite optique, une récupération complète du premier épisode et un intervalle long entre les deux premières poussées. Par ailleurs, face à un patient atteint de SCI, peu d'éléments permettent d'évaluer son niveau de risque de passage à une SEP confirmée, le faible nombre de lésions sur l'IRM initiale et l'absence de synthèse intrathécale d'immunoglobulines étant associés à un plus faible risque de conversion clinique (Confavreux et Vukusic, 2006 ; Masjuan et al., 2006).

Le handicap physique est une des conséquences de la SEP les plus connues du grand public. Près de 80% des patients présenteront à un moment de leur maladie des signes d'atteintes du faisceau pyramidal. Au début les signes sont frustrés, puis vont apparaître ensuite les symptômes déficitaires tout d'abord souvent à l'effort sous forme d'une claudication médullaire puis de façon permanente. Les troubles cérébelleux sont aussi fréquemment associés aux dysfonctions pyramidales dans les formes avancées de SEP réalisant la classique « marche en canard » ataxo-spasmodique décrite par Charcot. La spasticité peut précéder les troubles pyramidaux, souvent asymétrique au début et être au devant de la scène clinique responsable d'une marche fauchante et ou responsables de contractures musculaires douloureuses peu accessibles au traitement. Les troubles sphinctériens sont une source majeure de handicap dans la SEP souvent sources d'un isolement social alors même que les fonctions motrices sont préservées et de complications infectieuses favorisées par les traitements immunosuppresseurs de la maladie. Ils sont la conséquence des lésions médullaires par plusieurs mécanismes souvent intriqués de contracture du détrusor, d'insuffisance détrusorienne et de dysfonction vésico-sphinctérienne qui nécessitent une prise en charge spécialisée urologique. L'échelle historique de référence de mesure du handicap physique est l'Expanded Disability Status Score (EDSS) mise au point par Kurtzke en 1983 et qui est mondialement utilisée (Kurtzke, 1983). Le délai médian pour obtenir un EDSS de 4 qui correspond à une limitation du périmètre de marche qui demeure supérieur à 500 m et effectué sans aide est de huit ans. Il est de vingt ans pour atteindre l'EDSS 6, soit un périmètre de marche de 100 m maximum avec une canne et de trente ans pour l'EDSS 7 qui est le stade du fauteuil roulant (Vukusic et Confavreux, 2010). Néanmoins, cette échelle EDSS prend quasi-exclusivement en compte le handicap physique et le poids des performances de la marche reflète du fonctionnement médullaire y est par ailleurs surestimé par rapport aux autres fonctions. Le Nine Hole Peg Test (NHPT) consiste en une tâche chronométrée de positionnement de chevilles sur une planche et permet d'avoir une évaluation simple et performante de la dextérité manuelle et de son évolution.

Les troubles neuropsychologiques et cognitifs induits par la SEP ont longtemps été négligés mais depuis ces vingt dernières années ont fait l'objet de nombreuses études et publications. Ils apparaissent précocement et touchent près d'un patient sur deux au stade débutant de la maladie (Feuillet al., 2007). Ils affectent préférentiellement l'attention, la mémoire de travail, les fonctions exécutives et les processus de traitement conscients de l'information. La PASAT (Paced Auditory Serial Addition Test) est un test simple permettant d'évaluer efficacement la mémoire de travail, les capacités d'attention soutenue et les fonctions exécutives (Audoin et al., 2005). Elle peut être réalisée de façon isolée ou au sein de la BRBNT (Brief Repeatable Battery for Neuropsychological Tests) composée de cinq tests complémentaires et qui est la batterie de référence pour étudier les déficits cognitifs chez les patients SEP (Rao et al., 1991 ; Boringa et al., 2001). Le score MSFC est le score composite de handicap moteur et cognitif le plus utilisé. Il intègre les résultats des patients à l'épreuve de la PASAT, d'un test de marche chronométré sur 8m et du NHPT réalisé avec chaque main. Il est exprimé selon un z-score par rapport à une base de témoins (Cutter et al., 1999). Les symptômes dépressifs sont aussi plus fréquemment rencontrés dans la SEP que dans la population générale quel que soit son stade (Siegert et Abernethy, 2005). L'incidence des troubles bipolaires est également plus importante chez les patients SEP, sans néanmoins que de liens génétiques entre les deux affections n'aient pu être démontrés. La fatigue est aussi prééminente dans la SEP dès le début de la maladie et peut même précéder les premières poussées (Lerdal et al., 2007). Elle retentit notablement sur les activités quotidiennes des patients et majore significativement le handicap physique et psychique. Elle est multifactorielle, de physiopathologie méconnue et ne dispose pas de solution thérapeutique réellement efficace.

Cette méthodologie descriptive anatomo-clinique permet donc de broser une frise chronologique précise de la sclérose en plaques sous forme de différents portraits parallèles à son évolution. Elle n'offre néanmoins qu'une vision contemplative de la maladie et de ses conséquences sans permettre l'accès à la nature des mécanismes cérébraux intimes sous-jacents à l'émergence de ses symptômes et au déterminisme de son évolutivité. Avec le développement des neurosciences, une approche plus mécanistique du fonctionnement cérébral s'est développée, centrée en particulier sur l'organisation complexe du cerveau en réseau neuronal distribués à différentes échelles lui conférant des propriétés et des performances uniques dans le monde biologique. Cette méthodologie connectiviste a permis de mieux décrire et mesurer les capacités de réorganisation et de plasticité du cerveau humain dont l'importance s'avère cruciale en condition physiologique mais également dans plusieurs situations pathologiques. Ce prisme de la connectivité cérébrale apparaît donc comme particulièrement prometteur pour l'étude de la SEP, caractérisée par une déstructuration multifocale précoce et progressive de la substance blanche, substrat anatomique des quelques dix millions de km de connections neuronales que compte le cerveau adulte humain. Il offre ainsi la perspective de dépasser les modèles picturaux classiques de la SEP et d'appréhender sous un nouvel angle les processus physiopathologiques intrinsèques du dysfonctionnement cérébral induit par la maladie.

Chapitre II: Etude de la connectivité cérébrale

2.1 Connectivité cérébrale : concepts, bases et principes

2.1.1 Organisation cérébrale en réseaux

Le cerveau humain est composé d'environ 10^{10} neurones interconnectés par près de 10 000 fois plus de synapses (Sporns et al., 2013). Il possède une organisation complexe et non-aléatoire en réseaux distribués spécifiques d'unités de traitement du signal interconnectées et sous-tendant les multiples fonctions cérébrales régissant la vie humaine. Cette architecture cérébrale peut être considérée à trois niveaux, microscopique au niveau du neurone et de son code de traitement de l'information, mésoscopique par l'observation des microcircuits locaux neuronaux et enfin macroscopique à l'échelle de l'organisation cérébrale globale en réseaux neuronaux connectés à courte et à longue échelle que nous considérerons exclusivement dans ce travail. Deux principes cardinaux que sont la ségrégation et l'intégration sous-tendent à l'organisation fonctionnelle du cerveau. La ségrégation correspond à l'existence au sein du cerveau de groupes et régions neuronales de topographie précise, aux caractéristiques neurophysiologiques propres et spécialisées pour des traitements particuliers. Toutefois, ces unités cérébrales ne fonctionnent pas isolées pour leur compte propre mais en interactions réciproques permanentes via des connexions multiples, support de leur intégration en un régime fonctionnel commun de traitement de l'information. De la mise en jeu coordonnée de ces régions spécialisées va émerger la plupart des processus et état cérébraux, moteurs ou cognitifs, intro ou extravertis du fonctionnement cérébral humain.

2.1.2 Les différents types de connectivité

La cartographie globale des différents réseaux neuronaux cérébraux est appelée connectome et son étude la connectomique où sont définis trois types de connectivité structurelle, fonctionnelle et effective.

-Connectivité anatomique

La connectivité structurelle ou anatomique désigne l'ensemble des connexions physiques reliant les groupes neuronaux à un temps donné. Elle réfère au squelette des voies associatives de substance blanche cérébrale qui regroupe l'ensemble des axones neuronaux organisés en faisceau de trois types, associatifs, commissuraux et de projection. L'étude chez l'homme du connectome structural s'est longtemps limitée aux travaux anatomo-pathologiques autopsiques. Chez l'animal, cette approche histologique a été complétée par l'utilisation de traceurs, en particulier certaines souches déficientes de virus rabique qui ont démontré tout leur intérêt pour étudier la connectivité striatale. Le développement de l'IRM a apporté de nouveaux outils à l'étude de la connectivité anatomique *in vivo* et en particulier l'IRM de diffusion. Elle fournit une image structurée selon un

contraste endogène dynamique sensible à la diffusion des molécules d'eau dans le corps. La diffusion des molécules d'eau dans les milieux biologiques est directement liée à la structure du tissu étudié. Pour la substance blanche, elle est dite anisotrope ou direction dépendante du fait de l'arrangement longitudinal de la myéline, de la membrane axonale et des neurofibrilles selon le même vecteur, susceptible de rendre la diffusion perpendiculaire à la fibre. L'IRM de diffusion va donc permettre de repérer les faisceaux de substance blanche et également de caractériser leur intégrité selon plusieurs méthodes, le tenseur de diffusion (DTI), le modèle multitenseur, ou les approches « model free » comme les mesures exhaustives du spectre de diffusion (Diffusion Spectrum Imaging DSI) ou la méthode Q-Ball qui applique un principe tomographique basé sur la transformation en radon sphérique (Griffa et al., 2013). En se basant sur ces techniques, la tractographie va permettre de reconstruire les faisceaux de substance blanche grâce à différents types d'algorithme utilisant des méthodes déterministes ou probabilistes. Des atlas cartographiques des faisceaux de substance blanche ont ainsi pu être établis, recoupant les données connues par les études autopsiques et produisant des images de « dissection virtuelle » (Catani et Thiebaut de Schotten, 2011).



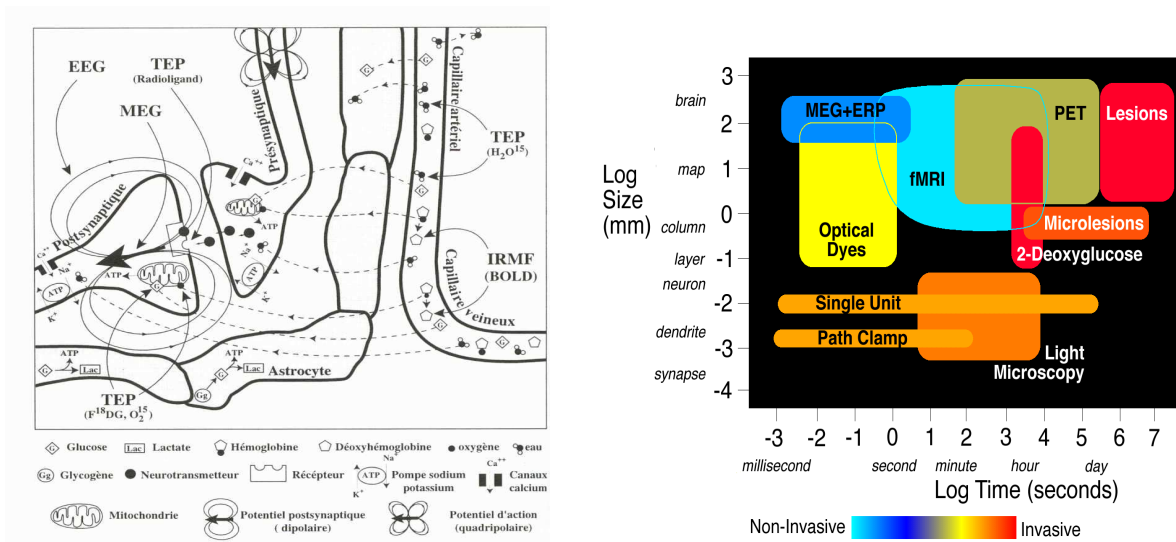
Représentation des fibres du corps calleux par tractographie en imagerie tensorielle de diffusion (DTI tractography for virtual in vivo dissections, Catani et Thiebaut de Schotten, 2011)

Les mesures de covariance à l'échelle d'un groupe de l'épaisseur corticale apparaissent également être une technique permettant d'appréhender avec pertinence le connectome cérébral (He et al., 2007, 2009).

-Connectivité fonctionnelle

Alors que la connectivité anatomique correspond simplement à l'ensemble des connexions physiques liant des populations neuronales, la connectivité fonctionnelle est un concept moins intuitif qui réfère à la corrélation temporelle d'activité qui existe entre deux populations neuronales distinctes liée à leur interaction réciproque (Friston et al., 1994). Un lien structural n'est pas forcément synonyme à un temps donné d'une collaboration fonctionnelle et inversement toute corrélation d'activité fonctionnelle entre deux unités neuronales n'implique pas forcément une connexion physique, une tierce population pouvant indirectement les relier anatomiquement. La connectivité fonctionnelle peut être étudiée selon différents types de modalité électrophysiologique

(ElectroEncéphaloGramme, EEG et MagnetoElectroEncephhalography, MEG), radioisotopique (Tomographie par Emission de Positons, TEP-scan) et par IRM.



Bases physiologiques de l'imagerie fonctionnelle (D'après B. Mazoyer)

Résolution des différentes techniques d'étude de la connectivité

Historiquement le plus ancien, l'EEG dispose d'une grande résolution temporelle (de l'ordre de la milliseconde). Il est cependant principalement limité par son manque de résolution spatiale inhérent à son principe d'enregistrement par électrodes de surface sur le cuir chevelu de sources et générateurs cérébraux profonds de localisation complexe et délicate. Les progrès des méthodes de localisation de source ont permis de limiter ce biais de résolution du problème inverse (van Schependom et al., 2014). L'utilisation de capteurs EEG implantés dans le cerveau (stéréo-EEG) permet également d'améliorer la résolution spatiale de cette technique mais son caractère invasif limite évidemment son emploi à des situations pathologiques précises et sévères comme la chirurgie de l'épilepsie.

La MEG analyse la même source de signal neuronal que l'EEG (potentiels post-synaptique excitateurs et inhibiteurs) mais par une approche indirecte en étudiant les champs électromagnétiques induits par l'activité électrique du cerveau (Schoonheim et al., 2013). Comme l'EEG, elle offre une résolution temporelle élevée mais a l'avantage d'une très faible distorsion des signaux magnétiques par rapport à celle des signaux électroencéphalographiques. L'emploi de la MEG est cependant limité par ses lourdes contraintes techniques puisqu'elle nécessite d'une part une chambre blindée pour protéger l'analyse des perturbations magnétiques de l'environnement et par ailleurs un système de refroidissement à l'hélium très onéreux.

Le principe du TEP-scanner est l'administration d'un radiomarqueur (le plus souvent le fluor 18) incorporé dans une molécule de glucose qui va s'accumuler dans les régions cérébrales actives, avides en énergie et émettre un rayonnement ensuite capté par une caméra spécifique. Différents types de marqueurs peuvent être utilisés en fonction du système neuronal étudié. Le TEP-scan a par ailleurs

l'avantage de fournir d'emblée une image tridimensionnelle avec une résolution spatiale moyenne de l'ordre du cm. Par contre, son emploi comme outil d'exploration de la connectivité cérébrale chez l'humain est fortement limité par sa résolution temporelle médiocre (de l'ordre de la minute), la nécessité d'injections multiples et le caractère radioactif du traceur employé.

Avec une résolution spatiale élevée de l'ordre du mm et une résolution temporelle moyenne avoisinant 1s, l'IRMf est à l'heure actuelle, l'outil le plus performant pour l'étude de la connectivité fonctionnelle et le plus employé à cet effet en neurosciences. Elle repose sur le principe de résonance magnétique nucléaire, c'est à dire la réponse du système de spins nucléaires que représente le pool des noyaux d'hydrogènes du corps humain à une perturbation électromagnétique. L'IRMf repose sur le principe biophysique de l'effet BOLD, lui même basé sur le concept physiologique du couplage neuro-vasculaire. La mise en jeu d'une activité neuronale va entraîner une modification complexe biochimique, métabolique et électrique régionale recrutant également les cellules gliales et nécessitant un apport énergétique et en oxygène supplémentaire par rapport à l'état basal. Elle va ainsi déclencher la libération astrocytaire de monoxyde d'azote puissant vasodilatateur capillaire responsable d'une réponse hémodynamique régionale par augmentation du flux sanguin par vasodilatation capillaire, les activités neuronales et vasculaires étant ainsi couplées au sein de l'unité neuro-glio-vasculaire. Ce recrutement vasculaire va ensuite induire une augmentation du taux local d'oxy-hémoglobine (Hb-O₂) et une diminution du taux de desoxy-hémoglobine (dHb) qui par ses propriétés paramagnétiques est un agent de contraste endogène en IRM, sous-tendant la réponse BOLD. Cette modification de la balance hémoglobinique va être responsable d'une homogénéisation du champs magnétique statique se traduisant par une élévation de l'intensité du signal pondéré en séquence T2* avec un retard de 4 à 6 secondes par rapport à l'activation neuronale. Cette variation de la réponse BOLD va se traduire par des modifications du signal IRM dont le décours temporel reflète donc indirectement la variation d'activité neuronale de la région qui peut être étudiée en réitérant l'acquisition en T2* du volume cérébral au cours du temps. L'IRMf associée à une tâche ou d'activation est la modalité la plus ancienne d'IRMf et permet donc l'exploration non invasive *in vivo* du cerveau lors du traitement d'une information quelle que soit sa modalité motrice, sensitive ou cognitive. Son principe scientifique repose sur l'association éventuelle d'un processus cérébral et de la mise en jeu ou activation synchrone d'une région ou d'un réseau cérébral permettant d'inférer une relation étroite entre structure et fonction étudiées. Plusieurs types de protocoles existent, en bloc ou le sujet reproduit plusieurs fois la même tâche par essai ou alors de type évènementiel (« event-related » fMRI) où à chaque essai correspond une tâche. Différents types de paradigmes ont été mis au point, soustraction, conjonction, plans factoriels, analyses paramétriques et répétition-suppression.

Quelle que soit la méthodologie employée, un prétraitement et un traitement statistique des données d'IRMf sont indispensables. Le prétraitement consiste en une première étape de correction de mouvement des patients, puis ensuite de normalisation spatiale dans un espace anatomique commun

et de lissage spatial par un filtre gaussien. Le traitement statistique permet enfin d'extraire les voxels activés lors de la tâche étudiée et est contraint en IRMf par la faible différence d'amplitude des signaux observés. Plusieurs méthodes sont utilisées dont le modèle linéaire général ou l'approche bayésienne qui sont les plus employées.

L'IRMf de repos est au centre de notre travail expérimental et fera donc l'objet d'un chapitre spécifique détaillant ses principes fondamentaux, les différentes modalités expérimentales et quelques résultats marquants de son application en physiologie et pathologie humaine.

-Connectivité effective

La connectivité effective apporte une précision supplémentaire sur la topologie fonctionnelle d'un système neuronal puisqu'elle décrit l'organisation des flux d'informations entre les différentes unités de traitement de l'information. Au delà de la simple corrélation d'activité fonctionnelle entre deux régions cérébrales, elle permet donc de tester le sens de circulation de l'information et de déterminer la hiérarchie d'influence et de dépendance pour deux régions connectées (Friston et al., 1993). Cette étude de la connectivité effective ne s'effectue néanmoins pas sans hypothèse a priori sur l'architecture fonctionnelle cérébrale mais après détermination préalable d'un modèle présomptif de la topologie du réseau exploré (Guye et al., 2010).

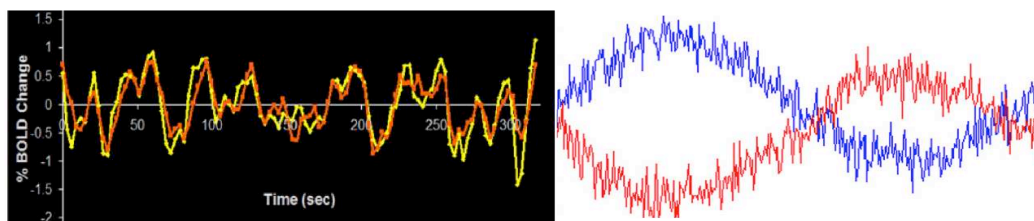
2.2 Etude de la connectivité cérébrale en IRM fonctionnelle de repos

Si l'intérêt pour l'analyse de l'activité cérébrale au repos en neurosciences s'est considérablement accru depuis quinze ans, les premières études sont pourtant plus anciennes. En 1955, Sokolov et al. décrivent en utilisant la technique de mesure du flux sanguin cérébral par inhalation de monoxyde d'azote mise au point par Kety et Schmidt, l'existence d'une activité cérébrale basale perdurant après résolution d'une tâche arithmétique (Mevel et al., 2010). En 1979, Ingvar confirme ces résultats grâce à la même approche et rapporte l'existence d'une activité significative dans les régions préfrontales en dehors de toute tâche cognitive dirigée (Ingvar, 1979). Le développement du TEP-scanner et de l'IRMf de tâche va d'abord éclipser cette notion d'activité cérébrale de repos, les études se polarisant sur l'activité cérébrale mise en jeu lors d'actions motrices ou cognitives. Ces paradigmes vont néanmoins montrer involontairement la désactivation lors de l'engagement d'une tâche, d'une activité cérébrale de repos stable et reproductible, base d'étude de la connectivité cérébrale de repos (encore dénommée basale ou intrinsèque) qui s'est particulièrement développée en IRM fonctionnelle et a permis de nombreuses avancées en neurosciences.

2.2.1 Principes

L'étude en IRMf d'un sujet placé au repos, les yeux fermés alors qu'il n'effectue aucune tâche permet de mettre en évidence l'existence de fluctuations du signal BOLD à basses fréquences (<0,1 Hz) qui ont d'abord été interprétées comme purement liées à des artefacts instrumentaux ou

physiologiques. Il s'avère en fait que cette activité contient également une composante sous-tendant l'activité neuronale basale synchronisée au sein des différents réseaux neuraux (Biswal et al., 1995 ; Laufs et al., 2003). L'étude de la connectivité cérébrale au repos repose sur la mise en évidence de corrélations temporelles fortes entre les fluctuations au repos du signal BOLD dans différentes régions.



Signaux BOLD corrélés (G) et anti-corrélés (Dte) durant une période de repos (Raichle et Snyder, 2007)

2.2.2 Activité cérébrale de repos en IRMf

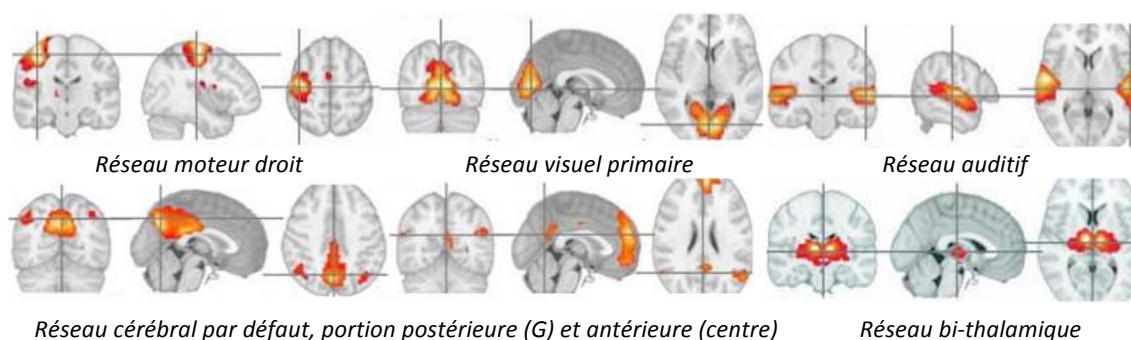
-Réalité physiologique de l'activité cérébrale de repos en IRMf

Depuis sa découverte, la valeur physiologique et fonctionnelle de l'activité cérébrale de repos fait débat dans la communauté neuroscientifique mais un faisceau d'arguments issus d'approches complémentaires permet aujourd'hui d'affirmer son rôle prépondérant dans le fonctionnement cérébral.

Tout d'abord, les études du métabolisme cérébral ont mis en évidence l'importance énergétique de l'activité cérébrale neuronale basale qui mobilise près de 20% de la ressource énergétique totale de l'organisme alors que la réalisation d'une tâche ne nécessite qu'un surcroît énergétique de moins de 5% (Fox et Raichle, 2007).

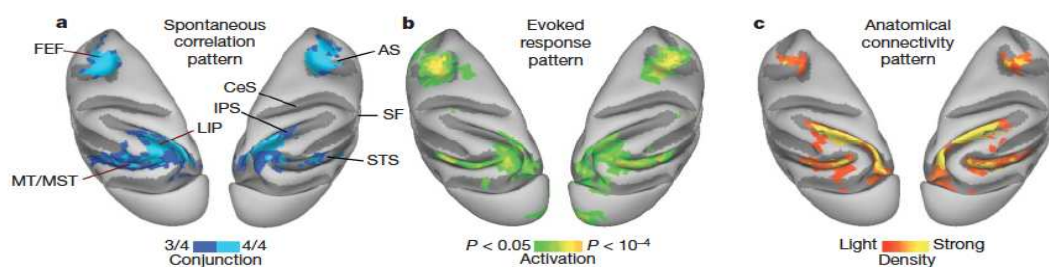
La constance des fluctuations fonctionnelles observées en IRMf de repos plaide également en faveur de sa réalité physiologique (Biswal et al., 2010). En effet, elle apparaît comme hautement reproductible quel que soit l'état de conscience du sujet (éveil, sommeil léger, anesthésie générale, coma profond) (Fukunaga et al., 2006 ; Greicius et al., 2008 ; Horovitz et al., 2008 ; Boly et al., 2009 ; Achard et al., 2012), les conditions expérimentales du repos ou la technique exploratoire employée (Damoiseaux et al., 2006 ; Fox et Raichle 2007). Ces profils de fluctuations au repos du signal BOLD sont par ailleurs largement conservés et ubiquitaires dans le monde animal et retrouvés chez la plupart des espèces mammifères étudiées. Il existe néanmoins une variabilité interindividuelle chez l'homme de l'activité fonctionnelle de repos étudiée en IRMf en partie liée à l'âge et au sexe des sujets, mais qui ne semble cependant pas exprimer un phénomène de fluctuations aléatoires mais plutôt correspondre à une réalité fonctionnelle (Biswal et al., 2010). En effet, Fox et al. ont montré que la variabilité du profil BOLD au repos dans le réseau sensori-moteur de sujets était directement corrélée à la variabilité de leurs performances lors d'une tâche motrice d'actionnement d'un bouton poussoir (Fox et al., 2007).

Il a de plus été solidement démontré que les fluctuations du signal BOLD au repos présentent un haut niveau de cohérence spatiale avec une architecture en réseaux superposable aux systèmes neuronaux connus, antérieurement définis anatomiquement et fonctionnellement (Damoiseaux et Greicius, 2009). Historiquement, c'est le réseau sensori-moteur qui fut le premier caractérisé en IRMf de repos par l'étude pionnière de Biswal et al. qui ont identifié un niveau très élevé de corrélations temporelles interhémisphériques entre les fluctuations au repos du signal BOLD des cortex sensori-moteurs gauche et droit (Biswal et al., 1995). Le perfectionnement des méthodes statistiques a ensuite permis d'individualiser de façon reproductible de nombreux autres réseaux fonctionnels cardinaux moteurs, sensoriels, cognitifs et comportementaux extraits simultanément du signal d'IRMf de repos. Parmi eux, le réseau cérébral par défaut tient une place à part et fera l'objet d'un chapitre spécifique.



Réseaux cérébraux identifiés en IRMf de repos (Varoquaux et al., 2010)

Des études combinant IRMf de repos et technique de connectivité structurale ont par ailleurs montré l'existence d'une correspondance marquée entre la structure anatomique connue des réseaux cérébraux et l'architecture fonctionnelle des réseaux identifiés au repos (Damoiseaux et Greicius, 2009). Ce lien a d'abord été suggéré par la mise en évidence chez des sujets porteurs d'une agénésie du corps calleux d'une diminution de la connectivité fonctionnelle interhémisphérique des réseaux de repos (Quigley et al., 2003). Deux études pilotes en DTI tendent aussi à confirmer ce lien anatomo-fonctionnel chez le sujet sain, mais leur méthodologie limitée ne permet pas de conclure formellement (Koch et al., 2002 ; De Luca et al., 2006). En 2007, une étude menée chez des singes anesthésiés a finalement permis d'affirmer l'existence d'une correspondance robuste entre la topologie de réseaux cérébraux princeps déterminée par IRMf de repos et leur architecture cartographiée grâce à l'injection de traceurs neuronaux (Vincent et al., 2007). Si la projection de l'architecture structurale vers l'organisation fonctionnelle est bien établie, l'inverse n'est pas forcément vrai. En effet, deux structures peuvent être hautement corrélées fonctionnellement sans lien direct anatomique via l'intervention d'une tierce structure dans une organisation polysynaptique (Cabral et al., 2014).



Correspondance topologique des réseaux cérébraux déterminés en IRMf repos (a), d'activation (b) et par traçage anatomique chez le singe (c) (Vincent et al., 2007)

Les fluctuations au repos du signal d'IRMf chez l'homme présentent également des caractéristiques temporelles très spécifiques, laissant augurer de sa réalité physiologique. En effet, son spectre fréquentiel à la différence du bruit artéfactuel ne présente pas une distribution homogène mais plutôt un profil 1/f avec une surreprésentation des basses fréquences concordante avec les analyses de l'activité cérébrale de repos réalisées en EEG et MEG.

En outre, l'activité cérébrale au repos est caractérisée par sa cohérence fonctionnelle démontrée à plusieurs niveaux. Il a tout d'abord été montré que les réseaux identifiés en IRMf de repos et impliqués dans les mêmes processus cérébraux présentent un profil de fluctuation BOLD intercorrélé. Au contraire les réseaux sous-tendant des fonctions cérébrales opposées sont organisés de façon anti-corrélée (Fox et al., 2005). De plus, il a été mis en évidence l'existence d'une correspondance chez le sujet sain entre l'activité au repos d'un réseau cérébral donné, sa réponse lors de sa mise en jeu par une tâche et le niveau de performance du sujet lors de cette action. Ainsi, De Luca et al. ont démontré une corrélation très significative entre les degrés de latéralisation gauche du réseau sensori-moteur analysé en IRMf de repos et en IRMf d'activation lors d'une tâche motrice simple de la main droite (De Luca et al., 2005). Dans le registre cognitif, Vincent et al. ont aussi prouvé chez des sujets sains que le niveau de corrélation fonctionnelle en IRMf de repos entre une région et l'hippocampe pouvait prédire le degré de réponse de cette même région lors d'une tâche de mémoire épisodique explorée en IRMf de tâche (Vincent et al., 2006).

-Significativité fonctionnelle de l'activité cérébrale de repos en IRMf

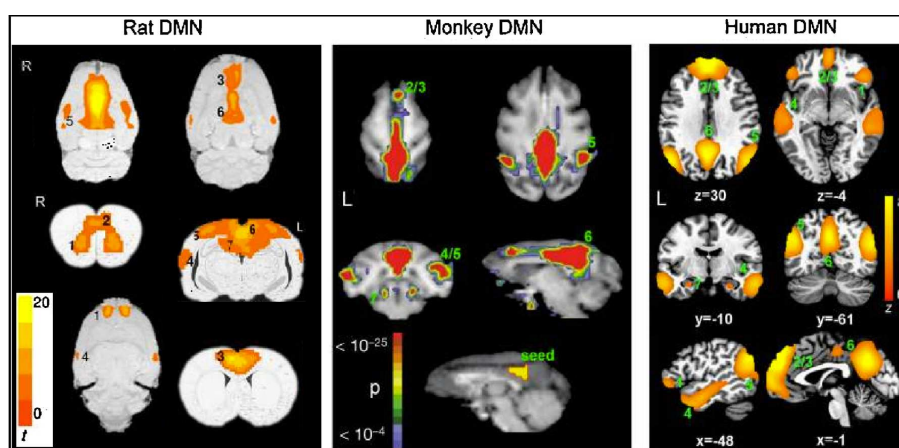
Les fluctuations spontanées du signal BOLD en IRMf de repos correspondent donc à une activité physiologique cérébrale intrinsèque et stable, non-artéfactuelle, à haute cohérence fonctionnelle et anatomique et qui présentent des liens étroits avec les processus cérébraux actifs moteurs et cognitifs et leurs performances. Cependant la nature de la réalité physiologique et biologique qui sous-tend cette activité de repos demeure incertaine et très controversée. Certains auteurs ont émis l'hypothèse que cette activité cérébrale de repos était le reflet de l'activité mentale interne des sujets pendant l'acquisition, mais il existe néanmoins un faisceau d'arguments solides en défaveur de ce concept.

Tout d'abord la grande constance du profil de fluctuations du signal BOLD quels que soient les conditions expérimentales, le niveau de conscience du sujet et donc la nature de sa potentielle activité mentale sont peu compatibles avec cette théorie. Par ailleurs, les paradigmes d'IRMf en tâche d'imagerie mentale ont démontré la mise en jeu dans ce type d'activité de régions spécifiques en particulier du réseau visuel, bien différentes de la topologie des réseaux cérébraux identifiés au repos (Nir et al., 2006). De plus, ces derniers comportent un grand nombre de systèmes neuronaux distribués et très distincts sur le plan anatomo-fonctionnel, dont il est difficile d'imaginer qu'il soient tous mis en jeu de façon synchrone par un pur processus de cognition spontanée (Fox et Raichle, 2007). Il est donc peu vraisemblable que l'activité cérébrale de repos ne soit que la simple traduction de l'activation neuronale d'un paradigme de tâche de cognition spontanée et d'autres hypothèses doivent être envisagées, néanmoins encore peu nombreuses. L'activité cérébrale de repos présente une organisation flexible et dynamique, état énergétique intermédiaire entre l'absence d'activité cérébrale et l'état d'activation neuronale requis par une tâche quelle qu'en soit sa nature. Sur la base de ces caractéristiques très singulières, certains auteurs ont émis l'hypothèse que l'activité cérébrale de repos correspondrait à un état cérébral préparatoire de l'action permettant un engagement potentiel rapide de processus cérébraux de nature très variée, mais pour l'instant aucune étude n'a permis d'accréditer cette théorie (Cabral et al. 2014).

Si la significativité physiologique des fluctuations du signal BOLD au repos demeure incertaine, son substrat neurobiologique l'est encore plus. En effet, la technique d'IRMf de repos basée sur le couplage neurovasculaire ne donne qu'un reflet indirect du fonctionnement cérébral sans laisser présager des phénomènes neuronaux intimes sous-jacents à la réponse hémodynamique détectée. L'effet BOLD pourrait être lié à une activité synaptique *incipiens* en glutamate et son recyclage par les astrocytes (Raichle et Mintun, 2006). Ainsi, les fluctuations au repos de l'effet BOLD pourraient donc correspondre à la mise en jeu de synapses glutamatergiques dont le tonus est principalement excitateur. Cette hypothèse est d'autant plus plausible que l'organisation fréquentielle de libération spontanée des neurotransmetteurs suit comme l'effet BOLD un pattern $1/f$ que nous avons déjà décrit. Néanmoins, ce scénario relève pour l'instant uniquement de l'hypothèse, d'autant que d'autres phénomènes métaboliques comme l'activité oxydative basale cytochromique cellulaire relève aussi de la même organisation $1/f$ et pourrait aussi participer aux fluctuations basales du signal BOLD. L'approche électrophysiologique de part sa grande résolution temporelle permet une analyse directe de la source du signal et pourrait permettre de mieux appréhender la nature exacte des fluctuations basales du signal BOLD. Ainsi, des études combinant IRMf, EEG de scalp et intracérébraux et MEG ont été réalisées mais qui n'apportent cependant que des résultats incomplets et complexes (pour revue, Cabral et al., 2014). En effet, les études électrophysiologiques par électrodes profondes ont tout d'abord démontré l'existence d'une corrélation positive entre les amplitudes du signal BOLD au repos et des oscillations EEG de la bande gamma (40-100 Hz)

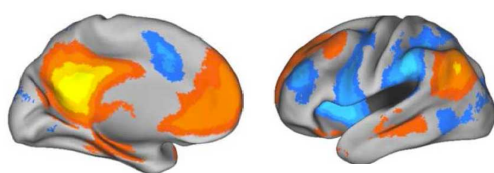
(Leopold et al., 2003 ; Nir et al., 2008 ; Shmuel and Leopold 2008). A l'inverse, les enregistrements de surface ont mis en évidence une corrélation négative entre l'amplitude des fluctuations au repos du signal BOLD et des oscillations des rythmes des gammes alpha et beta (8-13Hz et 13-30 Hz respectivement) (Laufs et al., 2003 ; Brookes et al. 2011 ; Hipp et al. 2012 ; Mossman 2013). Ces deux résultats ne sont néanmoins pas forcément contradictoires car les contraintes énergétiques des rythmes lents et rapides sont très différentes. Cette relation d'apparence inverse entre signal BOLD et amplitude des rythmes lents et rapides pourrait donc en fait dépendre le même phénomène perçu sous deux angles différents (Cabral et al., 2014) mais des travaux complémentaires à ces études pilotes sont nécessaires pour le confirmer.

2.2.3 Le réseau cérébral par défaut



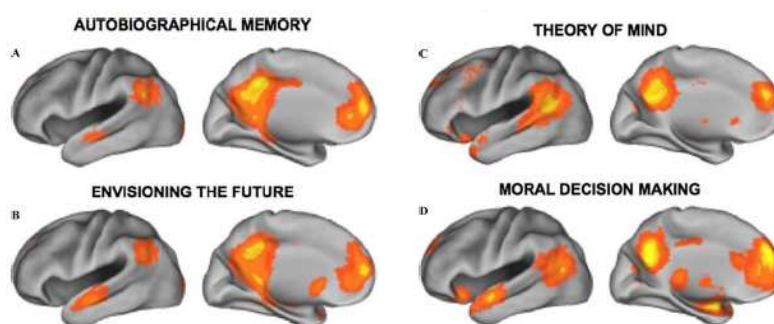
Etude comparative du DMN en IRMf de repos chez le rat, le singe et l'homme (Lu et al., 2012)

Historiquement le premier réseau cérébral décrit au repos, le réseau cérébral par défaut (« default mode network », DMN) occupe une place à part dans l'étude de la connectivité cérébrale au repos de par ses propriétés intrinsèques, organisationnelles et son rôle physiologique supposé qui a fait l'objet de nombreuses publications. Lors des premiers travaux en TEP-scanner sur l'étude des modifications métaboliques cérébrales pendant une tâche cognitive dirigée, est fortuitement mis en évidence un ensemble de régions dont la caractéristique est de se « désactiver » lors de la réalisation de la tâche et de ré-émerger à son arrêt (Shulman et al., 1997 ; Mazoyer et al., 2001). Des études spécifiques vont alors valider l'existence de ce réseau cérébral par défaut, puis de nombreux travaux chez l'homme et l'animal sous différentes approches fonctionnelles et structurales vont confirmer la réalité, la stabilité et l'importance de cet authentique système neurobiologique aux propriétés physiologiques spécifiques (Buckner et al., 2008 ; Greicius et al., 2009 ; Mantini et al., 2011 ; Horn et al., 2013).



IRMf de repos montrant le DMN (orange) et le système attentionnel anti-corrélé (bleu).
(Buckner et al., 2008)

Quelle que soit la technique utilisée, trois régions sont constamment identifiées comme des piliers du DMN, le cortex cingulaire postérieur/précuneus, le cortex ventromésial préfrontal et les deux lobules pariétaux inférieurs définissant un réseau médian, paralimbique épargnant les cortex moteurs et sensoriels primaires et impliquant essentiellement des aires associatives hautement connectées ou hubs (Buckner et al., 2008). D'autres régions ont été plus inconstamment identifiées et sont considérées par certains auteurs comme des régions satellites et de second ordre du DMN : cortex préfrontal dorsolatéral, cortex cingulaire antérieur, cortex temporal latéral et hippocampe (Buckner et al., 2008 ; Mevel et al., 2010 ; Neuner et al., 2011). A l'inverse, il a été démontré que l'activité du DMN était fortement anti-corrélée à celle du système attentionnel conduisant à penser qu'ils participent à des processus cérébraux aux fonctions divergentes, voire antagonistes.



Mise en jeu du DMN dans différentes tâches requérant des processus de stimulation mentales (Buckner et al., 2008)

Le rôle exact du DMN demeure très incertain, mais les structures qui le composent sont impliquées dans de multiples fonctions cognitives et il apparaît très vraisemblable qu'il puisse participer à des processus neuropsychologiques très variés qui peuvent s'articuler selon deux modèles.

La première hypothèse serait que le DMN soit la clé de voûte de l'introspection et des multiples activités cognitives qui s'y rattachent. Ainsi, le DMN permettrait d'abord la synthèse introspective de souvenirs auto-centrés mais également l'élaboration de scénarii mentaux simulés projetant ainsi le soi du passé vers l'avenir, selon la théorie du « prospective brain » (Andreasen et al., 1995 ; Schacter et Addis 2007 ; Buckner et al., 2008 ; Mevel et al., 2010). Dans le même registre de l'imaginaire, le DMN pourrait être impliqué dans les processus de rêveries diurnes et de divagations de l'esprit et en particulier le précuneus (Mason et al., 2007). Cette propriété projective du DMN pourrait également être impliquée dans les processus de cognition sociale et notamment de « mind guessing » par lequel un sujet attribue des états mentaux supposés aux autres individus, selon la théorie de l'esprit (Schilbach et al., 2008).

La seconde hypothèse attribue au DMN un rôle de sentinelle, de veille vigile exploratoire à large spectre permettant la détection supposée de menaces environnementales, modèle qui rendrait par ailleurs compte de la large conservation du DMN dans le monde animal quel que soit le niveau de cognition supposé des espèces.

La caractérisation du DMN a suscité un engouement important dans la communauté neuroscientifique et il a été largement exploré en condition physiologique et lors du vieillissement. De nombreux travaux étudiant le DMN chez des patients atteints de pathologies cérébrales ont été réalisés et ont démontré l'existence de perturbations précoces de la connectivité du DMN le plus souvent corrélées à l'intensité du handicap des patients et à la sévérité de leur maladie (cf Annexe 7).

2.2.4 IRMf de repos : aspects méthodologiques et techniques

Durant l'acquisition, les sujets doivent se tenir au repos, défini comme une condition basale constante et durable sans tâche spécifique imposée, ni intrusion perceptible environnementale de stimuli ou événements saillants. En pratique, la consigne est donnée aux sujets avant l'acquisition de fermer les yeux ou de fixer une croix, sans s'endormir et d'effectuer tant que faire ce peut le vide dans leur tête pendant toute la durée de la séquence (entre 10 et 15 minutes). La question du contrôle de cette condition de repos est une limite méthodologique intrinsèque à la technique d'IRMf repos car il est impossible de contrôler l'état mental et cognitif du sujet pendant l'acquisition, toute activité mentale spontanée (rêverie, imagerie mentale, introspection) pouvant bien sûr influencer sur l'activité cérébrale au repos. Pour vérifier l'absence d'endormissement, certains auteurs proposent un monitoring EEG pendant l'IRMf qui permet de contrôler l'état d'éveil, mais les contraintes techniques et ergonomiques de cet enregistrement complexifient l'examen et ce type de protocole est généralement réservé aux études combinées des fluctuations du signal BOLD et EEG au repos.

Nous aborderons ensuite dans ce chapitre, les étapes essentielles du prétraitement et du traitement appliquées aux données brutes d'IRMf de repos à l'issue de l'acquisition et qui ont été réalisées dans tous les protocoles du travail expérimental.

-Prétraitement

Le prétraitement s'effectue grâce à une série d'opérations regroupées dans des logiciels spécifiques comme par exemple SPM (Wellcome Institute London) ou FSL (FMRIC, Oxford, UK).

Pour corriger le délai d'acquisition inter-coupes au sein du volume d'étude exploré progressivement pendant une durée égale au temps de répétition (TR), la première étape consiste en un recalage temporel des images fonctionnelles grâce à une interpolation temporelle.

La correction des mouvements spontanés du sujet durant l'acquisition nécessite un recalage spatial à partir d'un volume référence au moyen le plus souvent d'une transformation rigide.

Le signal BOLD neuronal au repos est parasité par des signaux artéfactuels physiologiques à basse fréquence (mouvements respiratoires, pulsations cardiaques) (Biswal et al., 1995 ; De Luca et al., 2006). L'application d'un filtrage fréquentiel est une méthode permettant de limiter ces phénomènes (Wang et al., 2011). La régression du signal cérébral global et des paramètres de recalage spatial peut aussi être appliquée pour isoler le signal neuronal pertinent (Vincent et al., 2006 ; Bettus

et al., 2009). L'utilisation de décorrélations multiples des signaux du LCR et de la substance blanche est une technique alternative ou complémentaire pour minimiser l'influence des artéfacts sur les cartes de corrélation (Bartels et Zeki, 2005).

L'étape de normalisation spatiale qui consiste à placer tous les sujets dans un référentiel commun est indispensable pour les études de groupes et permet grâce à des transformations généralement non rigides d'assurer la correspondance inter-sujet entre les régions homologues.

Un lissage spatial par convolution est aussi le plus souvent appliqué dans le prétraitement des données d'IRMf de repos. Il consiste en l'application pour chaque image d'un filtre gaussien aux dimensions choisies pour limiter les différences interindividuelles et contraindre l'auto-corrélation spatiale pour permettre la validation de la théorie des champs gaussiens pour la correction des comparaisons multiples des seuils statistiques.

-Inférence statistique

○Approche corrélationnelle linéaire à partir d'une région source, « seed-based analysis »

La sélection de régions d'intérêts (ROI) est la méthode la plus ancienne d'étude des fluctuations du signal BOLD en IRMf de repos et peut être utilisée selon deux modes. Le premier consiste en l'obtention de cartes de connectivité fonctionnelle cérébrale obtenues en analysant les corrélations entre le décours temporel du signal entre une ROI source et le reste du cerveau des sujets. Il est également possible de prédéfinir plusieurs ROI, puis de comparer deux à deux les corrélations du signal entre ces régions. Les ROI peuvent être définies par rapport à une référence anatomique de chaque sujet et grâce à des atlas anatomiques, fonctionnels ou cytoarchitectoniques (Tzourio-Mazoyer et al., 2002 ; Hammers et al., 2003).

Cette technique a été employée dans très nombreuses études du fait de sa simplicité de mise en œuvre et d'analyse. Elle est cependant limitée par cette méthodologie de parcellisation du cerveau en zones d'intérêt établies selon des connaissances a priori sur l'organisation anatomo-fonctionnelle du cerveau ou des réseaux étudiés. La taille des données acquises générant plusieurs millions de corrélations possibles limite aussi l'emploi de ce type d'approche corrélationnelle qui ne permet pas l'étude synchrone de multiples réseaux et a conduit au développement d'autres méthodes comme l'analyse en composante indépendante.

○Analyse en Composante Indépendante (ACI ou Independant Component Analysis, ICA)

L'ACI est une méthode statistique exploratoire qui permet de séparer et de regrouper les différents pixels du cerveau en fonction des caractéristiques des fluctuations du signal BOLD, en composantes qui sont statistiquement les plus indépendantes possibles (McKeown et Sejnowski, 1998). L'intérêt de cette méthode est de fournir des cartographies de différents systèmes sur le critère d'indépendance statistique des pixels. La valeur des voxels correspond alors au degré avec lequel les profils temporels de chacun des voxels sont corrélés à la moyenne du décours temporel du réseau.

Ainsi, deux composantes différentes correspondent en fait à deux systèmes neuronaux distincts ou à des processus externes indépendants (bruits physiologiques, etc...). Cette méthode basée sur les données (« data driven ») a le double avantage de ne pas requérir d'hypothèse préconçue a priori sur la topologie des réseaux cérébraux et également d'isoler automatiquement les composantes artéfactuelles de bruit non neuronal. Cette technique a permis de cartographier de façon exhaustive les réseaux cérébraux fonctionnels de repos et de démontrer en particulier qu'ils ne se limitaient pas au DMN mais comportaient la plupart des réseaux cérébraux connus antérieurement et identifiés par d'autres méthodes fonctionnelles et anatomiques (Damoiseaux et al., 2006 ; De Luca et al., 2006). L'utilisation de l'ACI à l'échelle du groupe est limitée par la très grande variabilité interindividuelle de la méthode qui ne contraint pas l'exploration cérébrale à un réseau donné et différentes stratégies ont été développées pour les études de groupe (voir Calhoun et al., 2009 pour revue). La première solution consiste en une fusion des patterns individuels pour déterminer des cartographies de groupe, mais la modélisation statistique des résultats obtenus est souvent difficile à réaliser (Esposito et al., 2005, Perlberg et al., 2007). La méthode de concaténation est une approche alternative très utilisée, qui consiste à agréger les volumes individuels acquis selon une dimension temporelle (concaténation temporelle) ou spatiale (concaténation spatiale) unique pour leur appliquer ensuite l'algorithme d'ACI à l'échelle du groupe (Calhoun et al., 2001 ; Calhoun et al., 2009). Une approche moins computationnelle consiste en un pré-moyennage précessif des données d'IRMf avant application de l'ACI (Schmithorst et al., 2004). D'autres méthodes de traitement statistique de l'ACI comme l'extension tensorielle et plus récemment l'analyse en corrélation canonique ont également été développées (Beckmann et Smith 2005 ; Varoquaux et al., 2010). L'ACI est également limitée par l'absence de consensus sur le nombre optimal de réseaux à extraire dont par ailleurs l'architecture est variable selon les auteurs et responsable d'une hétérogénéité des résultats selon les études. La réalisation d'atlas des réseaux de repos issue d'étude à grande échelle en population saine et l'utilisation de patrons prédéfinis (template) des réseaux de repos pourraient permettre de contourner ces limites (Greicius et al., 2004).

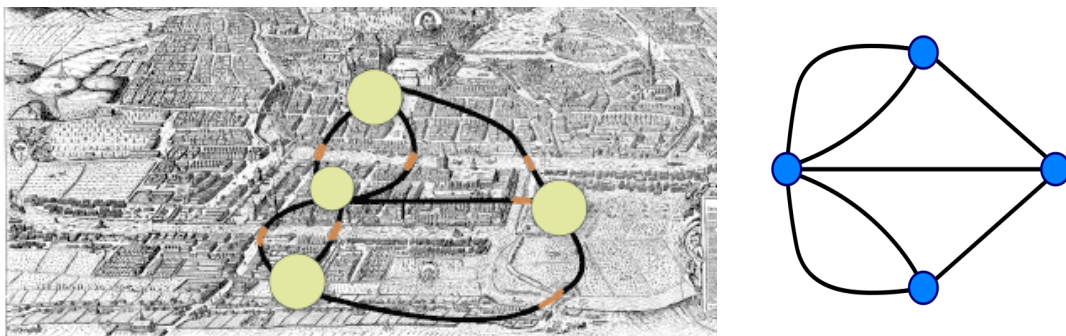
D'autres méthodes de traitement ont été également utilisées comme celle des corrélations fréquentielles qui permet d'examiner séparément les différentes fréquences du signal ou celle des corrélations partielles qui permet d'analyser la connectivité fonctionnelle d'une région en retirant l'influence de certaines régions (Li et al., 2009). Quelle que soit la méthode d'extraction des patterns spatiaux utilisée, les paramètres de connectivité fonctionnelle peuvent être intégrés grâce à des méthodes mathématiques élaborées telle que la théorie des graphes que nous avons utilisée dans les deux dernières études de notre travail expérimental, afin de modéliser la topologie macroscopique des réseaux neuronaux.

2.2.5 Théorie des graphes

-Bases et principes

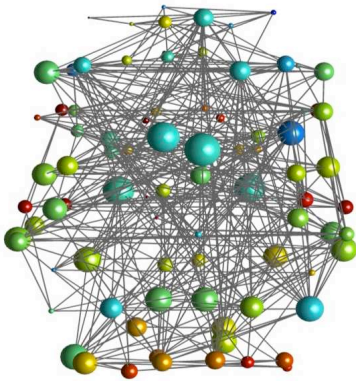
L'utilisation d'outils mathématiques pour appréhender le fonctionnement du cerveau relève directement de la complexité de son organisation. Elle est évidemment architecturale mais également conséquence directe d'un organe où structure et fonction interagissent en permanence. Cette complexité du cerveau est également liée à ses fonctions cardinales, d'une part source de la pensée et de la cognition qui requièrent un haut degré de polyvalence et de multimodalité mais également pilote du corps humain où rendement, robustesse et optimisation du traitement de l'information sont cruciaux. De plus, cette topologie cérébrale est rendue d'autant plus élaborée que le cerveau humain est le fruit du développement phylogénétique et que son organisation est aussi à l'échelon individuel évolutive, soumise à des phénomènes de maturation puis de vieillissement aux extrémités de l'existence. Ces caractéristiques expliquent donc aisément qu'une analyse statistique superficielle ne permette pas de percer l'intimité de la topologie fonctionnelle cérébrale, noyée dans le bruit de fond physiologique sous la forme de phénomènes d'apparence aléatoire. Les sciences de l'information et les neurosciences computationnelles apportent des solutions mathématiques puissantes pour contourner ces difficultés analytiques en fournissant des outils algorithmiques et des modèles mathématiques qui ont déjà démontré leur intérêt pour l'étude des réseaux complexes non biologiques, informatiques, économiques ou sociaux par exemple.

La théorie des graphes est issue des travaux d'Euler en 1736, qui cherche à résoudre la question simple de l'existence d'un trajet possible dans la ville de Königsberg permettant de faire le tour de la ville en revenant à son point de départ en empruntant une seule fois chaque pont. Il démontre en modélisant sous forme d'un graphe la circulation complexe de cette ville construite autour de deux îles et disposant de sept ponts, qu'un tel itinéraire n'existe pas.



Le problème des 7 ponts de Königsberg et sa modélisation en graphe (Euler, 1736)

Tout réseau complexe peut ainsi être modélisé sous formes d'un graphe composé d'un ensemble de n régions d'intérêts ou nœuds, reliés par k connexions ou arêtes pondérées par des indices de connectivité structurelle, fonctionnelle et effective.



Modélisation en graphe, du cerveau d'un musicien à l'oreille absolue
Loui et al., 2010

L'organisation topologique du réseau peut être caractérisé par plusieurs paramètres issus de sa modélisation en graphe (Guye et al., 2010).

-le *coefficient de regroupement ou Clustering (C)* correspond au rapport entre le nombre de connexions d'un nœud avec ses proches voisins et le nombre total de connexions possibles. Il représente le poids des connexions locales dans le fonctionnement du réseau.

-la *longueur du chemin caractéristique ou Minimum Path Length (L)* est le nombre moyen de connexions minimum pour relier deux nœuds. Ce paramètre renseigne indirectement sur la probabilité de connexions à longue distance correspondant à des chemins directs ou « raccourcis » au sein du réseau.

L'efficacité d'un réseau peut ainsi être évaluée grâce à des indicateurs dérivés de C et L que sont l'*efficacité locale (E_{loc})* et l'*efficacité globale (E_{glob})*. E_{loc} est le paramètre qui reflète le niveau de transfert de l'information entre un nœud et ses plus proches voisins et représente l'efficacité du réseau à échanger au niveau du cluster. E_{glob} correspond à la densité de connexions à longue distance et reflète l'efficacité globale du réseau.

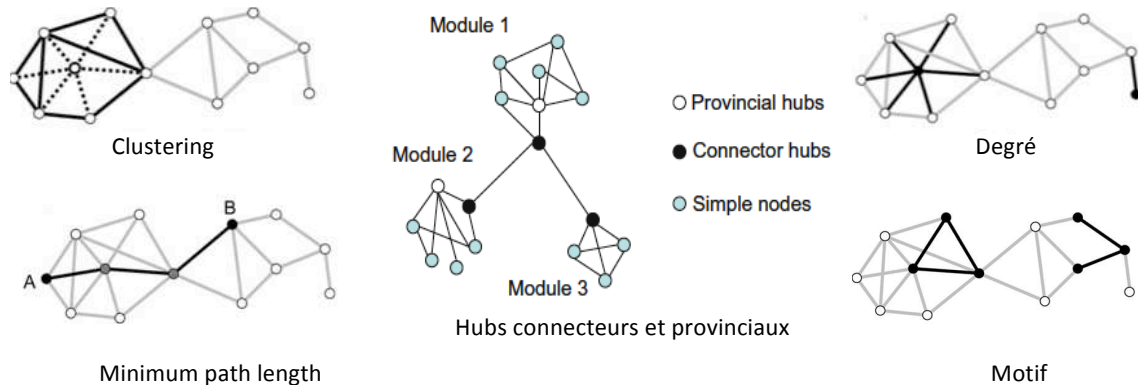
Pour un réseau G , de N nœuds, où i et j sont des nœuds génériques, et $L_{i,j}$ le chemin le plus court qui les séparent, E_{loc} et E_{glob} sont définis par la formule suivante

$$E_{loc} = \frac{1}{N_{Gk}(N_{Gk} - 1)} \sum_{j,i \in Gk} \frac{1}{L_{i,j}}, \text{ soit } E_{loc} \approx C; E_{glob} = \frac{1}{(N - 1)} \sum_{j \in G} \frac{1}{L_{i,j}}, \text{ soit } E_{glob} \approx 1/L$$

Le *degré (k)* correspond au nombre de connexions d'un nœud et la *distribution du degré* la probabilité qu'un nœud sélectionné aléatoirement possède n connexions au sein du réseau. L'*index de connectivité (Connectivity Index, C_i)* correspond au nombre moyen de connexions par nœud d'un réseau et représente sa densité de connexions. Les nœuds d'un réseau n'ont pas tous le même poids et les plus connectés et cruciaux pour l'intégrité et la performance du réseau sont nommé *hubs* et sont définis par un k élevé. Le haut niveau de *centralité* d'un nœud qui correspond au nombre de plus courts chemins entre 2 nœuds passant par le nœud considéré, permet également de caractériser un hub.

Le *motif* correspond au schéma de connectivité d'un graphe au niveau local entre un nombre réduit de nœuds.

La *modularité* caractérise le niveau de décomposition du réseau en sous-structures modulaires à haut niveau de regroupement. Les hubs au sein des modules sont alors qualifiés de *hubs provinciaux* et ceux connectant entre eux les modules de *hubs connecteurs*. La *hiérarchie* évalue le niveau de connexions des hubs à longue distance par rapport à leur connectivité locale à courte distance.



Principaux paramètres de la théorie des graphes (Bullmore et Sporns, 2009 ; Guye et al., 2010)

Ces paramètres ont ainsi permis de définir plusieurs typologies de réseaux théoriques qui déterminent un continuum:

-le réseau *régulier* (*regular*) dont le degré de connectivité est constant et les connexions déterministes. Cette typologie est caractérisée par un nombre élevé de connexions à courte distance et aucune connexion à longue distance (C et L élevés).

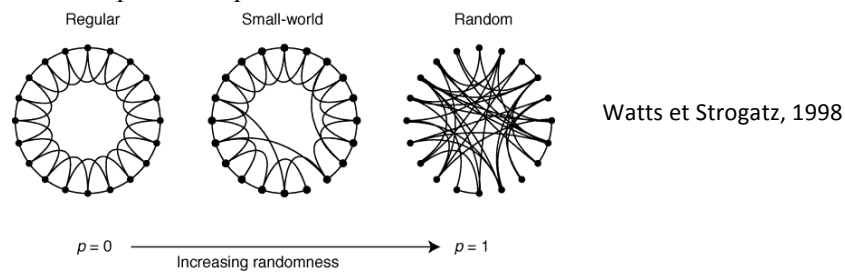
-le réseau *aléatoire* (*random*) est à l'autre extrême un réseau sans organisation avec un degré de connectivité aléatoire et la même probabilité de connexions à courte et longue distance (C et L faibles)

-le réseau *entièrement connecté* est un modèle théorique où les deux organisations précédentes se rejoignent et où tous les nœuds sont reliés les uns aux autres avec un degré de connectivité constant, sans organisation particulière et un nombre démesuré de combinaisons possibles.

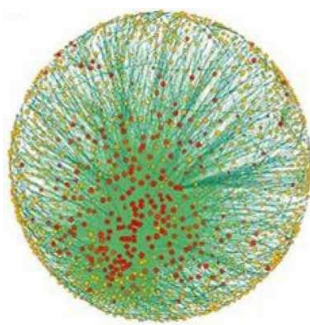
-le réseau *sans échelle* (« *scale free* ») est un réseau aléatoire dont la topologie de connectivité des nœuds obéit néanmoins à une règle de puissance et comprend donc de rares *hubs* très connectés. Ce type de réseau est retrouvé dans la plupart des réseaux internet sociaux.

-le réseau *petit monde* (« *small world* ») est un intermédiaire entre un réseau régulier et aléatoire et allie les propriétés des deux types d'organisation. Avec un coefficient de clustering élevé et une longueur du chemin caractéristique basse, ce type de réseau conjugue une efficacité de connectivité élevée et une dépense énergétique minimale, conférant donc à cette topologie *small world* un

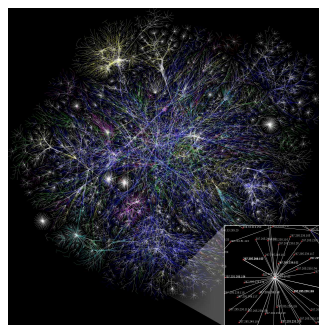
rendement maximal. Le coefficient « *small-worldness* ou σ » permet d'établir le degré de topologie *small world* du réseau en comparant ses paramètres à un réseau aléatoire de même nombre de nœuds.



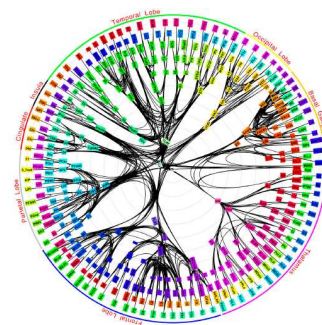
Dérivé des expériences psycho-sociales de Milgram en 1967, ce concept de petit monde a été développé par les mathématiciens Watts et Strogatz en 1998 et identifié dans de nombreux types de réseaux technologiques, sociaux et biologiques (Watts et Strogatz, 1998).



Modèle macroéconomique mondial



Modélisation réseau internet 2005



Réseau cérébral macaque (Modha et Singh, 2009)

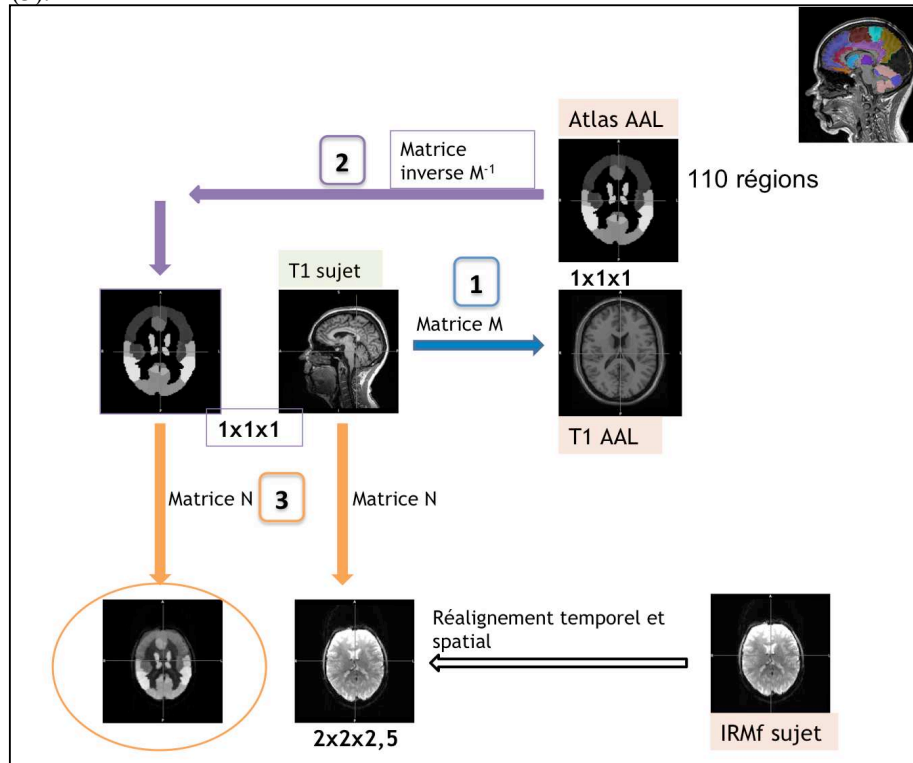
L'application de la théorie des graphes au traitement des données d'EEG, de MEG, d'IRM structurale et fonctionnelle a permis de démontrer que le cerveau humain présentait aussi une topologie *small world*. Cette méthode a également permis de mieux caractériser le fonctionnement du cerveau humain en condition physiologique et pathologique et notamment en la combinant à l'IRMf de repos.

-Application de la théorie des graphes aux données d'IRMf de repos

Un prétraitement classique des données d'IRMf de repos comme décrit précédemment est nécessaire avant l'application de la théorie des graphes, mais également un prétraitement plus spécifique qui comprend notamment une étape de recalage ou coregistration des données fonctionnelles et structurales dans un même registre anatomique. Plusieurs méthodes sont possibles, et celle employée dans la partie expérimentale de ce travail est composée de plusieurs étapes réalisées grâce au logiciel FSL et qui comportent :

- la coregistration (FLIRT) des images anatomiques T1 de chaque sujet avec le référentiel anatomique choisi AAL qui comporte 110 régions (1).
- l'obtention ensuite de la transformation inverse pour chaque sujet (2).

-la coregistration des images anatomiques T1 de chaque sujet avec les coupes réalignées d'IRMf repos par application d'une matrice N également appliquée à l'image correspondante coregistrée dans l'atlas AAL (3).

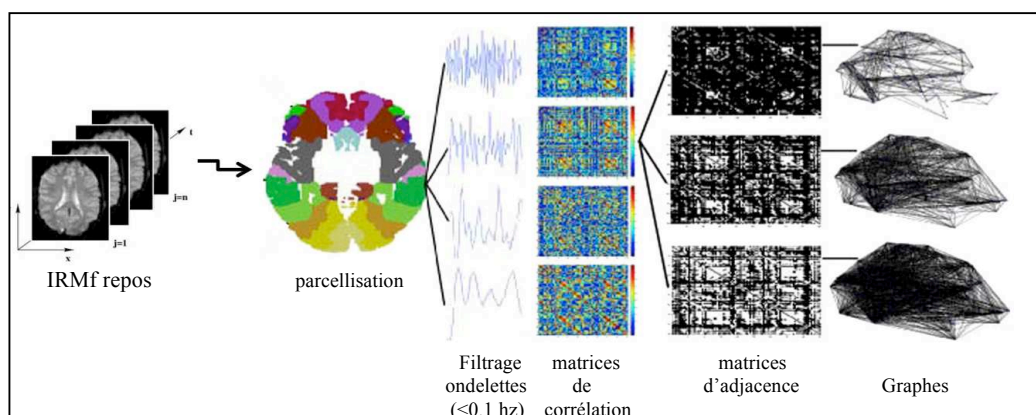


Prétraitement des données IRMf

La première étape de construction des graphes est l'obtention de la matrice de corrélation qui peut être réalisée après application d'une analyse en ondelettes afin d'obtenir une matrice organisée en fonction de la fréquence du signal (Achard et al., 2006). Six bandes de fréquence sont obtenues, échelle 1 [0.23 Hz-0.45 Hz], échelle 2 [0.11 Hz-0.23 Hz], échelle 3 [0.06 Hz-0.11 Hz], échelle 4 [0.03 Hz-0.06 Hz], échelle 5 [0.01 Hz-0.03 Hz], échelle 6 [0.007 Hz-0.01 Hz]. Le choix de l'échelle fréquentielle fait débat, mais c'est la gamme 3 [0.06 Hz-0.11 Hz] que nous avons retenue car elle semble la plus intéressante car le signal cérébral neural humain se concentre majoritairement dans cette gamme de basse fréquence où il s'organise par ailleurs de façon préférentielle en topologie *small world*.

La matrice de corrélation est ensuite transformée en matrice d'adjacence en retenant les corrélations temporelles entre les paires de nœuds les plus fortes, soit les liaisons à plus haut niveau de connectivité fonctionnelle. Cette sélection est effectuée en appliquant un seuil statistique ou en déterminant un nombre maximal d'arrêtes correspondant aux connexions les plus fortes. Dans le travail expérimental de cette thèse, des graphes de 110 nœuds avec 600 arrêtes ont été construits, dimensions qui correspondent à environ 10% des connexions maximales possibles (Achard et al.,

2006). Une autre solution est d'utiliser des graphes pondérés en connectivité effective mais cette méthode génère des matrices complexes d'interprétation plus délicate.

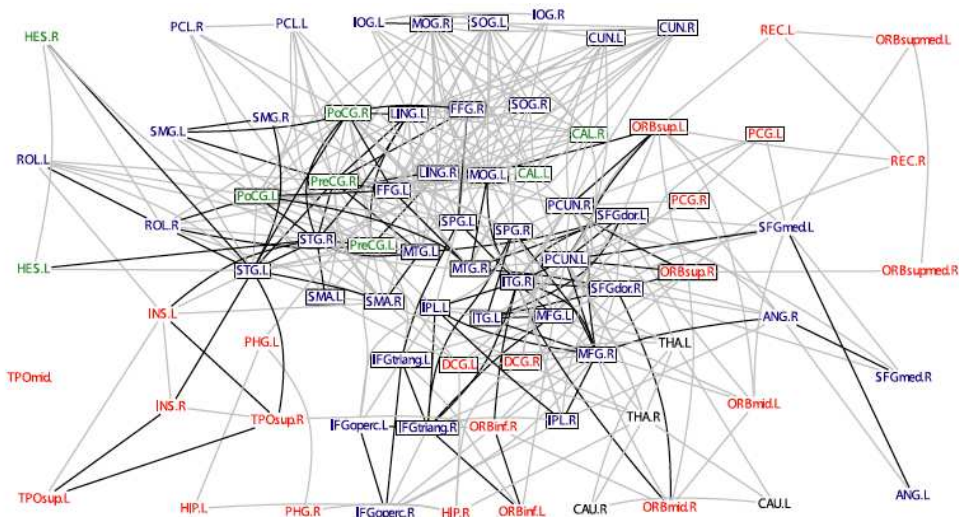


Différentes étapes d'élaboration d'un graphe à partir des données brutes d'IRMf repos

Cette méthodologie a donc permis d'identifier que le cerveau humain présentait bien à l'instar de nombreux autres réseaux biologiques, une typologie *small world* (Eguiluz et al., 2005 ; Salvador et al., 2005 ; Achard et al., 2006). Ces résultats fonctionnels viennent confirmer des études en connectivité anatomique par mesure de l'épaisseur corticale et en DTI qui avaient déjà identifiés une architecture *small world* du cerveau humain (He et al., 2007 ; Chen et al., 2008). Une des propriétés mathématiques de cette topologie *small world* est que la distribution des degrés du réseau obéit à une loi de puissance tronquée par une troncature ou coupure exponentielle. Cette caractéristique confère ainsi aux réseaux cérébraux un haut potentiel d'adaptabilité et de résilience en cas de lésions, bien supérieur aux autres modèles de réseau et en particulier des réseaux sans échelle qui se désintègrent rapidement en cas de destruction des hubs. Les réseaux *small world* sont également vulnérables en cas de dysfonctionnement des hubs qui semblent jouer un rôle crucial dans la physiopathologie des affections cérébrales. Les études de connectivité fonctionnelle en IRMf de repos ont montré que les hubs étaient répartis dans les régions néocorticales associatives hétéromodales (couleur bleu) alors que les régions limbiques et paralimbiques plus périphériques (couleur rouge) étaient moins connectées (Achard et al., 2006). Les études fonctionnelles et structurales sont également congruentes dans la localisation des hubs dans les régions corticales préfrontales médiales et latérales, pariétales, cingulaire postérieures et temporales externes. La répartition des hubs se superpose essentiellement aux régions du DMN et des réseaux attentionnels en épargnant les cortex sensori-moteurs (Achard et al., 2006 ; Guye et al., 2010).

La déstructuration des faisceaux associatifs de substance blanche par le processus démyélinisant chronique multifocal qui caractérise la SEP place la connectivité cérébrale au centre de sa physiopathologie, incomplètement appréhendée par les techniques d'IRM conventionnelles. Dans

ce cadre, l'IRMf de repos est amenée à jouer un rôle prépondérant pour étudier la nature des mécanismes impliqués dans l'apparition du handicap moteur et cognitif chez les patients atteints de SEP.



Cartographie des réseaux cérébraux de repos en IRMf extraite par des théorie des graphes, qui met en évidence une organisation *small world* avec un corps néocortical hétéromodal à haut niveau de connexions (bleu) et une périphérie limbique et extralimbique moins connectée (rouge). Achard et al., 2006.

Chapitre III: Etude de la connectivité cérébrale fonctionnelle dans la SEP

L'étude de la connectivité fonctionnelle au repos dans la SEP s'inscrit dans la continuité des travaux réalisés en IRMf de tâche qui ont permis d'identifier l'existence de processus de réorganisation fonctionnelle grâce à des paradigmes moteurs et cognitifs réalisés chez des patients à différents stades de la maladie.

3.1 Données issues de l'IRMf d'activation

3.1.1 Réorganisation corticale au sein du réseau moteur

L'existence d'une réorganisation corticale du réseau moteur a été mise en évidence en IRMf de tâche dès les premiers symptômes de la maladie au stade de syndrome cliniquement isolé (SCI) avec des patterns qui semblent distincts selon les différents phénotypes de SEP, se modifiant avec l'évolution de la maladie selon un processus dynamique complexe (Pantano et al., 2002 ; Reddy et al., 2002 ; Rocca et al., 2003 ; Filippi et al., 2004 ; Rico et al. 2011). En 2002, Pantano et al. publient une étude pilote sur la réorganisation cérébrale du système moteur au stade de SCI chez dix patients ayant présenté une première poussée à type d'hémiparésie. Ils ont mis en évidence une augmentation en nombre et en surface des aires corticales activées chez les patients, ipsilatérales au mouvement pour la main droite et bilatérales pour la main gauche, corrélées à la charge lésionnelle du faisceau pyramidal. Rocca et al. ont aussi démontré que le profil de réorganisation corticale du système moteur était différent en fonction du stade de la SEP avec au début de la maladie une hyperactivation bilatérale des aires motrices normalement engagées dans les tâches motrices simples, alors que des régions usuellement mise en œuvre dans les tâches motrices complexes étaient recrutées lors des mouvements simples réalisés par des patients à un stade avancé de la maladie (Rocca et al., 2005). Cette réorganisation corticale du système moteur chez les patients SEP semble par ailleurs influencée par l'atteinte encéphalique focale et diffuse comme tendent à le démontrer les études non conventionnelles d'IRM structurale utilisant des techniques complémentaires de spectroscopie magnétique et d'imagerie de diffusion et par transfert d'aimantation (Reddy et al., 2000 ; Rocca et al., 2003 ; Rocca, Gavazzi et al., 2003). L'utilisation couplée de l'IRMf et des potentiels évoqués moteurs a également permis de mettre en évidence que la réorganisation corticale du système moteur était directement reliée à l'ampleur de l'atteinte fonctionnelle de la voie motrice (Rico et al., 2009 ; Rico et al., 2011).

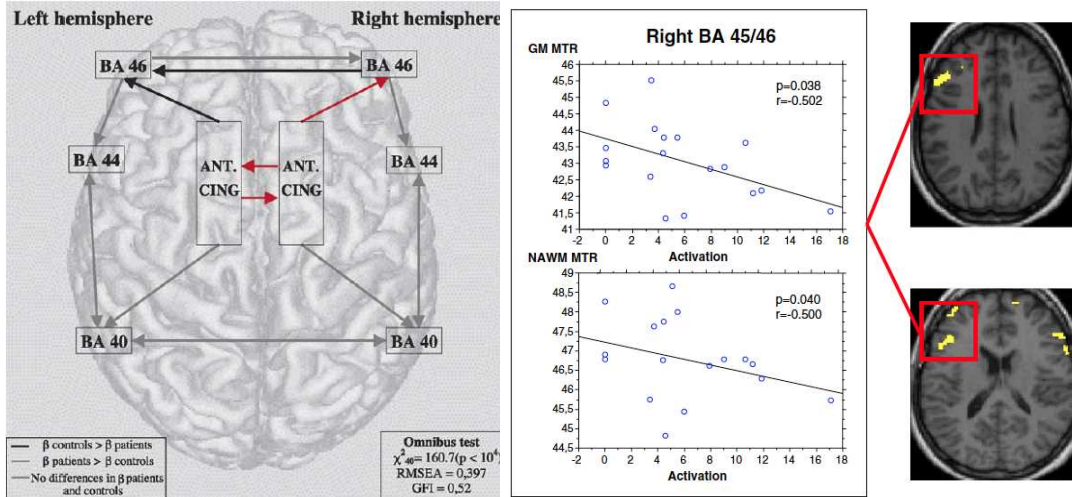
3.1.2 Réorganisation corticale au sein des systèmes cognitifs

Les études d'IRMf au décours de tâches cognitives dans la SEP se sont principalement focalisées sur la mémoire de travail, les fonctions attentionnelles et exécutives qui sont préférentiellement et précocement altérées chez les patients atteints de SEP et que nous allons aborder successivement (Audoin et al., 2006 ; Chiaravalloti et DeLuca, 2008).

-IRMf d'activation et mémoire de travail dans la SEP

Les paradigmes d'IRMf concernant la mémoire de travail ont surtout utilisé les tests PASAT, N-back et le protocole de Sternberg. Notre groupe a mené plusieurs études en IRMf chez des patients au stade précoce de SEP durant une épreuve de PASAT. Audoin et al. ont tout d'abord mis en évidence chez les patients SCI qui présentaient des performances à la PASAT équivalentes aux témoins, l'existence d'une plus grande activation des cortex préfrontaux compatible avec l'existence d'un processus compensateur par recrutement du système central exécutif du réseau de la mémoire de travail (Audoin et al., 2003). Par ailleurs, Au Duong et al. ont ensuite démontré en utilisant la technique de modélisation d'équation structurelle (Structural Equation Modeling) permettant une analyse plus fine de la connectivité fonctionnelle, qu'il existait une modulation complexe de la connectivité effective au sein du réseau de la mémoire de travail des patients dès le stade de SCI. Ils ont ainsi mis en évidence chez les patients une diminution de connectivité fonctionnelle entre les cortex dorsolatéraux préfrontaux droit et gauche (BA 46) et entre les cortex dorsolatéraux préfrontaux et cingulaires antérieur gauche. Les niveaux de connectivité fonctionnelle étaient par contre augmentés à droite entre le cortex cingulaire antérieur et BA 46 et entre les cortex cingulaires antérieurs droit et gauche (Au Duong et al., 2005). Dans une étude complémentaire couplant IRMf pendant une tâche de PASAT et analyse structurale en transfert d'aimantation chez des patients au stade SCI, Audoin et al. ont à nouveau mis en évidence une augmentation d'activation des cortex préfrontaux chez les patients, significativement corrélée avec le niveau de déstructuration tissulaire (Audoin et al. 2005). Grâce à une étude longitudinale en IRMf durant une tâche de PASAT, Audoin et al. ont aussi montré que les variations des performances cognitives de patients au stade précoce de SEP étaient positivement corrélées durant le suivi aux variations du niveau de connectivité fonctionnelle des régions frontales recrutées (Audoin et al., 2006). Ces résultats recourent les études sur la plasticité fonctionnelle du système moteur en montrant qu'il existe chez les patients au stade précoce de la SEP des processus de réorganisation corticale associés à un ajustement du contrôle fonctionnel des performances, adapté au degré de déstructuration tissulaire cérébral. Les études d'IRMf associées à un paradigme de N-back ont apporté des résultats plus contradictoires, certains auteurs montrant une plus grande activation des régions frontales chez les patients lors de la tâche alors que d'autres études ont au contraire mis en évidence une diminution d'activation de ces mêmes régions chez les patients SEP (Sweet et al., 2004 ; Wishart et al., 2004 ; Cader et al ; 2006). Hillary et al. ont testé un paradigme de protocole de Sternberg en IRMf et mis en évidence chez les patients une

augmentation d'activation des régions frontales et temporales droites durant la tâche, plus importante chez les patients altérés cognitivement, suggérant ainsi que les phénomènes de réorganisation corticale sont dépassés chez ces derniers avec l'évolution de la maladie (Hillary et al., 2003).



Réorganisation du réseau de mémoire de travail chez les patients SEP par rapport aux témoins
Etude en IRMf lors d'une tâche de PASAT
(Au Duong et al., 2005)

Hyperactivation des régions corticales préfrontales durant une tâche de PASAT chez des patients SCI corrélée au degré de déstructuration tissulaire
(Audoin et al., 2006)

-IRMf d'activation et fonctions attentionnelles dans la SEP

Une seule étude en IRMf s'est intéressée spécifiquement à une tâche purement attentionnelle chez des patients atteints SEP à l'aide d'un paradigme visuel et les résultats rejoignent ceux de Hillary et al. obtenus avec le protocole de Sternberg (Penner et al., 2003). Les auteurs ont mis en évidence chez les patients peu cognitivement altérés par rapport aux témoins un recrutement de régions frontales et pariétales postérieures, qui disparaît chez les patients sévèrement dyscognitifs, suggérant également que la disparition du phénomène de réorganisation corticale et l'apparition du handicap sont liées (Penner et al., 2003 ; Chiaravalloti et De Luca, 2008).

-IRMf d'activation et mémoire épisodique dans la SEP

Hulst et al. ont récemment étudié la mémoire hippocampique des patients atteints de SEP grâce à une étude en IRMf réalisée lors d'une tâche de mémoire épisodique avec encodage et rappel (Hulst et al., 2012). Les résultats sont très superposables aux études menées avec les paradigmes de mémoire de travail et de tâches attentionnelles. Les auteurs montrent en effet chez les patients sans déficit cognitif un recrutement du système hippocampo-cingulaire par rapport aux témoins, qui n'est pas retrouvé chez les patients cognitivement altérés dont le niveau d'activation hippocampique et préfrontal atteint des valeurs significativement inférieures aux contrôles.

Ces études en IRMf d'activation associées à des paradigmes moteurs et cognitifs tendent donc à mettre en évidence chez les patients atteints de SEP, l'existence de phénomènes de réorganisation fonctionnelle corticale présents dès les premiers stades de la maladie, corrélés aux performances des patients et au degré de déstructuration tissulaire cérébrale et qui semblent disparaître chez les patients à un stade plus avancé de la maladie alors que le handicap apparaît. La portée de ces résultats demeure néanmoins significativement restreinte par les limites intrinsèques de la technique d'IRMf associée à une tâche dont l'interprétation des niveaux d'activation chez des patients aux performances diminuées est très délicate. Par ailleurs, l'IRMf associée à une tâche ne permet qu'une étude parcellaire du cerveau contrainte par le paradigme choisi et les hypothèses formulées a priori, alors que les études de connectivité anatomique ont bien démontré l'intérêt d'une étude globale à large échelle des réseaux cérébraux pour analyser avec pertinence l'organisation et le fonctionnement du cerveau. L'IRM fonctionnelle de repos qui n'est pas dépendante des performances du patient et étudie sans a priori d'emblée l'ensemble des réseaux cérébraux, permet de contourner ces limites.

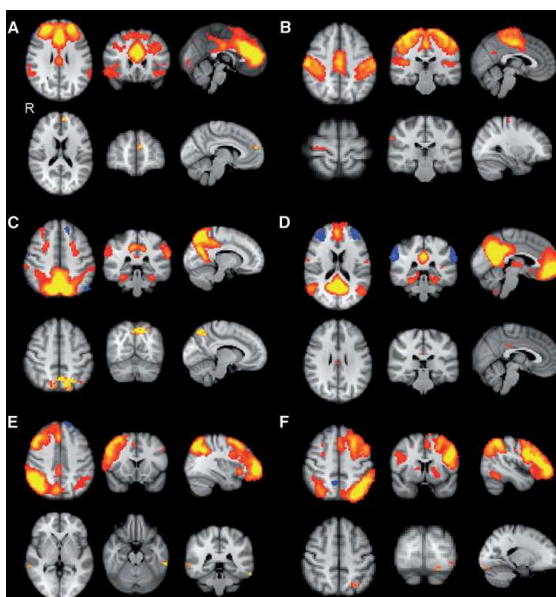
3.2 IRMf de repos et SEP

Au démarrage de ce projet de thèse en 2010, l'IRMf de repos a déjà fourni des résultats prometteurs dans plusieurs pathologies cérébrales mais ce ne sont que les prémices de son application dans la SEP avec seulement trois études pilotes publiées.

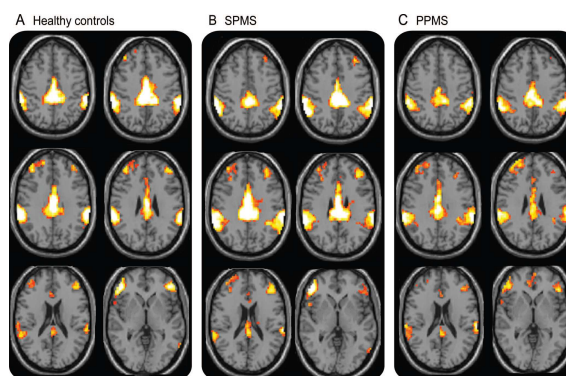
Lowe et al. réalisent en 2002 la première étude en IRMf de repos dans la SEP et démontrent chez vingt patients atteints d'une SEP avancée une diminution de la connectivité interhémisphérique entre les cortex moteurs précentraux droit et gauche par rapport aux témoins qui n'étaient néanmoins pas appariés en âge aux patients. Les auteurs s'étonnent dans cette étude de n'avoir mis en évidence aucune corrélation chez les patients entre les valeurs de connectivité fonctionnelle interhémisphérique entre les cortex moteurs et le niveau de handicap physique mesuré par EDSS d'une part et le degré de déstructuration du corps calleux mesuré par MTR d'autre part (Lowe et al. 2002).

En 2010, une équipe néerlandaise publie une étude comparant la connectivité fonctionnelle au repos mesurée par IRM et analysée en composante indépendante entre un groupe de seize patients au stade SCI, un second groupe de trente et un patients avec SEP définie et quarante et un témoins appariés (Roosendaal et al., 2010). Les auteurs mettent en évidence dans le groupe SCI une hypersynchronie de la plupart des réseaux cérébraux de repos incluant le DMN et le réseau sensori-moteur par rapport aux deux autres groupes témoins et SEP. Cette étude n'a montré aucun lien statistique entre les variations de synchronie des réseaux cérébraux de repos des patients et leurs performances physiques et cognitives. Aucune différence de synchronisation n'est par ailleurs mise en évidence entre les groupes SEP et contrôle. De plus, aucune corrélation directe n'est trouvée dans le groupe SCI entre les modifications de connectivité fonctionnelle et les mesures de connectivité structurale (atrophie cérébrale et imagerie en tenseur de diffusion). Les auteurs concluent sur ces

résultats à l'existence de phénomènes de réorganisation corticale très précoces et transitoires des réseaux cérébraux de repos au stade débutant de la SEP, qui disparaissent rapidement avec l'accroissement de la déstructuration tissulaire cérébrale et l'apparition du handicap.



Hypersynchronie des réseaux cérébraux de repos
Identifiée en IRMf de repos (Roosendaal et al., 2010)

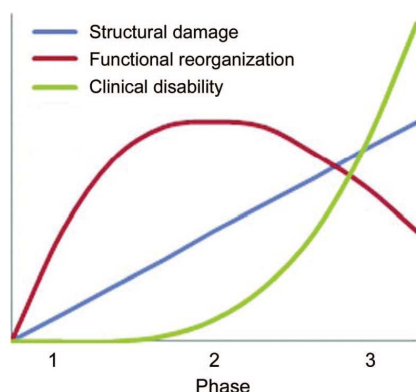


Différence entre les patterns de connectivité
du DMN en IRMf de repos
chez témoins (A), patients SEP-SP (B) et SEP-PP
(Rocca et al., 2010)

Une troisième étude portant sur les formes avancées de SEP est réalisée quelques mois après par une équipe milanaise qui a inclus un groupe de trente-trois patients avec une forme secondairement progressive de SEP (SEP-SP), vingt-quatre patients avec une forme primitivement progressive (SEP-PP) et vingt-quatre témoins (Rocca et al., 2010). Les auteurs mettent en évidence chez les patients une diminution de la connectivité fonctionnelle dans les régions antérieures du DMN avec un profil de connectivité différent selon les formes primaires et secondairement progressives. Rocca et al. montrent aussi que les patients dyscognitifs, quelle que soit la forme de SEP progressive, présentent une hyposynchronie du DMN plus marquée que les patients aux performances cognitives conservées. Ils décrivent également l'existence chez les patients de corrélations positives entre la diminution de connectivité fonctionnelle du DMN et les baisses de performances aux tests cognitifs d'une part et la déstructuration tissulaire du corps calleux et du cingulum d'autre part. Les auteurs émettent l'hypothèse que les perturbations de connectivité du DMN dans les formes avancées de SEP sont responsables de l'apparition du déficit cognitif chez les patients.

En intégrant ces résultats aux données des études en IRMf d'activation que nous avons précédemment exposées, Schonheim et al. émettent l'hypothèse qu'il existe au cours de l'histoire naturelle de la SEP une dynamique de la connectivité fonctionnelle en trois phases possédant des relations étroites avec l'évolutivité du processus pathologique tissulaire et la progression du handicap (Schonheim et al., 2010). Dans ce schéma, la déstructuration tissulaire débutante à la phase initiale de la maladie serait suffisante pour initier une réorganisation fonctionnelle précoce qui permettrait de

conserver à ce stade les performances fonctionnelles des patients (phase 1). Néanmoins, ces capacités de réorganisation fonctionnelle seraient limitées dans le temps, alors que les dommages tissulaires s'accroissent continuellement avec l'évolution de la SEP (phase 2). Avec la progression du processus pathologique encéphalique diffus à un stade ultérieur de la maladie, les capacités de réorganisation fonctionnelle seraient dépassées et déclindraient rapidement provoquant ainsi l'émergence et la progression du handicap (phase 3).



Relations entre réorganisation fonctionnelle, déstructuration tissulaire et progression du handicap durant l'évolution de la SEP selon le modèle de Schonheim et al., 2010.

Néanmoins, les données des trois études pilotes en IRMf de repos dans la SEP pêchent d'une part par l'absence de corrélations entre les données de connectivité fonctionnelle et les indicateurs cliniques du handicap et aussi par l'absence de suivi longitudinal. Elles ne permettent donc pas de valider ce séduisant modèle, ni même d'inférer sur la nature exacte de ces phénomènes de réorganisation corticale fonctionnelle. Ces processus de plasticité cérébrale pourraient en fait tout autant correspondre à des phénomènes compensatoires comme supposés par Schoonheim et al. qu'à des mécanismes de réarrangement maladaptatifs inefficaces par perte de diversité de la dynamique corticale à large échelle liée à l'atteinte tissulaire, ou encore à l'expression de la vulnérabilité intrinsèque de certains réseaux cérébraux (Hawellek et al. 2011).

Notre travail, basé sur l'utilisation de l'IRMf de repos a pour objectif de caractériser la réorganisation fonctionnelle dans la sclérose en plaques et ses liens éventuels avec le handicap à travers quatre problématiques.

➤ **Existe-t-il une correspondance chez les patients atteints de SEP entre la réorganisation fonctionnelle des réseaux cérébraux décrite par IRMf au repos et durant l'action ?**

L'existence d'une réorganisation fonctionnelle des réseaux cérébraux de repos a été récemment mise en évidence chez les patients atteints de SEP mais la correspondance avec la réorganisation corticale démontrée par l'IRMf de tâche qui demeure la technique de référence d'étude de la connectivité fonctionnelle cérébrale n'a jamais été démontrée. Dans un premier travail, nous avons donc évalué la congruence des résultats des deux techniques grâce à une étude combinant IRMf de repos et IRMf d'action durant une tâche motrice simple dans un groupe de patients présentant une SEP débutante sans handicap moteur, comparé à un groupe de témoins sains appariés.

- **L'architecture fonctionnelle des réseaux cérébraux de repos est-elle réorganisée chez les patients au stade précoce de la SEP ? Existe-t'il à ce stade de la maladie une relation entre la connectivité cérébrale au repos et les performances physiques et cognitives des patients ?**

Les études d'IRMf de tâche ont solidement démontré l'existence d'une réorganisation corticale fonctionnelle au début de la SEP. Néanmoins, la seule étude d'IRMf de repos menée à ce stade de la maladie a de façon surprenante montré uniquement des modifications de la connectivité cérébrale basale au stade de SCI et pas chez les patients présentant une SEP rémittente définie. De plus, l'existence d'un lien entre la réorganisation fonctionnelle au repos et les performances des patients a seulement été suggérée au stade avancé de la maladie. Dans un second travail, nous avons donc évalué grâce à un protocole d'IRMf de repos avec analyse en composante indépendante, l'organisation fonctionnelle cérébrale basale d'un groupe de patients présentant une SEP débutante par rapport à une population de témoins appariés. Nous avons également recherché l'existence de liens éventuels dans ce groupe entre les modifications de la connectivité cérébrale au repos et les performances physiques et cognitives des patients évaluées grâce aux échelles de références de handicap dans la SEP.

- **Quelle est l'évolution de la réorganisation cérébrale fonctionnelle au cours de la SEP ? Quels sont ses liens éventuels avec la progression du handicap ?**

Les modifications de la topologie fonctionnelle cérébrale basale au cours de l'évolution de la SEP et ses liens éventuels avec la progression du handicap n'ont jamais été directement évalués en IRMf par une étude longitudinale, méthodologie par ailleurs la plus performante pour appréhender la nature physiopathologique des phénomènes de réorganisation corticale. Dans un troisième chapitre, nous avons donc réalisé un protocole de suivi longitudinal d'un groupe de patients atteints de SEP rémittente et évalués pendant deux ans par IRMf de repos avec analyse par la théorie des graphes.

- **Est-il possible d'influencer la réorganisation cérébrale fonctionnelle des réseaux cérébraux de repos des patients atteints de SEP par la rééducation fonctionnelle ? Existe-t'il un lien entre les modifications de l'organisation fonctionnelle induite par la rééducation, les performances physiques des patients et l'architecture structurale cérébrale ?**

La rééducation fonctionnelle est utilisée en routine dans les pathologies neurologiques invalidantes et en particulier dans la SEP, mais son mécanisme d'action demeure néanmoins incertain. Dans le cinquième chapitre, nous avons émis l'hypothèse que la rééducation fonctionnelle pouvait influencer la connectivité fonctionnelle cérébrale et structurale des patients et ainsi expliquer l'amélioration de leurs performances physiques. Nous avons donc inclus dans une étude combinée d'IRMf de repos et d'IRM structurale, un groupe de patients atteints de SEP responsable d'un handicap physique qui ont été évalués au début, à la fin et à distance d'un protocole intensif de rééducation physique en centre spécialisé.

DEUXIEME PARTIE: TRAVAIL EXPÉRIENTAL

CHAPITRE I: Etude combinée par IRMf de repos et d'activation de la réorganisation cérébrale du réseau moteur au stade précoce de la SEP.

1.1 Résumé de l'étude

Dans ce travail, nous avons évalué la réorganisation fonctionnelle du réseau moteur de 13 patients droitiers présentant une SEP débutante sans handicap moteur, par IRMf (3T) au repos et durant une tâche motrice simple, puis comparé les résultats obtenus par les deux techniques. L'analyse a montré chez les patients une augmentation du niveau de connectivité fonctionnelle au repos dans le réseau moteur droit non-dominant par rapport aux témoins. Parallèlement, les patients recrutent durant la tâche motrice réalisée par la main non-dominante une région supplémentaire par rapport aux témoins au sein du cortex préfrontal ventrolatéral droit (VLPC, BA 47). Le niveau d'activation durant la tâche motrice de la main gauche de cette région BA 47 droite recrutée chez les patients était significativement corrélé au niveau de connectivité fonctionnelle au repos du réseau moteur non-dominant correspondant. Ces résultats mettent en évidence l'existence d'une correspondance directe entre la réorganisation fonctionnelle au repos et durant l'action décrite en IRMf chez les patients présentant une SEP débutante.

1.2 Etude n°1. « Relationships between brain functional plasticity depicted at rest and during action in the motor system of early multiple sclerosis patients : an exploratory fMRI study »

Article soumis à Journal of Clinical Neuroscience

Relationships between brain functional plasticity depicted at rest and during action in the motor system of early multiple sclerosis patients: an exploratory fMRI study.

Anthony Faivre, MD^{1,2,4} ; Audrey Rico, MD, PhD^{1,2,3} ; Wafaa Zaaraoui, PhD^{1,2} ; Françoise Reuter, PhD^{1,2,3} ; Sylviane Confort-Gouny, PhD^{1,2} ; Maxime Guye, MD, PhD^{1,2} ; Jean Pelletier, MD, PhD^{1,2,3} ; Jean-Philippe Ranjeva, PhD^{1,2} ; Bertrand Audoin, MD, PhD^{1,2,3} .

¹ Aix-Marseille Université, CNRS, CRMBM UMR 7739, Marseille, France.

² APHM, Hôpital Timone, Pôle Imagerie Médicale, CEMEREM, Marseille, France.

³ APHM, Hôpital Timone, Pôle Neurosciences Cliniques, Neurologie, Marseille, France.

⁴ HIA Sainte-Anne, Neurologie, Toulon, France.

ABSTRACT

Altered basal functional connectivity has been previously reported in patients with multiple sclerosis (MS) but relationships with cortical reorganization during action have not been explored. We aimed here at demonstrating that basal functional connectivity reorganization observed in a specific network at rest using resting-state fMRI could be associated with functional cortical reorganization in such network during action (task-associated fMRI) in a population of early MS patients. Thirteen patients with early relapsing-remitting MS and fourteen matched healthy controls were explored on a 3T MR scanner at rest and during a motor task (conjugate finger flexion and extension movements of each hand). Hand motor networks were extracted from resting-state fMRI data using group spatial Independent Component Analysis.

For the non-dominant motor network, compared to controls, patients presented a higher basal functional connectivity at rest and recruited a supplementary prefrontal cortical area during action. Level of hyperconnectivity at rest and level of activation in the recruited area during action were significantly correlated. No differences have been evidenced for the dominant motor network at rest and during action. The present study combining resting-state fMRI and task-associated fMRI in non-disabled patients with early MS evidenced for the first time a direct association between functional reorganization depicted at rest and during action within the same system.

INTRODUCTION

Task-associated functional MRI (fMRI) studies have widely demonstrated the existence of brain functional plasticity in multiple sclerosis (MS) from the early stage of the disease [1-4]. Brain plasticity may significantly counteract the functional impact of tissue injury contributing to the lack of strong correlation evidenced between structural MRI parameters and clinical deficits. However, assessment of brain plasticity still remains difficult in clinical practice. Actually, several factors limit the potential clinical application of task-associated fMRI. First, this technique needs the active participation of the patients, which is influenced by their motivation and/or disability. Secondly, the results obtained using fMRI are highly influenced by the paradigm selected.

A promising alternative is to acquire fMRI data at rest and studying correlations between spontaneous low-frequency fluctuations of the cerebral blood oxygenation level-dependent signals extracted from remote cortical areas [5]. These fluctuations have shown strong temporal coherence between brain regions that represent functional systems like the sensorimotor network [6-7]. With the recent optimization of post-processing methods such as Independent Component Analysis (ICA), it is now possible to extract from low frequency BOLD signal fluctuations, basal brain activity within the major neuronal networks [7]. Several studies performed in MS patients at all stages of the disease [8-15] have evidenced consistent changes in the level of functional connectivity in various resting-state networks (RSNs), suggesting that this technique is sensitive to evidence brain functional reorganization (see [16] for review).

In the present study, we aimed to evidence whether functional connectivity reorganization at rest in the motor network would be associated with cortical reorganization assessed during a simple motor task in patients at the early stage of MS without any motor disability. For this aim, we performed an fMRI protocol combining in a same session a resting-state fMRI (rs-fMRI) and a task-associated fMRI during a simple motor task, in a homogenous group of non-disabled patients with early MS compared to healthy matched controls.

MATERIALS AND METHODS

Subjects

A homogenous group of thirteen patients with early relapsing remitting MS (RRMS) (median disease duration [range] = 8 months [3-40]; median age [range] = 32 years [21–43], 10 women and 3 men) was included in this study. A control group of 14 age- and sex-matched healthy subjects was also included (median age [range] = 30 years [20-51], 10 women and 4 men). All subjects were right-handed (determined using the Edinburgh Handedness scale [17]). They all gave their informed consent to participating in this study, which was approved by the local Ethics Committee. All patients fulfilled multiple sclerosis diagnosis according to McDonald's criteria revised in 2010 [18]. None of the patients had experienced a relapse or treatment with steroids in the preceding 3 months. Their disability level was rated using the Kurtzke expanded disability status scale (EDSS) [19] and the Multiple Sclerosis Functional Composite Score (MSFC) which is a three-part composite of quantitative measures of ambulation (time 8-meters walk), upper extremity function, (9-Hole Peg Test (NHPT), with left and right hand) and cognitive function (Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT-3" version)) [20-21].

MRI exploration

Conventional MRI

MRI exploration was performed on a 3 T whole-body magnetic resonance system (Verio, Siemens, Erlangen, Germany), using a thirty-two-channel phased-array head coil. The MR imaging protocol included localizer scout imaging, transverse fast spin-echo proton density-weighted and T₂-weighted sequences (8000/15/85 ms [TR/TE1/TE2], 44 contiguous sections, 3 mm section thickness, FOV 256mm, matrix 256², 1mm x 1mm x 3mm resolution, acquisition time = 3min54s).

Functional MRI

Resting-state fMRI

250 volumes of echo-planar images were acquired during resting-state using a single-shot gradient-echo echo-planar imaging sequence (repetition time = 3600 ms, echo time = 28 ms, 50 axial slices, thickness 2.5 mm, FOV 244mm, matrix 122², 2mm x 2mm x 2.5mm resolution, acquisition time =

15min12s). Subjects were instructed to rest with their eyes closed, not fall asleep, and think of nothing in particular during this scan.

Task-associated fMRI

Stimuli and design

For the task-associated fMRI, patients and controls performed a simple motor task consisting of successive finger flexion–extension movements of one hand in response to an acoustic signal (1 Hz). Movement amplitude was guided by a hard ball placed in the palm of the hand and held in place with the patient's thumb and adhesive tape. Subjects alternated four periods of movement (two period of dominant hand movement and two period of non-dominant hand movement) with four period of rest. An operator supervised the performance of the task to check that it was properly executed. We used a block design for the task-associated fMRI acquisition. Each period of activation and rest lasted 30 seconds and consisted of ten measurements (three seconds/measurement).

Task-associated fMRI data acquisition

Measurements consisted in acquisition of 80 volumes using single-shot gradient-echo echo-planar imaging sequence (TE=30 ms, TR=3000 ms, 36 contiguous slices, thickness 3 mm, FOV 192mm, matrix 64², voxel resolution 3mm x 3mm x 3mm, bandwidth 2.232 Hz/pixel).

Image processing

Resting-state fMRI

ICA. Sources of spurious or regionally non-specific variance related to physiological artifacts (CSF pulsations, head motions, etc.) were removed by regression including the signal averaged over the lateral ventricles, and the signal averaged over a region centered in the deep cerebral white matter to reduce non-neuronal contributions to BOLD correlations [22-24]. The MELODIC toolbox of FSL 4.1.3 was used to perform a concatenated group ICA used to extract 51 different components, including the predefined RSNs described in previous works [25-26]. Images were corrected for acquisition delays (slice timing), realigned before spatial normalization (non-linear registration) and smoothed (8 mm). This data driven method allows for the extraction of distinct spatio-temporal patterns by identifying spatially independent and temporally synchronous brain regions [27]. Among

all components obtained after ICA analysis, those related to the non-dominant and the dominant motor functional networks were selected by visual inspection according to the best correspondence with motor networks described by past studies [10,25,28,29]. Next, a double regression approach was applied using the independent component time course from each subject in order to obtain connectivity map corresponding to each subject. Global connectivity indexes were determined for each subject and each network from the mean value of regions corresponding to the significant clusters of the correlation maps. This index represents magnitude of the correlation between all the regions composing the network [30].

The connectivity maps of each subject were used to perform group-analyses using SPM5 software (Wellcome Institute, London, UK). Connectivity maps of the whole group of subjects and the comparison between patients and controls were performed ($p < 0.005$, $k = 20$; corrected for cluster extent $p < 0.05$).

Task-associated fMRI

Images were post-processed using the SPM5 software (Wellcome Institute, London, UK). After realignment, images were normalized (Montreal Neurology Institute, MNI coordinates), coregistered and smoothed with a 12-mm Gaussian filter. After obtaining a single image for each subject parameterizing the effect of interest, within group analysis (one-sample t test $p < 0.005$, $k = 20$; corrected at cluster level $p < 0.05$) was done. Then, we performed between-group analysis (two-sample t test $p < 0.005$; $k = 20$, corrected at cluster level, $p < 0.05$). Montreal Neurological Institute (MNI) coordinates were transformed into Talairach coordinates using a non-linear transformation method converting MNI coordinates to Talairach coordinates in order to locate activation clusters, which were assigned to Brodmann areas.

Correlations between global motor resting connectivity indexes, motor task activations and clinical scores were assessed using Spearman rank tests.

RESULTS

Clinical and conventional MRI characteristics

Demographic and clinical data of patients and controls are reported in Table 1. Patients showed significantly decreased left manual dexterity (left NHPT score) compared to controls ($p=0.026$). Other motor performances of patients did not differ significantly from those of controls.

Functional MRI analysis

Resting-state fMRI

Dominant and non-dominant motor networks at rest assessed in the whole population are displayed in Fig. 1. They include contralateral and ipsilateral sensorimotor cortex, contralateral secondary sensorimotor cortex, contralateral supplementary motor area and ipsilateral cerebellum. The two-sample t-test comparing the connectivity maps of the dominant and non-dominant motor networks between patients and controls no demonstrates any significant differences between the two groups (two-sample t-test, $p<0.005$; $k=20$, corrected at cluster level $p<0.05$).

Levels of mean functional connectivity of the two components (non-dominant and dominant motor networks) were compared between patients and controls (Mann Whitney U Test). Comparison between patients and controls demonstrated that the level of mean functional connectivity of the non-dominant motor network was higher in patients compared to controls ($p=0.005$). No differences have been evidenced between patients and controls in the dominant motor network.

Motor Task

Non-dominant and dominant motor networks assessed by task-associated fMRI in patients group are displayed in Fig. 2. They include contralateral and ipsilateral sensorimotor cortex, contralateral secondary sensorimotor cortex, contralateral supplementary motor area and ipsilateral cerebellum.

Comparison between patients and controls demonstrated activation changes for the non-dominant hand motor task. During this task, patients compared to controls showed a supplementary activated area located in the right ventrolateral prefrontal cortex (VLPC) (Brodmann's area (BA) 47, Talairach coordinates 28, 32, -10), (two-sample t-test, $p<0.005$; $k=20$, corrected at cluster level $p<0.05$). This difference survives the inclusion of the NHPT performances as potential confounding covariate

($p < 0.005$, $k=20$, corrected at cluster level $p < 0.05$). This region recruited in patients is displayed in Fig. 3. No differences have been evidenced during the motor task performed with the dominant hand (two-sample t-test $p < 0.005$, $k=20$ corrected at cluster level, $p < 0.05$).

Correlation between resting-state functional connectivity changes, motor task-associated activation and clinical data

In patients, level of activation in the region recruited during the non-dominant hand motor task (right VLPC, BA 47) was significantly correlated with the level of synchronization at rest of the respective non-dominant motor network (spearman rank correlation, $Rho=0.81$ $p < 0.001$) (Fig. 4). No correlations have been evidenced for the other regions activated during the non-dominant hand motor task in patients.

No correlations have been found between clinical data and level of synchronization at rest of the two networks.

Table 1. Demographic, clinical and MRI data

	Patients	Healthy controls	Wilcoxon/ Kruskal-Wallis
Total (females/males)	13 (10/3)	14 (10/4)	
Age, years: median (range)	32 (21-43)	30 (20-51)	NS
Time 8-meters walk, s: median (range)	5.4 (4.4-6.2)	5.0 (3.6-6.4)	NS
PASAT 3: median (range)	51 (31-59)	52 (29-58)	NS
Right hand			
<i>NHPT, s: median (range)(SD)</i>	17.4 (15.3-31.5)(4)	17 (12.9-19.9)(2)	NS
<i>MRC score: median (range)</i>	5 (5-5)	5 (5-5)	NS
Left hand			
<i>NHPT, s: median (range)(SD)</i>	20.2 (16.6 -26.0)(3)	17.2 (14.4-21.7)(2)	p=0.026
<i>MRC score: median (range)</i>	5 (4-5)	5 (5-5)	NS
Duration of disease, month: median (range)	13.4 (3-40)		
Presenting symptoms			
Myelitis	6		
Optic neuritis	1		
Brainstem syndrome	5		
Hemispheric syndrome	1		
Clinical conversion to MS	3		
EDSS: median (range)	1 (0-3)		
T2 lesion load, cm ³ : median (range)	6.80 (0.04-24.08)		

PASAT 3: Paced Auditory Serial Addition Test-3 seconds; **NHPT:** Nine Hole Peg Test assessing hand motor function; **EDSS:** Expanded Disability Status Scale; **MRC:** British Medical Research Council scale assessing muscle force; **NS:** non significant

The only significant difference between patients and healthy controls was performance of left hand NHPT. Patients and healthy controls were not different for demographic data and right hand motor tests.

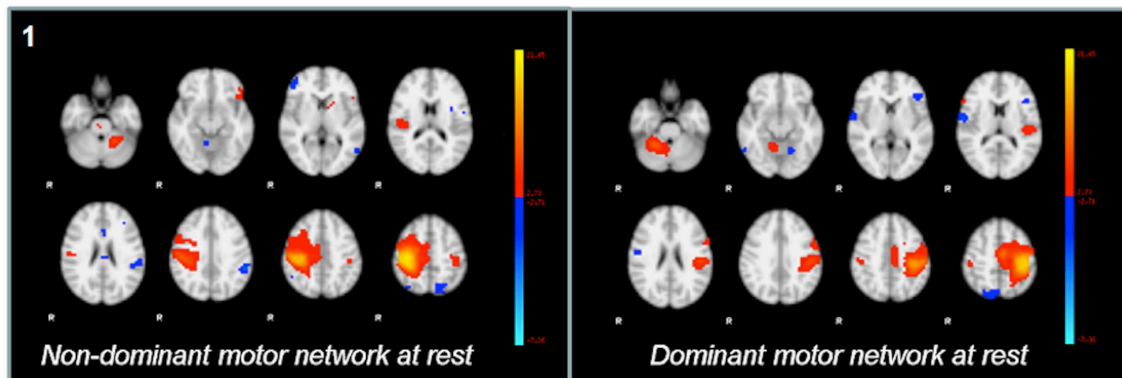


Fig. 1: RESTING-STATE fMRI: the MELODIC toolbox of FSL 4.1.3 was used to perform a concatenated group ICA used to extract 51 different components. Among all these components the two components corresponding to the dominant and non-dominant motor network at rest were selected. These two components are displayed in the figure. They include contralateral and ipsilateral sensorimotor cortex, contralateral secondary sensorimotor cortex, controlateral supplementary motor area and ipsilateral cerebellum.

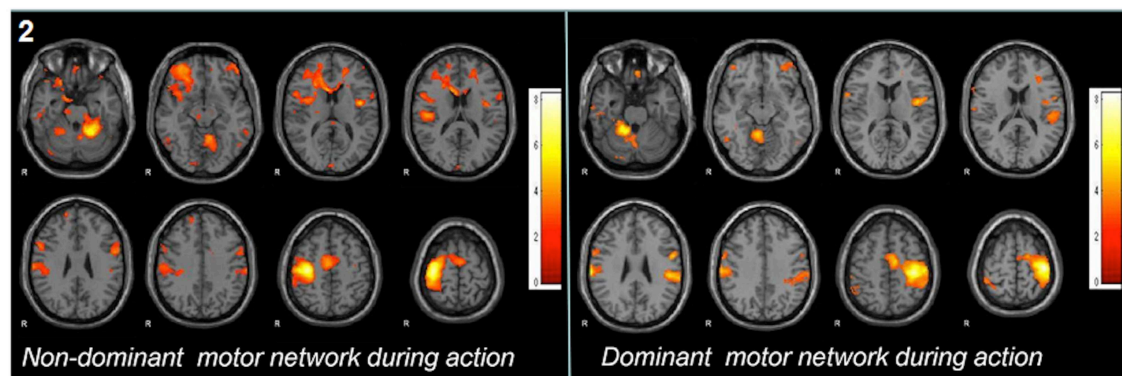


Fig. 2: TASK-ASSOCIATED fMRI: activation maps during dominant and non-dominant hand motor movement in the whole group of subjects (SPM5, $p < 0.005$ FDR corrected at cluster level $k=20$).

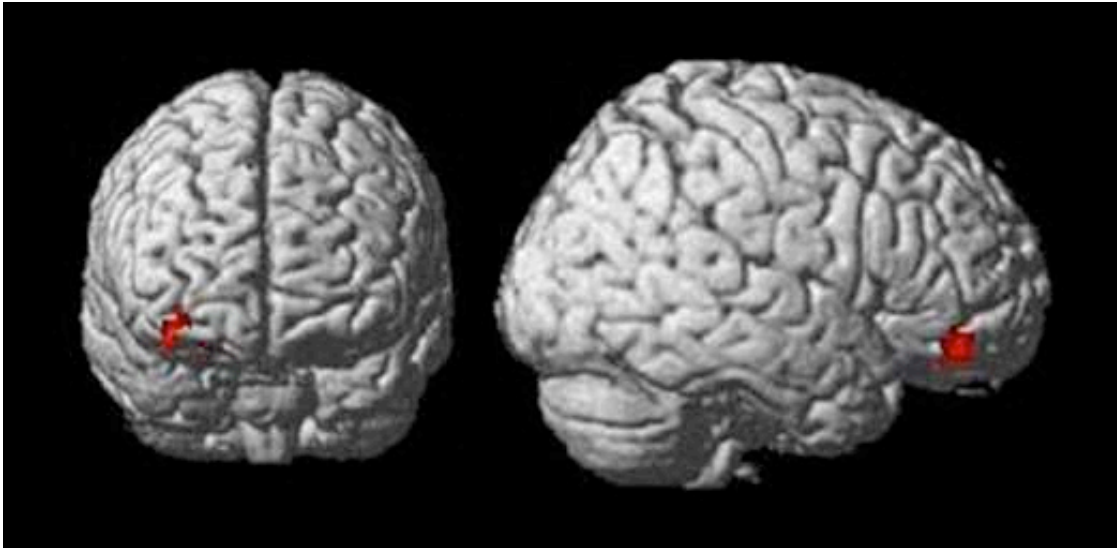


Fig. 3: TASK-ASSOCIATED fMRI: relative cortical activation during hand motor movements of patients in comparison to healthy controls, corrected for NHPT performance (two sample t-test, $p < 0.005$ FDR corrected at cluster level $k=20$). The between group difference observed by fMRI only demonstrated a supplementary activation in patients compared to controls, during the non-dominant hand motor task in the right prefrontal cortex (frontal inferior gyrus (28 32 -10)) ($p < 0.05$ FDR corrected at cluster level $k=20$).

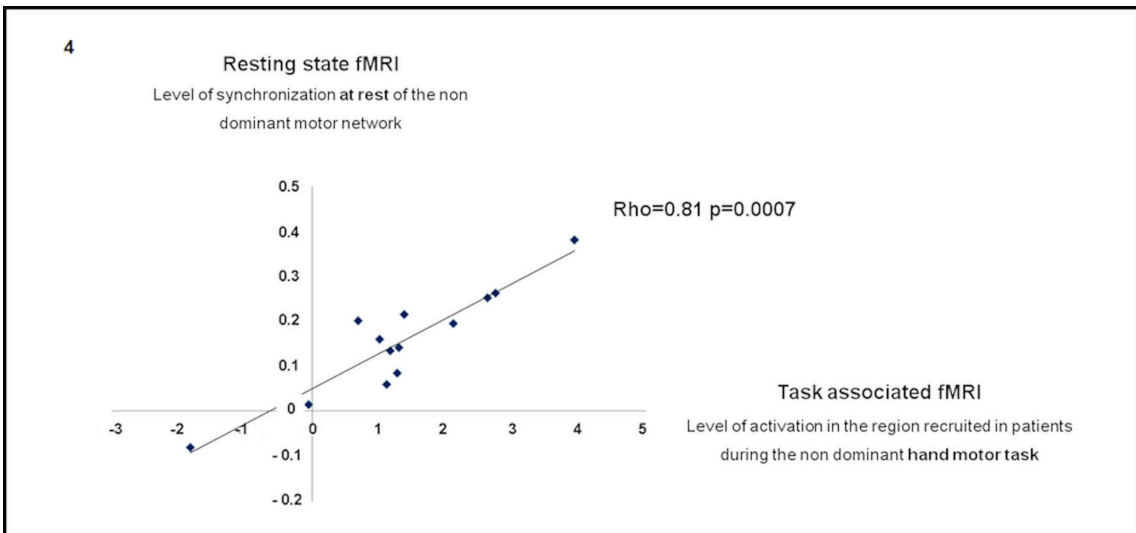


Fig. 4: regression analysis in patients between the level of mean functional connectivity at rest of the component corresponding to the non-dominant motor network and the level of activation of the recruited cortical region during movement of the non-dominant hand (the right frontal inferior gyrus).

DISCUSSION

The present study provides preliminary results suggesting that brain reorganization depicted at rest is associated with functional plasticity during action. Contrary to task-associated fMRI, resting-state fMRI is not influenced by the performances of the patients performing a specific task and will be more easily adaptable in clinical practice. In addition, resting-state fMRI using a unique acquisition session of fifteen minutes, allows us to potentially assess the functional reorganization of the main neuronal networks. In contrast, task-associated fMRI provides information only for the few networks involved in the task performed.

As reported firstly by Roosendaal et al., in patients at the onset of MS, we found an increase in basal functional connectivity within the motor network at rest [10]. This pattern of reorganization may appear unexpected in a neurological disease characterized by diffuse brain injury highly supposed to decrease functional connectivity. Nevertheless, this increase in functional connectivity seems to be dependent on disease stage while hyperconnectivity was observed only at the onset of MS and has been interpreted as a compensatory mechanism [10]. On the other hand, decrease in functional connectivity was observed in patients at a more advanced stage of the disease [11]. Actually, the existence of such mechanism has been largely described in task-associated fMRI studies [1-3]. However, up to now no study has combined these two approaches to assess the potential coherence of the pattern of reorganization obtained at rest and during action. Here, applying the two fMRI methods in the same population and during the same session, we demonstrated a coherent relationship between connectivity at rest and activation changes during action in a specific network. In the first place, with the two fMRI approaches, we observed cortical and connectivity reorganization only in the motor network of the non-dominant hemisphere. Indeed, task-associated fMRI only depicted a supplementary activation in the right ventrolateral prefrontal cortex for the non-dominant hand motor task in patients compared to controls. Similarly at rest, only the non-dominant motor network showed significant increase in functional connectivity whereas the dominant motor network was not different compared to controls. In the second place, the level of synchronization of the non-dominant motor network (resting-state fMRI) is highly correlated to the activation during action in the recruited

cortical region (task-associated fMRI). Higher was the synchronization of the motor network at rest, higher was the activation of the recruited area during the motor task. Therefore, brain functional plasticity depicted at rest predicts altered functional activation during action.

In the present study, no activation changes were observed during the dominant hand movement whereas the same task performed with the non-dominant hand induced recruitment of “higher-order” sensorimotor areas. We suggest that movement of the non-dominant hand is a more effortful cognitive task compared to movement of the dominant hand and involves early compensatory mechanisms. This may involve a more distributed network for motor act preparation, more vulnerable to subtle diffuse brain injury encountered at the onset of the disease as described previously [4,14,31]. In line with this hypothesis, we observed in patients altered performances of the NHPT performed with the non-dominant hand and not with the dominant hand.

Furthermore, patients compared to controls showed a supplementary activated area located in the right anterior VLPC (BA 47). This area is known to be involved in motor act preparation and control. Indeed, functional imaging researches presented in a large meta-analysis have demonstrated that right VLPC activation may be attributed to motor inhibition and attentional orienting process (reflexive reorienting) [32]. Despite this, the critical function performed by anterior part of right VLPC is not clearly established. In MS patients, movements of the non-dominant hand need recruitment of the right VLPC as one of the “higher-order” sensorimotor areas.

The present study suffers from some limitations. First, the limited number of patients included prevents any potential generalization of the findings. This study only provides preliminary results that must be replicated in a larger group of patients. Secondly, the limited number of periods of hand movement during the task-related fMRI may reduce the sensitivity of the method to depict subtle activation changes for the dominant hand. Thirdly, even if brain atrophy has not been taken into account, we can expect that loco-regional atrophy would induce artificial reduction of connectivity and not an increase of connectivity as demonstrated in the present study.

In conclusion, the present study highlights that resting-state fMRI, a paradigm free method, may be a promising marker of brain functional plasticity usually assessed by task-associated fMRI. Further

studies including a large number of patients, other neuronal networks and other diseases are required to confirm these preliminary findings.

ACKNOWLEDGMENTS: none.

REFERENCES

- [1] Pantano P, Mainero C, Iannetti GD, et al. Contribution of Corticospinal Tract Damage to Cortical Motor Reorganization after a Single Clinical Attack of Multiple Sclerosis. *NeuroImage* 2002;17:1837–43.
- [2] Rocca MA, Colombo B, Falini A, et al. Cortical adaptation in patients with MS: a cross-sectional functional MRI study of disease phenotypes. *Lancet Neurol* 2005;4:618–26.
- [3] Mezzapesa DM, Rocca MA, Rodegher M, Comi G, Filippi M. Functional cortical changes of the sensorimotor network are associated with clinical recovery in multiple sclerosis. *Hum Brain Mapp* 2008;29:562–73.
- [4] Rico A, Zaaoui W, Franques J, et al. Motor cortical reorganization is present after a single attack of multiple sclerosis devoid of cortico-spinal dysfunction. *Magma* 2011;24:77–84.
- [5] Lowe MJ, Dzemidzic M, Lurito JT, Mathews VP, Phillips MD. Correlations in low-frequency BOLD fluctuations reflect cortico-cortical connections. *Neuroimage* 2000;12:582–7.
- [6] Greicius MD, Krasnow B, Reiss AL, Menon V. Functional connectivity in the resting brain: A network analysis of the default mode hypothesis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003;100:253–8.
- [7] Damoiseaux JS, Rombouts SARB, Barkhof F, et al. Consistent resting-state networks across healthy subjects. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006;103:13848–53.
- [8] Lowe MJ, Phillips MD, Lurito JT, Mattson D, Dzemidzic M, Mathews VP. Multiple sclerosis: low-frequency temporal blood oxygen level-dependent fluctuations indicate reduced functional connectivity, initial results. *Radiology* 2002;224:184-92.
- [9] Lowe MJ, Beall EB, Sakaie KE, et al. Resting state sensorimotor functional connectivity in multiple sclerosis inversely correlates with transcallosal motor pathway transverse diffusivity. *Hum Brain Mapp* 2008;29:818–27.
- [10] Roosendaal SD, Schoonheim MM, Hulst HE, et al. Resting state networks change in clinically isolated syndrome. *Brain* 2010;133:1612–21.
- [11] Rocca MA, Valsasina P, Absinta M, et al. Default-mode network dysfunction and cognitive impairment in progressive MS. *Neurology* 2010;74:1252–9.
- [12] Bonavita S, Gallo A, Sacco R, et al. Distributed changes in default-mode resting-state connectivity in multiple sclerosis. *Multiple sclerosis* 2011;17:411-22.
- [13] Faivre A, Rico A, Zaaoui W, et al. Assessing brain connectivity at rest is clinically relevant in early multiple sclerosis. *Mult Scler* 2012;18:1251–8.
- [14] Rocca MA, Valsasina P, Martinelli V, et al. Large-scale neuronal network dysfunction in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurology* 2012;79:1449–57.
- [15] Dogonowski A-M, Siebner HR, Soelberg Sørensen P, et al. Resting-state connectivity of pre-motor cortex reflects disability in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 2013 Mar 6.
- [16] Filippi M, Agosta F, Spinelli EG, Rocca MA. Imaging resting state brain function in multiple sclerosis. *J Neurol* 2013;260:1709–13.
- [17] Oldfield RC. The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia* 1971;9:97–113.

- [18] Polman CH, Reingold SC, Banwell B, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol* 2011;69:292–302.
- [19] Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983;33:1444–52.
- [20] Cutter GR, Baier ML, Rudick RA, et al. Development of a multiple sclerosis functional composite as a clinical trial outcome measure. *Brain* 1999;122:871–82.
- [21] Fischer JS, Rudick RA, Cutter GR, Reingold SC. The Multiple Sclerosis Functional Composite Measure (MSFC): an integrated approach to MS clinical outcome assessment. National MS Society Clinical Outcomes Assessment Task Force. *Mult Scler* 1999;5:244–50.
- [22] Bartels A, Zeki S. Brain dynamics during natural viewing conditions--a new guide for mapping connectivity in vivo. *Neuroimage* 2005;24:339–49.
- [23] Vincent DJ, Bloomer CJ, Hinson VK, Bergmann KJ. The range of motor activation in the normal human cortex using bold fMRI. *Brain Topogr* 2006;18:273–80.
- [24] Bettus G, Guedj E, Joyeux F, et al. Decreased basal fMRI functional connectivity in epileptogenic networks and contralateral compensatory mechanisms. *Hum Brain Mapp* 2009;30:1580–91.
- [25] Mantini D, Perrucci MG, Cugini S, Ferretti A, Romani GL, Del Gratta C. Complete artifact removal for EEG recorded during continuous fMRI using independent component analysis. *Neuroimage* 2007;34:598–607.
- [26] Varoquaux G, Sadaghiani S, Pinel P, Kleinschmidt A, Poline JB, Thirion B. A group model for stable multi-subject ICA on fMRI datasets. *Neuroimage* 2010 15;51:288–99.
- [27] Calhoun V, Adali T, Liu J. A feature-based approach to combine functional MRI, structural MRI and EEG brain imaging data. *Conf Proc Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc IEEE Eng Med Biol Soc Conf* 2006;1:3672–5.
- [28] Beckmann CF, DeLuca M, Devlin JT, Smith SM. Investigations into resting-state connectivity using independent component analysis. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2005;360:1001–13.
- [29] Fox MD, Snyder AZ, Vincent JL, Corbetta M, Van Essen DC, Raichle ME. The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005;102:9673–8.
- [30] Gour N, Ranjeva J-P, Ceccaldi M, et al. Basal functional connectivity within the anterior temporal network is associated with performance on declarative memory tasks. *Neuroimage* 2011;58:687–97.
- [31] Rocca MA, Mezzapesa DM, Ghezzi A, et al. A widespread pattern of cortical activations in patients at presentation with clinically isolated symptoms is associated with evolution to definite multiple sclerosis. *AJNR* 2005;26:1136-9.
- [32] Levy BJ, Wagner AD. Cognitive control and right ventrolateral prefrontal cortex: reflexive reorienting, motor inhibition, and action updating. *Ann N Y Acad Sci*. 2011;1224:40–62.

1.3 Conclusion

Cette étude combinant IRMf de repos et de tâche met donc en évidence l'existence d'une association significative chez les patients au stade précoce de SEP entre la réorganisation fonctionnelle des réseaux cérébraux de repos et la plasticité cérébrale durant l'action. Elle confirme dans un premier temps l'existence d'une modification de la connectivité fonctionnelle basale chez les patients atteints de SEP précoce. Cette plasticité est dans cette étude décrite comme une augmentation de la connectivité fonctionnelle basale au sein du réseau moteur non-dominant chez des patients droitiers aux performances motrices de la main gauche inférieure aux témoins. Ces mêmes patients recrutent par rapport au témoins durant une action motrice de la main gauche une aire préfrontale droite de haut ordre située au sein du cortex préfrontal dorsal. Ce phénomène suggère un phénomène compensatoire nécessaire à l'accomplissement de cette tâche effectuée par la main non-dominante, considérée comme complexe par rapport à la même manœuvre motrice effectuée de la main dominante qui n'entraîne pas de recrutement lors de l'action. Parallèlement, il n'est pas mis en évidence de modification de la connectivité cérébrale au repos dans le réseau moteur dominant des patients.

Cette étude pilote suggère donc que la réorganisation fonctionnelle des réseaux cérébraux au repos chez les patients atteints de SEP permet de prédire la plasticité fonctionnelle durant l'action. Elle valide l'utilisation de cette technique d'IRMf de repos pour étudier l'architecture fonctionnelle cérébrale des patients présentant une SEP. Elle ouvre ainsi la voie à des études utilisant plus spécifiquement cette méthode à différents stades de la maladie permettant d'analyser la nature exacte de la réorganisation corticale fonctionnelle chez les patients et ses liens avec leurs performances et leur niveau de handicap.

CHAPITRE II: Etude des relations entre le handicap et la réorganisation de la connectivité cérébrale fonctionnelle basale au stade précoce de la SEP.

2.1 Résumé de l'étude

L'objectif de cette étude a été de caractériser la réorganisation fonctionnelle corticale basale des patients atteints de SEP au stade précoce et de déterminer les relations potentielles entre cette plasticité fonctionnelle au repos et leurs performances physiques et cognitives. 13 patients présentant une SEP débutante et un groupe de témoins appariés ont donc été inclus dans une étude transversale en IRMf de repos avec traitement des données par analyse en composante indépendante. Une hypersynchronie diffuse au sein de la plupart des réseaux de repos des patients a été mise en évidence, alors qu'aucune diminution de la connectivité fonctionnelle chez les patients n'a été observée. Nous avons également montré l'existence d'une corrélation significative chez les patients entre les modifications de la connectivité fonctionnelle de repos et leur niveau de performances physiques et cognitives évalué par l'échelle MSFC, confirmant donc l'existence d'un lien entre réorganisation fonctionnelle cérébrale au repos et handicap au stade débutant de la SEP.

2.2 Etude 2. "Assessing brain connectivity at rest is clinically relevant in multiple sclerosis"

Faivre et al. Mult Scler 2012;18(9):1251-8.

Assessing brain connectivity at rest is clinically relevant in early multiple sclerosis

Multiple Sclerosis Journal
18(9) 1251–1258
© The Author(s) 2012
Reprints and permissions:
sagepub.co.uk/journalsPermissions.nav
DOI: 10.1177/135245811435930
msj.sagepub.com



Anthony Faivre^{1,2,3}, Audrey Rico^{1,2,4}, Wafaa Zaaraoui^{1,2},
Lydie Crespy^{1,2,4}, Françoise Reuter^{1,2}, Delphine Wybrecht^{1,2,3},
Elisabeth Soulier^{1,2}, Irina Malikova^{1,2,4}, Sylviane Confort-Gouny^{1,2},
Patrick J Cozzone^{1,2}, Jean Pelletier^{1,2,4}, Jean-Philippe Ranjeva^{1,2}
and Bertrand Audoin^{1,2,4}

Abstract

Objective: The present study aims to determine the clinical counterpart of brain resting-state networks reorganization recently evidenced in early multiple sclerosis.

Methods: Thirteen patients with early relapsing–remitting multiple sclerosis and 14 matched healthy controls were included in a resting state functional MRI study performed at 3 T. Data were analyzed using group spatial Independent Component Analysis using concatenation approach (FSL 4.1.3) and double regression analyses (SPM5) to extract local and global levels of connectivity inside various resting state networks (RSNs). Differences in global levels of connectivity of each network between patients and controls were assessed using Mann–Whitney *U*-test. In patients, relationship between clinical data (Expanded Disability Status Scale and Multiple Sclerosis Functional Composite Score – MSFC) and global RSN connectivity were assessed using Spearman rank correlation.

Results: Independent component analysis provided eight consistent neuronal networks involved in motor, sensory and cognitive processes. For seven RSNs, the global level of connectivity was significantly increased in patients compared with controls. No significant decrease in RSN connectivity was found in early multiple sclerosis patients. MSFC values were negatively correlated with increased RSN connectivity within the dorsal frontoparietal network ($r = -0.811$, $p = 0.001$), the right ventral frontoparietal network ($r = -0.587$, $p = 0.045$) and the prefronto-insular network ($r = -0.615$, $p = 0.033$).

Conclusions: This study demonstrates that resting state networks reorganization is strongly associated with disability in early multiple sclerosis. These findings suggest that resting state functional MRI may represent a promising surrogate marker of disease burden.

Keywords

multiple sclerosis, MRI, resting state, fMRI, disability

Date received: 12th August 2011; revised: 24th October 2011; accepted: 20th December 2011

Introduction

Magnetic resonance imaging studies failed to demonstrate strong association between brain injury and disability in multiple sclerosis (MS).¹ This clinico-radiological paradox may result from the existence of brain plasticity mechanisms which partly influence the relationship between brain injury and disability.² Functional plasticity has been evidenced recently in task-related functional MRI (fMRI) studies.³ However, the specificity of this method to discriminate real cortical reorganization from activation changes related

¹Aix-Marseille Univ, CRMBM, UMR 6612, 13005, Marseille, France.

²CNRS, CRMBM, UMR 6612, 13005, Marseille, France.

³Hôpital d'Instruction des Armées Sainte-Anne, Service de Neurologie, Toulon, France.

⁴APHM, Hôpital de La Timone, Pôle de Neurosciences Cliniques, Service de Neurologie, 13005, Marseille, France.

Corresponding author:

Dr Bertrand Audoin, MD, PhD, CRMBM UMR 6612, Faculté de Médecine, 27 bd Jean Moulin 13005 Marseille, France.
Email: bertrand.audoin@ap-hm.fr

to abnormal task performances is limited.⁴ In contrast, resting state functional MRI (rs-fMRI), a paradigm free method, may overcome this limitation by exploring the spontaneous blood oxygen level dependent fluctuations at rest in the whole brain.⁵ The recent optimizations of efficient post-processing methods such as Independent Component Analysis (ICA) have enabled to extract from brain activity at rest most of the well-known neuronal networks.^{6–8}

Recently, rs-fMRI using ICA has demonstrated substantial resting-state networks reorganization in patients with MS.⁹ Rocca et al.¹⁰ have assessed the pattern of functional connectivity of the default mode network (DMN), the well-known resting-state network, in patients with a progressive form of the disease. They showed a significant decrease of the connectivity in the anterior part of the DMN related to the degree of cognitive impairment. In patients with relapsing–remitting MS, Bonavita et al.¹¹ evidenced a more complex reorganization pattern inside the DMN. They found in cognitively impaired patients a decrease of the synchrony in the middle line regions of the DMN and a concomitant increase of the connectivity in the peripheral portion of the posterior part of the DMN. To our knowledge, only one rs-fMRI study has been performed in patients at the onset of MS and evidenced an increase of the functional connectivity inside the DMN but also in most of the resting-state networks.¹²

Although the ability of rs-fMRI to evidence brain functional reorganization in MS has been demonstrated, the potential relationship between resting-state networks reorganization and level of disability remains largely unknown. The present study aims at assessing the potential association between functional connectivity at rest and the level of disability in the early stage of MS.

Patients and methods

Subjects

A group of 13 patients with early relapsing–remitting multiple sclerosis according to the revised MacDonald criteria¹³ participated in the study. Exclusion criteria included alcohol or other drug abuse, history of psychiatric disease and any other cerebral diseases. A control group of 14 age-, sex- and educational level-matched healthy subjects has also been included.

MRaI was performed in patients at least two months after a clinical episode. Patients underwent a clinical examination on the day of the MRI exam. Patients' disability was rated using the Kurtzke Expanded Disability Status Scale (EDSS)¹⁴ and the Multiple Sclerosis Functional Composite Score (MSFC)¹⁵ by the same neurologist on the day of the MRI exam. Neuropsychological assessment was performed using the brief repeatable battery (BRB), which includes evaluation of verbal memory (Selective Reminding Test and Selective Reminding

Test-Delayed), spatial memory (10/36 Spatial Recall Test and 10/36 Spatial Recall Test-Delayed), sustained attention, concentration and speed of information processing (Paced Auditory Serial Addition Test at 3s; Symbol Digit Modalities Test) and phonemic and semantic verbal fluencies (Word List Generation).¹⁶ Handedness was determined in all subjects using the Edinburgh Handedness Scale.¹⁷

Demographic, clinical and neuropsychological data of patients were compared with those of controls using non-parametric Mann–Whitney *U*-test.

Standard protocol approvals and patient consents

Approval was received from the local ethical standard committee on human experimentation (Timone University Hospital, Marseille, France) and written informed consent was obtained from all subjects participating in the study.

MRI exploration

Conventional MRI. MRI was performed on a 3 T whole-body magnetic resonance system (Siemens Verio, Erlangen, Germany), using a 32-channel phased-array head coil. The MR imaging protocol included localizer imaging, transverse fast spin-echo proton density-weighted and T₂-weighted sequences (8000/15/85 ms [TR/TE/TE2], 44 contiguous sections, 3 mm section thickness, FOV 256 mm, matrix 256², resolution 1 mm × 1 mm × 3 mm), 3D Fluid Attenuated Inversion Recovery (FLAIR) sequence (3000/311/2200 ms [TR/TE/TI], 192 contiguous sections, 1 mm section thickness, FOV 260 mm, matrix 256², isotropic resolution 1 mm × 1 mm × 1 mm). A T₁-weighted spin-echo sequence (500/8.4 ms [TE/TR], 44 contiguous slices, 3 mm section thickness, FOV 250, matrix 256², resolution 1 mm × 1 mm × 3 mm) was also performed before and 5 min after gadolinium injection (0.1 mM/kg).

MS lesions were delineated by the same experienced observer (AF) onto the T₂-weighted images using a semi-automated method (interactive thresholding technique written on the interactive data language (IDL) platform; Research System, Inc.).

Resting-state functional MRI. The resting state fMRI protocol consisted of 250 volumes of echo planar images acquired with the following parameters: TR = 3600 ms, TE = 28 ms, 50 axial slices, 2.5 mm section thickness, FOV 244 mm, matrix 122², resolution 2 mm × 2 mm × 2.5 mm, 15 min 12 s acquisition time). Subjects were instructed to rest with their eyes closed, not fall asleep, and think of nothing in particular during this scan.

Image processing

Independent Component Analysis (ICA) Sources of spurious or regionally non-specific variance related to physiological artefacts (CSF pulsations, head motions, etc.) were removed by regression including the signal averaged over the lateral ventricles, and the signal averaged over a region centered in the deep cerebral white matter to reduce non-neuronal contributions to BOLD correlations.^{18–20} The MELODIC toolbox of FSL 4.1.3 was used to perform a concatenated group ICA used to extract 51 different resting-state networks (RSNs), including the predefined RSNs described in previous works.^{21–23} Images were corrected for acquisition delays (slice timing), realigned before spatial normalization (non-linear registration) and smoothed (8 mm). This data driven method allows for the extraction of distinct spatio-temporal patterns by identifying spatially independent and temporally synchronous brain regions.²⁴ Among all components obtained after ICA analysis, those related to physiological noise or movement were rejected and functional well-defined neuronal networks were selected by visual inspection and comparison with earlier studies.^{9,12,23,25,26} When components depicted had been consistently described in previous studies, the name used in these latter studies was applied. In contrast, other coherent networks less frequently reported were named according to their anatomical location.

Next, a double regression approach was applied using the Independent Component (IC) time course from each subject.¹² Subsequent within- and between-group analyses (ANOVA $p < 0.005$, corrected for cluster extent) were performed using the SPM5 software (Wellcome Institute, London, UK) to achieve the positively but also the negatively correlated networks with the given IC. Then, a second-level analysis was performed with individual maps in order to obtain the voxel-wise between-group comparison of the functional connectivity for each RSN.

Areas where the level of connectivity was different between patients and healthy subjects were selected as Regions of Interest (ROIs) to extract the average value of the connectivity level for each component.

Then, correlations between global levels of connectivity for each component and clinical data were assessed (Spearman rank correlation test; JMP software).

Statistical analysis

Demographic, clinical and neuropsychological data of patients were compared with those of controls using non-parametric Mann–Whitney U -test.

Between-groups comparison of level of connectivity of each component was performed using SPM5 ($p < 0.005$, corrected at cluster level, $k = 10$).

Relationships between level of connectivity of each component and clinical data were performed using Spearman rank correlation test ($p < 0.05$, corrected for false discovery rate).

Results

Subjects' characteristics

Demographic and clinical data of patients and healthy controls are reported in Table 1. The mean disease duration was 13.4 months and the mean age 31.8 years. The median EDSS was 1 (range: 0–3) and the mean MSFC score was significantly reduced in patients compared with controls (-0.695 vs. -0.163) ($p = 0.035$). The neuropsychological assessment demonstrated significant decrease of phonemic fluency (WLG) in patients ($p = 0.025$). In patients, the median T2 lesion load (T2LL) was 6.3 ml (range: 3–9).

Functional MRI analysis

Eight out of the 51 extracted components matched with well-known functional neuronal networks and were selected.^{9,12,23,25,26} These components are displayed in Figure 1 and include visual processing network (Figure 1(a)), anterior and posterior part of the default mode network (Figure 1(b) and (c)), dorsal frontoparietal network (Figure 1(d)), prefronto-insular network (Figure 1(e)), right ventral frontoparietal network (Figure 1(f)), left dorsal frontoparietal network (Figure 1(g)) and right sensorimotor network (Figure 1(h)).

For seven out of the eight components, the global levels of RSN connectivity in patients were significantly increased, whereas no decrease in RSN connectivity was found in patients (Table 2). Patients showed significant higher RSN connectivity compared with controls in the visual processing network (left lingual gyrus, left middle occipital gyrus, left cuneus), in the anterior part of DMN (right middle temporal gyrus), in the posterior part of DMN (right middle occipital gyrus, left cerebellar hemisphere), in the dorsal frontoparietal network (right postcentral gyrus, left superior frontal gyrus), in the prefronto-insular network (left postcentral gyrus, left and right amygdalae), in the right ventral frontoparietal network (right inferior frontal gyrus, right superior temporal gyrus) and in the right sensorimotor network (anterior part of the left cerebellar hemisphere, right frontal lobe). No significant difference in connectivity between patients and controls has been evidenced for the right ventral frontoparietal network.

Correlations between resting state networks connectivity, clinical data and MRI findings in patients

No significant correlations have been found between RSN connectivity and T2 lesion load or disease duration.

Increases in resting-state connectivity within the posterior part of DMN were associated with decreased performances in semantic fluency task (WLG test) ($r = -0.786$, $p = 0.001$, surviving false discovery rate (FDR) correction). Global levels of connectivity within the dorsal frontoparietal

Table 1. Demographic, clinical and neuropsychological characteristics of patients and controls.

	Patients N=13	Controls N=14	<i>p</i>
Demographic data			
Age, years: mean (SD)	31.8 (7.4)	30.1 (8.6)	0.394
Gender, female/male	10/3	10/4	
Years of education: mean (SD)	14.9 (3.6)	15.9 (2.5)	0.489
Disease characteristics			
Mean disease duration in months (range)	13.4 (4–40)	–	
Median EDSS score (range)	1 (0–3)	–	
Median T2-lesion volume, ml (range)	6.3 (3–9)	–	
Neurological assessment			
9-HPT score with right hand, s: mean (SD)	19.0 (4.3)	16.9 (1.9)	0.198
9-HPT score with left hand, s: mean (SD)	20.0 (3.0)	17.7 (2.1)	0.026
Time eight-metres walk, s: mean (SD)	5.4 (0.5)	5.0 (0.8)	0.139
SRT/LTS: mean (SD)	57.6 (9.1)	57.6 (5.2)	0.625
SRT/CLTR: mean (SD)	47.9 (12.7)	49.1 (10.6)	0.922
SRT/DR: mean (SD)	11.0 (1.2)	11.6 (0.5)	0.239
SPART: mean (SD)	21.9 (4.2)	21.9 (4.9)	0.769
SPART/D: mean (SD)	7.3 (2.1)	8.5 (2)	0.133
SDMT: mean (SD)	56.3 (12)	60.6 (11.4)	0.330
WLG (Semantic fluency): mean (SD)	35.6 (9.7)	36.6 (10.5)	0.999
WLG (Phonemic fluency): mean (SD)	20.3 (4.9)	25.4 (5.9)	0.025
PASAT 3: mean (SD)	46.5 (9.6)	48.3 (10.7)	0.680
MSFC score: mean (SD)	–0.695 (0.734)	–0.163 (0.715)	0.035

EDSS: Expanded Disability Status Scale; 9-HPT: Nine-Hole Peg Test; MSFC: Multiple Sclerosis Functional Composite; SRT/LTS: Selective Reminding Test Long Term Storage; SRT/CLTR: Selective Reminding Test Consistent Long Term Retrieval; SRT/DR: Selective Reminding Test Delayed Recall; SPART: Spatial Reminding Test; SPART/D: Spatial Reminding Test Delayed; SDMT: Symbol Digit Modalities Test; PASAT 3: Paced Auditory Serial Addition Test–3 seconds; WLG: Word List Generation.

network and within the right ventral frontoparietal network were negatively correlated with PASAT scores ($r = -0.69$, $p = 0.001$, surviving FDR correction; $r = -0.733$, $p = 0.007$, surviving FDR correction; respectively). In patients, the time to perform the left Nine-Hole Peg Test (9-HPT) was inversely correlated to the global level of connectivity within the left dorsal frontoparietal network ($r = -0.61$, $p = 0.027$, not surviving FDR correction).

Finally, no correlations have been evidenced between the EDSS and the level of connectivity of any networks.

More globally, the extent of clinical disability as reflected by the MSFC score was negatively correlated to the levels of RSN connectivity within the dorsal frontoparietal network ($r = -0.811$, $p = 0.001$, surviving FDR correction), the right ventral frontoparietal network ($r = -0.587$, $p = 0.045$, not surviving FDR correction) and the prefronto-insular network ($r = -0.615$, $p = 0.033$, not surviving FDR correction) (Figure 2(a)–(c)).

Discussion

The present study evidenced in patients at the early stage of MS increases in functional connectivity in almost all of the observed resting-state networks. More importantly, strong

association has been found in patients between the levels of global connectivity within RSN and specific deficits as well as global disability. Noteworthy is the fact that whenever the present resting-state study was performed in a small sample of early MS patients, the ICA components extracted were in accordance with those reported recently at 3 T using a similar concatenation method.²³ These components include the meaningful neuronal networks underlying the main cerebral cognitive, sensory and motor functions.²⁶

In line with Roosendaal et al.,¹² for patients at the onset of MS, we found a consistent increase and no decrease in RSN connectivity. This unexpected pattern of reorganization – in a demyelinating disease, one may suppose that connectivity would be decreased – may be present only at the onset of MS. Previous studies performed in more advanced stages of the disease demonstrated consistent decrease of resting-state networks connectivity.¹⁰ Therefore, the results of these studies obtained in patients at different stages of the disease provide coherent findings. Indeed, they suggest that the level of connectivity within RSN first increases at the onset of MS before decreasing progressively. Increase of RSN connectivity found at the onset of MS may be related to early compensatory mechanisms that secondarily failed with the progression of brain injury.²⁷

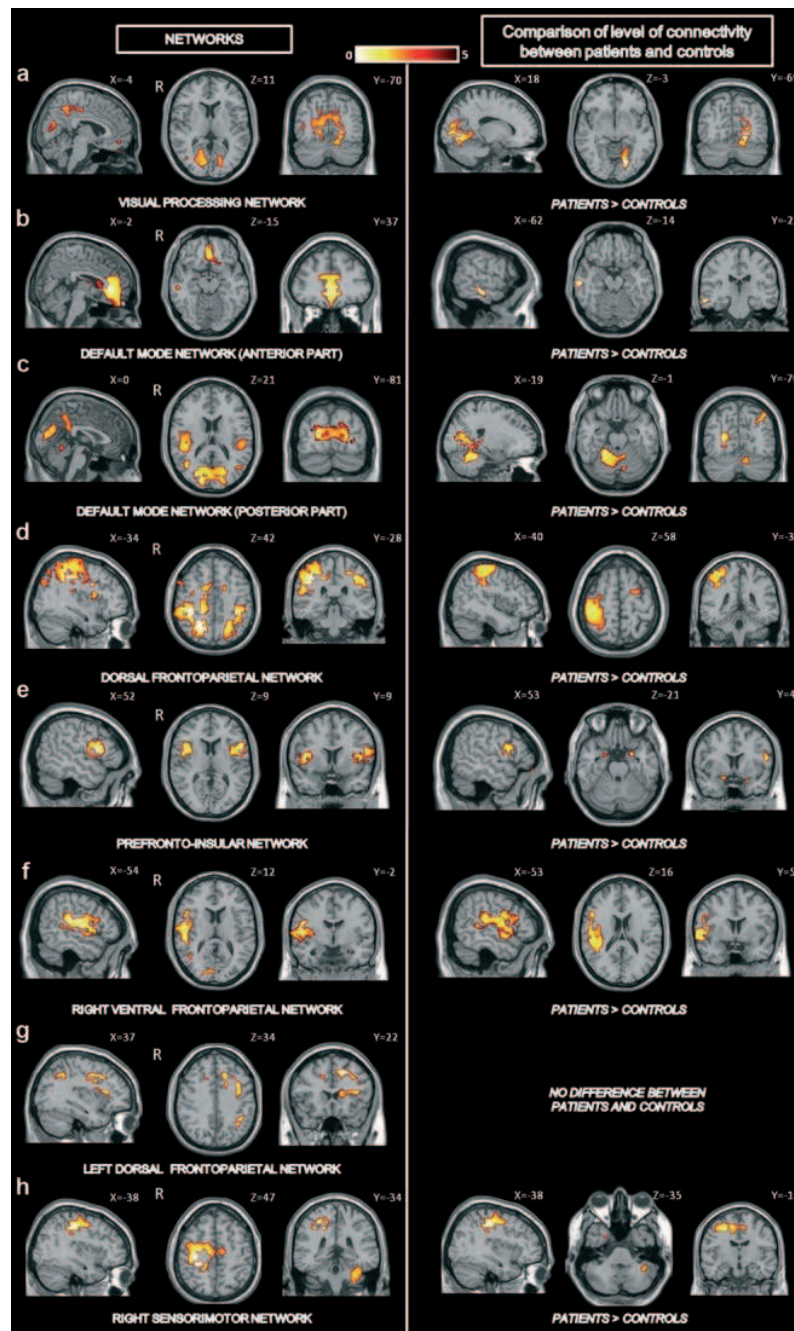
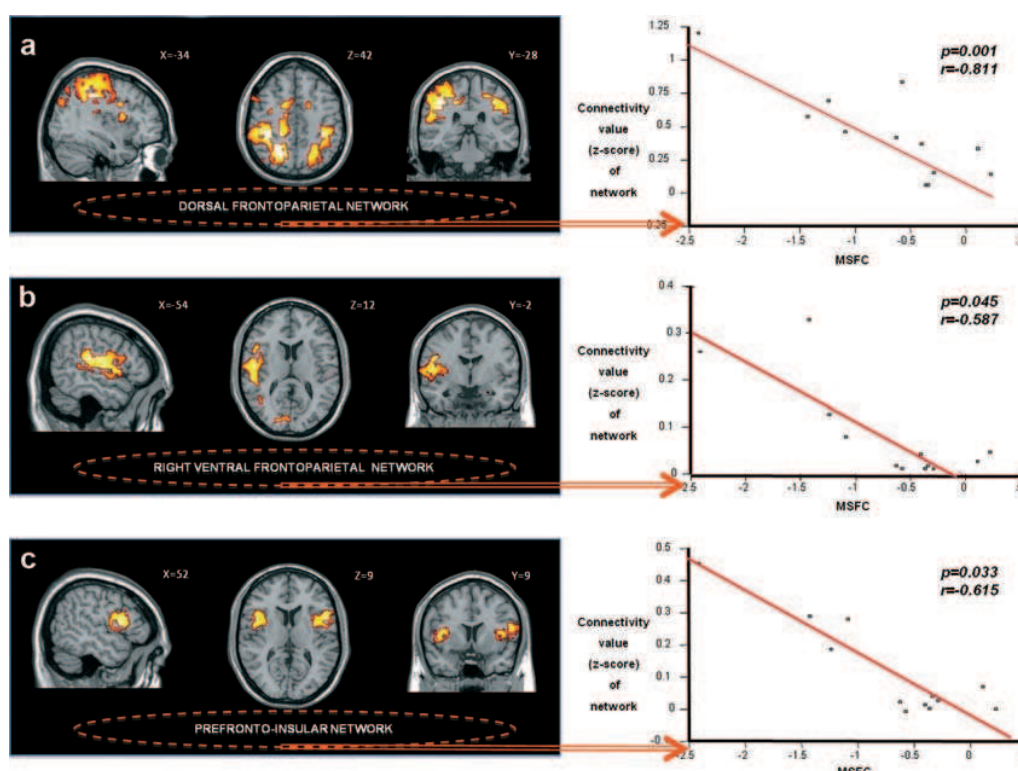


Figure 1. Differences in resting-state networks synchronization between patients with early MS and controls. The left column shows the resting-state networks (RSNs) identified with Independent Component Analysis in the whole population of patients and controls (Talairach coordinates). The right column shows the areas of significant increase connectivity in patients. All clusters identified with higher level of RSN connectivity in patients compared with controls are apparent in the mean maps. (a) Visual processing network, increased synchronization compared with controls in the left lingual gyrus, in the left middle occipital gyrus and in the left cuneus. (b) Anterior part of default mode network (DMN), increased synchronization compared with controls in the right middle temporal gyrus. (c) Posterior part of DMN, increased synchronization in the right middle occipital gyrus and in the left cerebellar hemisphere. (d) Dorsal frontoparietal network, increased synchronization compared with controls in the right postcentral gyrus and in the left superior frontal gyrus. (e) Prefronto-insular network, increased synchronization compared with controls in the left precentral gyrus and in left and right amygdalas. (f) Right ventral frontoparietal network, increased synchronization compared with controls in the right inferior frontal gyrus and in the right superior temporal gyrus. (g) Left dorsal frontoparietal network, no significant difference of synchronization between patients and controls. (h) Right sensorimotor network, increased synchronization compared with controls in the anterior part of the left cerebellar hemisphere, in the right frontal lobe and in the right uncus.

Table 2. Mean (SD) connectivity values of resting-state networks in patients and controls.

	Patients N=13	Controls N=14	<i>p</i>	
Visual processing network	0.324 ± 0.454	0.003 ± 0.215	0.002	Patients>controls
Anterior part of default mode network	0.015 ± 0.016	0.007 ± 0.001	0.046	Patients>controls
Posterior part of default mode network	0.040 ± 0.046	0.006 ± 0.006	0.005	Patients>controls
Dorsal frontoparietal network	0.364 ± 0.356	0.034 ± 0.155	0.003	Patients>controls
Prefronto-insular network	0.039 ± 0.146	0.006 ± 0.036	0.049	Patients>controls
Right ventral frontoparietal network	0.04 ± 0.102	0.006 ± 0.017	0.001	Patients>controls
Left dorsal frontoparietal network	0.012 ± 0.022	0.012 ± 0.016	0.662	Patients=controls
Right sensorimotor network	0.160 ± 0.119	0.024 ± 0.065	0.004	Patients>controls

**Figure 2.** Correlations between synchronization of resting-state networks and Multiple Sclerosis Functional Composite Score results in patients.

Only two recent studies have assessed the potential association between functional connectivity at rest and disability.^{10,11} These studies, performed in patients with advanced MS, have evidenced correlations between the decrease of functional connectivity at rest and disability.

In the present study, we did not evidence major differences in clinical and cognitive tests taken separately between patients and controls (Table 1). This finding is mainly related to the low disease duration (DD) (mean DD = 13 months) of patients included. Nevertheless, individual variability has allowed to demonstrate association between resting-state connectivity within various RSNs

and specific sub-scores of clinical disability. Indeed, while Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT) scores were not significantly altered in this sample of patients with early MS, we observed associations between PASAT scores and RSN connectivity within the dorsal frontoparietal and within the right ventral frontoparietal networks, networks generally involved in attentional and working memory processes. Affected left 9-HPT scores of patients were associated to the left dorsal frontoparietal network, which may be involved in motor preparation.

Though the patient group did not exhibit significant statistical deficits to most of the various sub-domains, the

composite disability scores reflected by MSFC appeared significantly increased in patients compared with controls (Table 1). At the first stage of the disease, disability is generally limited and highly heterogeneous between subjects with some patients suffering from various cognitive deficits and others from motor deficits. Interestingly, by looking to MSFC we observed significant correlations with levels of connectivity within three RSNs, namely the dorsal frontoparietal network, the right ventral frontoparietal and the prefronto-insular networks. Such networks including the prefrontal regions may be involved in numerous cognitive domains like motor act preparation and execution, attention, calculation and speed of information processing,²⁸ which are explored by the MSFC.

It is noteworthy to point out that the level of disability is associated with an increase – and not a decrease – in the connectivity within several brain networks. These findings suggest that compensatory processes if present are limited.²⁷ Actually, patients with the most clinical impairment may present more severe tissue injury and higher level of reactive compensatory processes. Nevertheless, no significant correlation between the T2 lesion load and the level of functional connectivity has been found. This discrepancy may be explained by the existence of diffuse microscopic brain damage present from the onset of MS.²⁹ Unfortunately, quantitative MRI data allowing to assess diffuse brain injury were not acquired in the present study.

Finally, we evidenced that the EDSS was not related to the level of connectivity within the RSNs studied. The lack of association demonstrated between EDSS and functional connectivity may be related to the characteristics of this score, which appears mainly sensitive to walking deficit related to spinal cord pathology.¹⁵ In addition, at the early stage of the disease, low EDSS may limit the depiction of potential association with functional brain reorganization.

Conclusion

The present study demonstrates that resting-state networks reorganization is strongly associated with disability in early multiple sclerosis. These findings suggest that resting-state fMRI may represent a promising surrogate marker of disease burden. Longitudinal studies are now required to assess the potential value of this method to predict future irreversible disability.

Acknowledgments

This work was supported by CNRS and ARSEP.

Funding

This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Conflict of interest statement

The authors declare that there is no conflict of interest.

References

1. Barkhof F. The clinico-radiological paradox in multiple sclerosis revisited. *Curr Opin Neurol* 2002; 15: 239–245.
2. Audoin B, Ibarrola D, Ranjeva JP, et al. Compensatory cortical activation observed by fMRI during a cognitive task at the earliest stage of MS. *Hum Brain Mapp* 2003; 20: 51–58.
3. Loitfelder M, Fazekas F, Petrovic K, et al. Reorganization in cognitive networks with progression of multiple sclerosis: insights from fMRI. *Neurology* 2011; 76: 526–533.
4. Liu Y, Liang P, Duan Y, et al. Brain plasticity in relapsing–remitting multiple sclerosis: Evidence from resting-state fMRI. *J Neurol Sci* 2011; 304: 127–131.
5. Biswal B, Yetkin FZ, Haughton VM, et al. Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI. *Magn Reson Med* 1995; 34: 537–541.
6. McKeown MJ, Makeig S, Brown GG, et al. Analysis of fMRI data by blind separation into independent spatial components. *Hum Brain Mapp* 1998; 6: 160–188.
7. Fox MD and Raichle ME. Spontaneous fluctuations in brain activity observed with functional magnetic resonance imaging. *Nat Rev Neurosci* 2007; 8: 700–711.
8. Kiviniemi V, Starck T, Remes J, et al. Functional segmentation of the brain cortex using high model order group PICA. *Hum Brain Mapp* 2009; 30: 3865–3886.
9. Beckmann CF, DeLuca M, Devlin JT, et al. Investigations into resting-state connectivity using independent component analysis. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2005; 360: 1001–1013.
10. Rocca MA, Valsasina P, Absinta M, et al. Default-mode network dysfunction and cognitive impairment in progressive MS. *Neurology* 2010; 74: 1252–1259.
11. Bonavita S, Gallo A, Sacco R, et al. Distributed changes in default-mode resting-state connectivity in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2011; 17: 411–422.
12. Roosendaal SD, Schoonheim MM, Hulst HE, et al. Resting state networks change in clinically isolated syndrome. *Brain* 2010; 133: 1612–1621.
13. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald Criteria. *Ann Neurol* 2011; 69: 292–302.
14. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: An Expanded Disability Status Scale (EDSS). *Neurology* 1983; 33: 1444–1452.
15. Cutter GR, Baier ML, Rudick RA, et al. Development of a multiple sclerosis functional composite as a clinical trial outcome measure. *Brain* 1999; 122: 871–882.
16. Boringa JB, Lazeron RH, Reuling IE, et al. The brief repeatable battery of neuropsychological tests: Normative values allow application in multiple sclerosis clinical practice. *Mult Scler* 2001; 7: 263–267.
17. Oldfield RC. The assessment and analysis of handedness: The Edinburgh inventory. *Neuropsychologia* 1971; 9: 97–113.
18. Bartels A and Zeki S. Brain dynamics during natural viewing conditions – a new guide for mapping connectivity in vivo. *Neuroimage* 2005; 24: 339–349.
19. Bettus G, Guedj E, Joyeux F, et al. Decreased basal fMRI functional connectivity in epileptogenic networks and contralateral compensatory mechanisms. *Hum Brain Mapp* 2009; 30: 1580–1591.

20. Vincent DJ, Bloomer CJ, Hinson VK, et al. The range of motor activation in the normal human cortex using bold fMRI. *Brain Topogr* 2006; 18: 273-280.
21. Mantini D, Perrucci MG, Cugini S, et al. Complete artifact removal for EEG recorded during continuous fMRI using independent component analysis. *Neuroimage* 2007; 34: 598-607.
22. Van den Heuvel MP and Hulshoff Pol HE. Exploring the brain network: A review on resting-state fMRI functional connectivity. *Eur Neuropsychopharmacol* 2010; 20: 519-534.
23. Varoquaux G, Sadaghiani S, Pinel P, et al. A group model for stable multi-subject ICA on fMRI datasets. *Neuroimage* 2010; 51: 288-299.
24. Calhoun VD and Adali T. Unmixing fMRI with independent component analysis. *IEEE Eng Med Biol Mag* 2006; 25: 79-90.
25. Damoiseaux JS, Rombouts SA, Barkhof F, et al. Consistent resting-state networks across healthy subjects. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103: 13848-13853.
26. Fox MD, Snyder AZ, Vincent JL, et al. The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005; 102: 9673-9678.
27. Schoonheim MM, Geurts JJ and Barkhof F. The limits of functional reorganization in multiple sclerosis. *Neurology* 2010; 74: 1246-1247.
28. Polman CH and Rudick RA. The multiple sclerosis functional composite: a clinically meaningful measure of disability. *Neurology* 2010; 74(Suppl. 3): S8-S15.
29. Chard D and Miller D. Grey matter pathology in clinically early multiple sclerosis: Evidence from magnetic resonance imaging. *J Neurol Sci* 2009; 282: 5-11.

2.3 Conclusion

Cette étude met donc en évidence l'existence d'une réorganisation significative des réseaux cérébraux de repos dès le stade débutant de la SEP, significativement corrélée au handicap des patients. Elle montre dans un premier temps l'existence d'une augmentation diffuse de la connectivité fonctionnelle cérébrale au sein de la plupart des réseaux cérébraux des patients, résultat plutôt inattendu dans une pathologie démyélinisante, mais confirmant les résultats déjà obtenus chez des patients au stade de SCI (Roosendaal et al., 2010). Cette réorganisation cérébrale des réseaux cérébraux de repos pourrait correspondre à des phénomènes compensateurs précoces de plasticité cérébrale. Néanmoins, le niveau de handicap est ici corrélé avec une augmentation et non une diminution de connectivité fonctionnelle des réseaux cérébraux suggérant que ces processus compensateurs, s'ils existent, sont limités.

Cette étude montre donc l'intérêt de l'IRMf de repos pour analyser la réorganisation cérébrale fonctionnelle dès les premiers stades de la SEP. La réalisation d'un suivi longitudinal en IRMf de repos demeure néanmoins indispensable pour étudier l'évolution de la connectivité fonctionnelle basale avec la progression de la maladie et surtout comprendre la nature exacte de ses interactions avec le handicap des patients.

CHAPITRE III: Etude longitudinale sur la réorganisation fonctionnelle cérébrale de repos et ses liens avec la progression du handicap dans la SEP.

3.1 Résumé de l'étude

L'objectif de cette étude a été d'analyser l'évolutivité de la réorganisation des réseaux cérébraux de repos des patients avec la progression de la SEP et ses liens éventuels avec l'évolution du handicap. 43 patients ont donc été inclus dans une étude longitudinale de 2 ans et évalués au début et à la fin du suivi par IRMf de repos. Les données ont été analysées grâce à la théorie des graphes qui a permis de caractériser la topologie des réseaux de repos selon 3 paramètres reflétant la connectivité à longue distance (E_{glob}), à courte distance (E_{loc}) et la densité de connexions ou index de connectivité (C_I). Les résultats ont été comparés à une base de valeurs normatives de 12 IRMf de repos obtenues chez 6 témoins évalués également à deux ans d'intervalle durant lesquels aucune modification de connectivité cérébrale n'a été détectée.

A l'inclusion, il existait une réorganisation fonctionnelle diffuse des réseaux cérébraux de repos des patients caractérisée par une augmentation de tous les paramètres de connectivité par rapport aux témoins. Elle prédominait au niveau des hubs pour la connectivité à longue distance et la densité de connexions, alors que la connectivité à courte distance était harmonieusement augmentée dans toutes les régions cérébrales. A la fin du suivi, les niveaux de densité de connexions et de connectivité à longue distance chez les patients étaient revenus à la normale. Les valeurs de connectivité à courte distance décroissaient également significativement chez les patients à la fin de l'étude mais demeuraient supérieures aux témoins.

De plus, nous avons mis en évidence chez les patients une corrélation positive significative entre la progression du handicap à 2 ans et l'altération de la réorganisation cérébrale prédominant sur les hubs observée à l'inclusion.

3.2 Etude 3. « Disruption of brain functional reorganisation leads to disability progression in multiple sclerosis »

Article soumis à Brain

TITLE PAGE

Disruption of brain functional reorganization leads to disability progression in multiple sclerosis

Anthony Faivre, MD^{1,2}; Emmanuelle Robinet, MD^{1,3}; Maxime Guye, MD PhD^{1,4}; Celia Rousseau, MSc¹; Adil Maarouf, MD¹; Arnaud Le Troter, PhD¹; Wafaa Zaaraoui, PhD¹; Elisabeth Soulier¹; Sylviane Confort-Gouny, PhD¹; Jean Pelletier, MD PhD^{1,3}; Jean-Philippe Ranjeva, PhD¹; Sophie Achard, PhD⁵; Bertrand Audoin, MD PhD^{1,2}.

¹ Aix-Marseille Université, CNRS, CRMBM UMR 7339, Marseille, France.

² Hôpital d'Instruction des Armées Sainte-Anne, Service de Neurologie, Toulon, France.

³ APHM, Hôpital de la Timone, Pôle de Neurosciences Cliniques, Service de Neurologie, Marseille, France.

⁴ APHM, Hôpital de la Timone, Pôle d'Imagerie Médicale, CEMEREM, Marseille, France.

⁵ GIPSA UMR CNRS 5216, Grenoble Campus, F-38402 Saint Martin d'Hères, France.

Corresponding author: Bertrand Audoin, CRMBM UMR AMU CNRS 7339, Faculté de Médecine, 27 bd Jean Moulin 13005 Marseille, France. E-mail address: bertrand.audoin@ap-hm.fr Phone number: +33 (0)4 91 32 44 69; fax number: +33 (0)4 91 25 65 39.

Running Title: Longitudinal rs-fMRI study in MS

ABSTRACT

Resting-state functional magnetic resonance imaging studies have demonstrated consistent reorganization of brain networks in patients with multiple sclerosis, with complex relationships with disability. We aimed to assess in this first longitudinal resting-state functional magnetic resonance imaging study the potential relationships between disability progression and alteration of brain functional topology using graph theoretical approach. In the first step of the study, we assessed the stability over time of graph metrics derived from resting-state functional magnetic resonance imaging data performed on six healthy subjects (mean age 31 ± 5 years) at baseline and at year 2. The three main functional connectivity metrics characterizing the brain network topology namely the long-range connectivity (nodal efficiency), the short-range connectivity (local efficiency) and the density of connections (connectivity index) were assessed. Connectivity metrics in healthy controls remained stable over time (for nodal efficiency, $p=0.33$, local efficiency, $p=0.31$, and connectivity index, $p=0.41$). In the second step of the study, forty-three patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (mean age 37 ± 5 years, mean disease duration 10 ± 3 years) were included. They underwent resting-state functional magnetic resonance imaging at baseline and at two years. At baseline, significant increases of global brain connectivity metrics were evidenced in patients (for nodal efficiency, $p=0.040$, local efficiency, $p<0.001$, and connectivity index, $p=0.029$). During the follow-up period, nodal efficiency and connectivity index of patients decreased to reach normal values at year 2. Between baseline and year 2, local efficiency decreased significantly but remained higher than normal values ($p<0.001$). At the regional level, density of connections was increased mainly in hubs at baseline, but was equally distributed throughout the brain at year 2. Finally, the decrease in the reorganization of brain functional topology during the follow-up period was associated with the progression of disability in patients (coefficient= 0.33 , $p=0.02$).

This first longitudinal resting-state functional magnetic resonance imaging study evidenced that brain functional reorganization characterized by widespread higher functional connectivity, involving mainly the hubs, dramatically decreased with disease progression. The disruption of

reorganization in brain functional topology was significantly associated with disability progression suggesting that compensatory mechanisms progressively failed with the course of multiple sclerosis.

KEYWORDS

multiple sclerosis; functional MRI; graph theory; disability; functional connectivity

ABBREVIATIONS

fMRI = functional MRI; rs-fMRI = resting-state functional MRI; BOLD = blood oxygen level dependent; ICA = independent component analysis; MEG = magnetoencephalography; EEG = electroencephalography; EDSS = expanded disability status score; MODWT = maximal overlap discrete wavelet transform ; E_{nod} = nodal efficiency ; E_{loc} = local efficiency ; k = degree ; C_1 = connectivity index; σ = small-worldness coefficient; κ = hub disruption index; FDR = false discovery rate; T2LL = T2 lesion load; Y2 = year 2

MAIN TEXT

Introduction

Multiple sclerosis is a dynamical inflammatory disease of the central nervous system responsible for the occurrence and the progression of irreversible motor and cognitive disability (Compston and Coles, 2008). While several pathological mechanisms in multiple sclerosis have been well-documented, the mechanisms underlying disability progression remain largely unknown (Barkhof, 2002). Disability occurrence may be related to an imbalance between pathological processes and compensatory mechanisms (Schoonheim *et al.*, 2010). In early multiple sclerosis, the functional impact of diffuse brain injury may be mainly counterbalanced by efficient compensatory mechanisms. At this stage of the disease, functional MRI (fMRI) studies using motor and cognitive paradigms have strongly evidenced significant regional brain functional reorganization in non-disabled patients (Pantano *et al.*, 2002; Audoin *et al.*, 2005; Rocca *et al.*, 2005; Mezzapesa *et al.*, 2008; Rico *et al.*, 2011). With disease progression, the ability of functional reorganization to counteract brain pathology decreases leading to disability worsening (Loitfoder *et al.*, 2011). Task-associated fMRI

demonstrated the existence of functional reorganization in multiple sclerosis patients whatever the stage of the disease. Nevertheless, the inability of disabled patients to perform the task with normal performances renders more difficult the interpretation of findings. Moreover, data provided by this method are constrained by the characteristics of the chosen paradigm, preventing any inference on the whole brain functional reorganization.

In contrast, resting-state fMRI (rs-fMRI), a paradigm free method, may overcome this limitation by exploring the spontaneous Blood Oxygen Level Dependent (BOLD) fluctuations at rest in the whole brain and provide accurate map of neural connections, so called connectome (Lowe *et al.*, 2000; for review see Filippi *et al.*, 2013). This method was recently applied in multiple sclerosis and have depicted consistent resting-state functional reorganization (Rocca *et al.*, 2010; Roosendaal *et al.*, 2010; Bonavita *et al.*, 2011; Hawellek *et al.*, 2011; Faivre *et al.*, 2012; Gallo *et al.*, 2012; Loitfelder *et al.* 2012; Dogonowski *et al.*, 2013; Cruz-Gomez *et al.*, 2014; Louapre *et al.* 2014; Tona *et al.*, 2014). Nevertheless, this approach failed to provide any quantification neither modeling of the impact of multiple sclerosis pathology on the complex cerebral architecture.

Recent application of graph theory to resting-state data has dramatically improved the characterization of the brain functional connectome (Achard *et al.*, 2006). Graph analysis provide different complementary metrics, connectomics, reflecting the involvement of each brain region in information flow and the level of structuration of each component of the network in term of regional and global processes (Guye *et al.*, 2010). This method has demonstrated that the human brain exhibits « small-world » properties as other complex systems like computer circuits and social networks, characterized by many short-range connections and few long-range connections (Achard *et al.*, 2006). Recently, this approach was applied in structural and functional human connectomic studies and allowed to characterize the impact of several diseases on brain functional topology (Sanz-Agrita *et al.*, 2010; Achard *et al.*, 2012; Meunier *et al.*, 2012; Zalesky *et al.*, 2012; Messé *et al.*, 2013).

Few studies have applied graph theory method to characterize the connectome of multiple sclerosis patients using structural MRI, magnetoencephalography (MEG) and electroencephalography

(EEG) (He *et al.*, 2009; Shu *et al.*, 2011; Hardemeier *et al.*, 2012; Schoonheim *et al.*, 2013; Van Scheependom *et al.*, 2014). Recently, a cross-sectional rs-fMRI study applied for the first time graph theory in a small group of non-disabled patients with multiple sclerosis. The authors suggested that the decrease of functional integration between separate brain functional modules was associated with lower cognitive performances (Gamboa *et al.*, 2014). One may hypothesize that disability progression in patients suffering from multiple sclerosis is associated with alteration of brain functional topology. To test this hypothesis, we performed herein, the first longitudinal rs-fMRI study in a large group of multiple sclerosis patients.

Materials and methods

Subjects

43 patients with relapsing-remitting multiple sclerosis according to McDonalds' criteria revised in 2010 were enrolled in a 2-year clinical and MR imaging longitudinal study (Polman *et al.*, 2011). These patients were recruited at the Department of Neurology (Timone University Hospital, Marseille, France) based on the following criteria: definite multiple sclerosis, age between 18 and 60 years, no relapse during the last 6 months and no modification of disease modifying drug for at least 6 months. Exclusion criteria included alcohol or other drug abuse, history of psychiatric disease and any other cerebral diseases. In order to test the stability over time of graph metrics in healthy subjects, 12 MRI scans were performed in 6 healthy subjects (mean age 31.2 years; SD 7.0) at two time points with the mean interval of 24 months. All subjects gave their written informed consent to participating in this study approved by the local Ethics Committee (Timone University Hospital, Marseille, France).

Study design

Disability assessment using the Kurtzke Expanded Disability Status Scale (EDSS) (Kurtzke, 1983) and MRI exploration were performed at study entry (baseline) and two years later (Y2).

MRI exploration

-Structural MRI

MRI exams were performed on the same 1.5 Teslas whole-body magnetic resonance Magnetom Avanto system (Siemens, Erlangen, Germany).

The conventional MRI protocol included a sagittal high-resolution 3D-MPRAGE (TR=1900ms, TE=3ms, TI=900ms, 176 slices, FOV 256x256mm², matrix 256x256, isotropic spatial resolution of 1mm³), a transverse fast spin-echo proton density weighted and T2-weighted sequence (TE1/TE2/TR=14ms/85ms/2600ms, 44 contiguous slices of 3mm thickness; FOV=256x256mm², matrix=256x256, in-plane resolution 1mmx1mm).

-Resting-state functional MRI

We acquired 208 brain volumes with a gradient echo planar imaging pulse sequence (TR=3310ms, TE=50ms, 36 contiguous axial slices of 3.5mm thickness, FOV=225x225mm², matrix 64x64, in-plane resolution 3.5mmx3.5mm).

During the data acquisition, participants were asked to close their eyes and not to focus their attention, in order to be in resting-state (or “no-task” condition).

**Resting-state functional MRI data pre-processing and parcellation of the brain*

FSL (FMRIC, Oxford, UK) and SPM8 (Wellcome Institute, London, UK) softwares were used to pre-process rs-fMRI data. Rs-fMRI volumes were first corrected for slice timing, and spatially realigned (SPM8). T1-anatomical images of each subject were coregistered using the FLIRT procedure (affine transformation) of FSL with the T1-images associated with the AAL atlas, which divides each cerebral hemisphere into 55 regions of interest (Tzourio *et al.*, 2000). Each transformation matrix was inverted and applied to the AAL atlas in order to fit the T1-weighted images of each subject. Structural T1-weighted images were coregistered with rs-fMRI images using SPM8 and the transformation were also applied to the corresponding coregistered AAL atlas.

Each of the 110 AAL regions was used as a mask to parcel the brain, and for each volume, the signal average value of each region was extracted to obtain time series.

In order to minimize the effect of motion and physiological artifacts, signals from cerebro-spinal-fluid and white matter were regressed from the time series and the residuals were used for the subsequent analyses.

**Wavelet correlation analysis and construction of functional networks*

Each residual mean regional time series was decomposed using the maximal overlap discrete wavelet transform (MODWT). The first six scales of the MODWT represent frequency intervals ranging from [0.151 Hz-0.302 Hz] (scale 1), [0.076 Hz-0.151 Hz] (scale 2), [0.038 Hz-0.076 Hz] (scale 3), [0.019 Hz-0.038 Hz] (scale 4), [0.009 Hz-0.019 Hz] (scale 5) to [0.005 Hz-0.009 Hz] (scale 6). We selected an intermediate band-frequency of [0.019-0.038 Hz] (scale 3) for subsequent calculation of correlation matrices. This choice was motivated firstly by the fact that many previous studies using rs-fMRI have shown interregional correlation at low frequencies (<0.1Hz) (Biswal *et al.*, 1995; Cordes *et al.*, 2000). These BOLD low band frequencies oscillations may underlie preferentially neural oscillations. The choice of the band frequency was also guided by the fact that the human brain exhibits small world properties at low frequencies [0.01-0.11] (Achard *et al.*, 2006).

Pair-wise correlations were performed between wavelet coefficients of each AAL region to define the correlation matrix for each subject. It led to a square 110x110 correlation matrix for each participant. To create an adjacency matrix having the same number of edges among participants, we defined an adaptive threshold allowing to keeping 600 edges. This choice was based on priors relative to the known sparsity of anatomical connections in the human nervous systems (Achard *et al.*, 2006). The graph of 110 nodes with 600 edges corresponded to approximately 10% of the maximal possible connections.

**Graph analysis*

Graph theoretical method applied to rs-fMRI data was used to explore the brain network topology and its variation during the follow-up. *Brainwaver* toolbox (<http://cran.r-project.org/src/contrib/Archive/brainwaver>) was used to calculate the measures of connectivity. Several measures of connectivity can be estimated for each node of the network. Nodal and local

efficiency, which are the well-adapted metrics to estimate the performance of small-world brain functional networks, were estimated (Guye *et al.*, 2010).

Nodal efficiency (E_{nod}) is inversely correlated to the minimum path length $L_{i,j}$ between nodes i and j . E_{nod} represents the long-range connectivity related to the density of long-distance connections of the network.

$$E_{nodal}(i) = \frac{1}{(N-1)} \sum_{j \in G} \frac{1}{L_{i,j}}$$

Local efficiency (E_{loc}) represents the short-range connectivity and is related to the density of short-distance connections of the network. E_{loc} shows the information transfer in the immediate neighborhood of each node, and is linked to the clustering coefficient.

$$E_{local} = \frac{1}{N_{Gk}(N_{Gk}-1)} \sum_{j,i \in Gk} \frac{1}{L_{i,j}}$$

where N_{Gk} is the number of nodes in the subgraph GK .

We also determined the degree (k) of each cerebral region, which is the number of edges of the node. The mean degree of the network represents its connection density. The mean degree of the network representing the connection density is referred as the connectivity index (C_1).

We also calculated the small-worldness coefficient (σ), which measures how the network is from a random network with the same number of nodes using the following equation $\sigma=(E_{loc} * E_{nod})/(E_{locRandom} * E_{nodRandom})$

We first explored the global properties of these connectivity matrices and for each metric, the mean value of whole 110 AAL regions was calculated for each subject at baseline and Y2. When significant variation was depicted across the two time points, we investigated potential differences at the level of individual node.

Secondly, in order to characterize the potential reorganization of nodal topology for each patient compared to controls at baseline and Y2 at the level of individual nodes, we estimated the hub disruption index κ for degree (Achard *et al.*, 2012) at the two time points of the study. This coefficient measures the way that network's nodes are radically reorganized in patients versus controls, with

increased or decreased hubness for each node. To calculate this metric for each patient, at baseline for example, we plotted the difference between k_{patient} and the mean value of k_{controls} versus the mean value of k_{controls} ($k_{\text{patientbaseline}} - \text{mean}k_{\text{controlsbaseline}}$ vs $\text{mean}k_{\text{controlsbaseline}}$) for each AAL region. Then, we obtained for each patient a line fitted to these data, which the slope value correspond to the hub disruption index κ . The mean value of κ for all patients was finally obtained at baseline and Y2.

Statistical analysis

No significant changes of connectivity measures (E_{nod} , E_{loc} , C_1) over time have been depicted in the 6 healthy controls during the following period of 2 years. Thus, the 12 MRI brain data were pooled to obtain a normative data basis. EDSS change, T2 lesion load (T2LL) accrual and variation of connectivity measures (E_{nod} , E_{loc} , C_1) during the study were assessed by using the nonparametric Wilcoxon rank test corrected for multiple comparisons (JMP 9.0.0; SAS Institute, Cary, NC). Only differences below a statistical significance level of $p < 0.05$ were considered significant. Finally, we tested the potential correlation between significant changes of clinical performances and functional connectivity during the study using a Spearman rank correlation test ($p < 0.05$, corrected for false discovery rate, JMP 9.0.0).

Results

Demographic, clinical and conventional MRI data

43 patients (32 females and 11 males) participated in this study. At inclusion, the mean disease duration was 122 months (range=48-202) and the mean age of patients was 37.1 ± 5.1 years. Physical disability assessed by EDSS significantly worsened between baseline (median EDSS=1, range=0-6.5) and Y2 (median EDSS=1.5, range=0-6.5; $p < 0.001$). T2LL also significantly increased between baseline and Y2 (median T2LL at baseline=2.9 ml, range=0.2-77.1; median T2LL at Y2=4.2 ml, range=0.3-80.4; $p < 0.001$).

Altered topology of brain networks in patients and variation across time (Table 1, Figure 1)

At baseline and relative to controls, patients showed significant higher values of E_{nod} (0.27 ± 0.08 vs 0.18 ± 0.10 , $p=0.040$), E_{loc} (0.51 ± 0.10 vs 0.21 ± 0.10 , $p<0.001$), and C_1 (9 ± 3 vs 6 ± 4 , $p=0.029$). Topology of brain network in patients was still small-world ($\sigma=1.78 \pm 0.70$). Nevertheless, a significant reorganization of hub topology was present as reflected by the significant slope κ_k for patients at baseline ($\kappa_k=0.250$, $p<0.002$).

During the two years follow-up period, patients showed significant decreases in E_{nod} (0.24 ± 0.10 at Y2 vs 0.27 ± 0.08 at baseline, $p=0.040$), E_{loc} (0.46 ± 0.10 at Y2 vs 0.51 ± 0.10 at baseline, $p=0.025$) and C_1 (8 ± 3 at Y2 vs 9 ± 3 at baseline, $p=0.030$). These variations led E_{nod} ($p=0.18$) and C_1 ($p=0.20$) to normal values relative to controls at Y2 meanwhile decreased E_{loc} of patients at Y2 still remained higher than controls ($p<0.001$). At Y2, topology of brain network in patients was still small-world ($\sigma=1.52 \pm 0.80$) with a trend of decrease ($p=0.06$) relative to baseline. At this time, hub reorganization was no more present as reflected by the non-significant slope ($\kappa_k=0.076$, $p=0.33$) (Figure 2).

At the regional level, the largest variation in local network topology metrics during the follow-up of multiple sclerosis patients was relative to a significant decrease of local efficiency in the left thalamus (0.58 ± 0.1 vs 0.24 ± 0.04 , $p<0.0001$) surviving to the false discovery rate multiple comparisons (Figure 1).

Correlation between clinical deficit progression and variations of network topology during the follow-up period

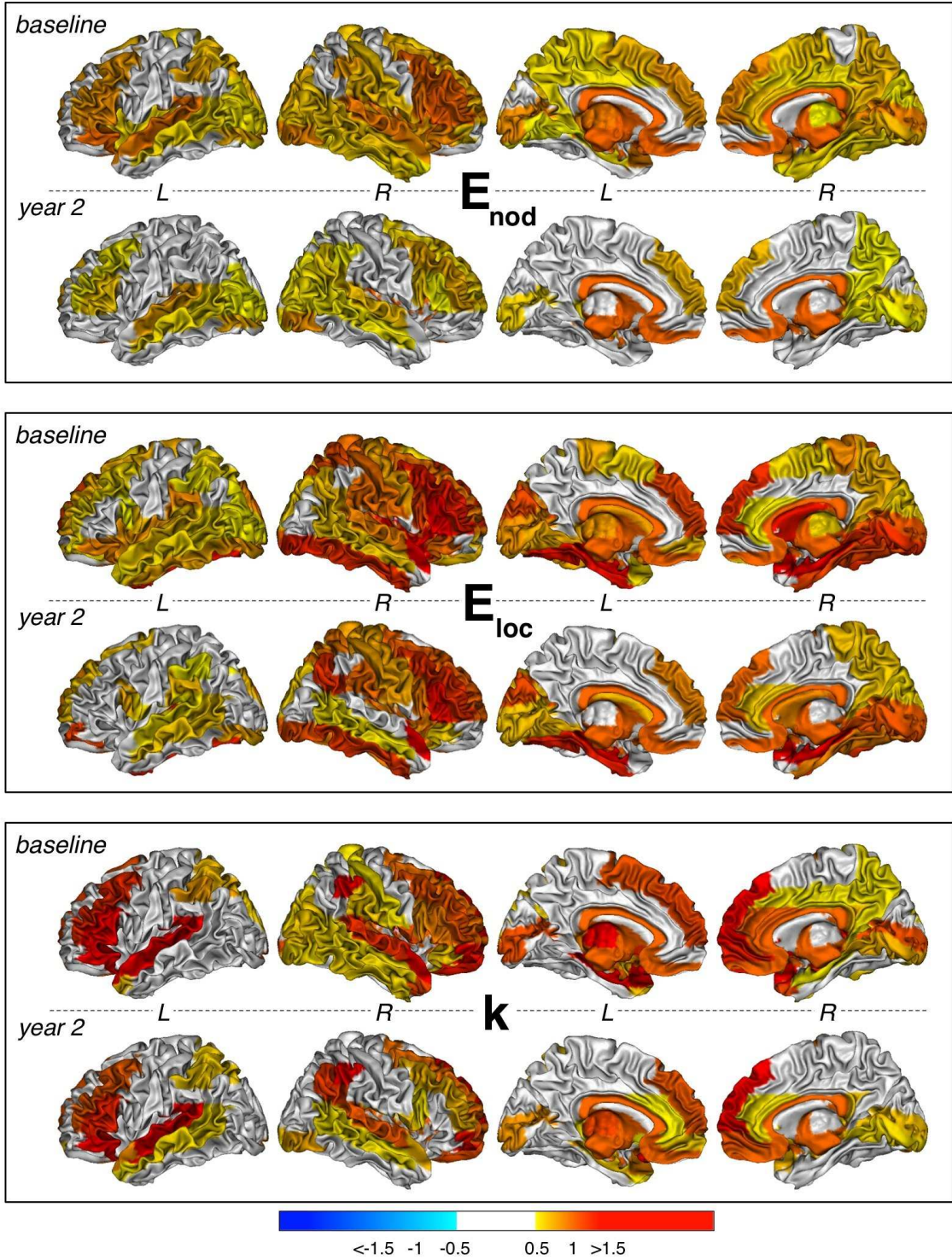
During the follow-up, progression of disability in patients as assessed by $\Delta EDSS$ was correlated with the drop in the connectivity index ΔC_1 ($\rho=0.33$, $p=0.02$), with the drop in the local efficiency ΔE_{loc} ($\rho=0.30$, $p=0.04$), and with the variations in hub organization slope $\Delta \kappa_k$ ($\rho=-0.33$ et $p=0.02$). A trend of correlation was depicted in patients between the increase of the T2LL and the decrease of the mean local efficiency ($\rho=0.30$, $p=0.06$).

Table 1: Functional connectivity metrics of subjects at baseline, year 2 and evolution during the follow-up.

	Patients		Healthy	p-value
	Baseline	Year 2	Controls	
				Pat _{Y2} vs Pat _{BL} : 0.040*
Nodal efficiency:				
mean (SD)	0.27 (0.08)	0.24 (0.10)	0.18 (0.10)	Pat _{BL} vs HC: 0.040*
				Pat _{Y2} vs HC:0.180
				Pat _{Y2} vs Pat _{BL} : 0.025*
Local efficiency: mean				
(SD)	0.51 (0.10)	0.46 (0.10)	0.21 (0.10)	Pat _{BL} vs HC< 0.001*
				Pat _{Y2} vs HC< 0.001*
				Pat _{Y2} vs Pat _{BL} : 0.030*
Connectivity Index:				
mean (SD)	9 (3)	8 (3)	6 (4)	Pat _{BL} vs HC: 0.029*
				Pat _{Y2} vs HC:0.20

Pat=Patients ; HC=Healthy Controls; Y2=Year 2; BL=Baseline
 (*nonparametric Wilcoxon rank test corrected for multiple comparisons, p<0.05)

Figure 1: Extent of parameters abnormalities (E_{nod} , E_{loc} , k) observed in patients at baseline and at two years, expressed as z-score values computed from normative database.



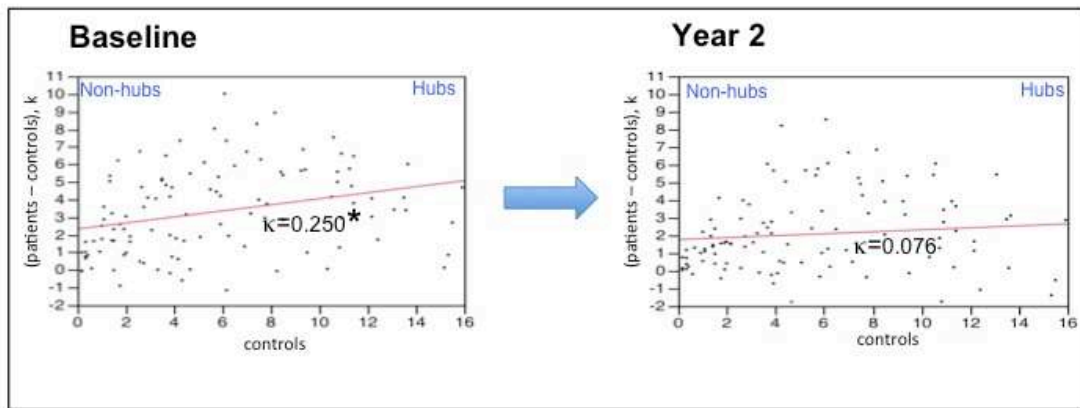


Figure 2. Hub disruption indexes in patients compared to controls were calculated at baseline and year 2 in order to characterize the topology of functional brain reorganization. The slope of the red line fitted to the data is the hub disruption index for degree (κ_k).

-At baseline, κ (*) was significantly superior to zero ($p < 0.002$), reflecting that density of connections was mainly increased in hubs.

-At year 2 κ was not different from zero ($p = 0.33$), reflecting that density of connections returned to normal value in hubs.

Discussion

This first rs-fMRI longitudinal study performed in relapsing-remitting multiple sclerosis patients demonstrates that disability progression during a 2-year period is associated with dynamical alteration of brain functional topology.

Using graph theoretical approach, we evidenced that patients with relapsing remitting multiple sclerosis show a global increase of short and long-range connectivity metrics particularly in hubs. In that way, enhancement of functional connectivity in different brain networks have been already reported in patients with early multiple sclerosis (Roosendaal *et al.*, 2010; Bonavita *et al.*, 2011; Hawellek *et al.*, 2011; Faivre *et al.*, 2012; Cruz-Gomez *et al.*, 2014). In patients with more advanced remittent multiple sclerosis, previous studies did not evidence enhancement of brain functional connectivity (Roosendaal *et al.*, 2010). At this stage of the disease, enhancement of brain functional connectivity may persist at a finer grain level as evidenced here by graph theoretical approach performed in relapsing remitting multiple sclerosis patients with ten years of mean disease duration. Graph theoretical approach enables to depict subtle increase of connectivity metrics reflecting short

and long-range brain functional connection whereas ICA method seems to be less sensitive as previously highlighted by MEG studies (Schoonheim *et al.*, 2013). At a finer grain level, hubness analysis evidences that density of connections and long-range connectivity are particularly increased in hubs. This pattern of brain reorganization is in line with the results obtained in previous task-related fMRI studies using cognitive paradigms evidencing significant increase of activation in patients compared to controls in multimodal areas particularly in the prefrontal and parietal cortices (Audoin *et al.*, 2005; Mainaro *et al.*; 2006; Hulst *et al.*, 2012). Multimodal cortical areas constituting the hubs may promote concomitant functional plasticity processes located in distributed specialized brain areas.

During the two years of the study, patients experienced disability and macroscopic lesions load progression. During this period, significant and multi-scale alteration of brain functional topology has been evidenced. The increase of functional connections density observed at baseline in patients disappeared during the following period to reach normal values after 2 years. Similarly, nodal efficiency reflecting long-range functional connectivity reached normal values. In contrast, local efficiency showed similar course but still remained higher than normal value at the end of the following period. Then, local and global connectedness decreased during the following period. Interestingly, this alteration mainly affects the thalamus. These results are in accordance with numerous pathological and imaging studies that have highlighted the vulnerability of this highly-connected structure to multiple sclerosis pathological processes (see Minagar *et al.*, 2013 for review). With disease progression, widespread accumulation of macroscopic and microscopic white matter lesions may counteract the reactive enhancement of functional regional and global connectivity as suggested by cross-sectional rs-fMRI studies performed at early and advanced stage of multiple sclerosis (Rocca *et al.*, 2010; Roosendaal *et al.*, 2010; Schoonheim *et al.* 2010). The relationship found in the present study between the decrease of local functional connectivity and T2 lesion accrual is in line with this interpretation.

Importantly, loss of connectivity enhancement during the 2 years following period was significantly associated with disability worsening. Previous rs-fMRI studies focusing on the potential relationships

between alteration of functional connectivity and disability have provided contradictory results (Rocca *et al.*, 2010; Faivre *et al.*, 2012; Loitfelder *et al.*, 2012; Dogonoswki *et al.*, 2013, Louapre *et al.*, 2014). Faivre *et al.* demonstrated significant correlations between enhancement of functional connectivity at rest in several brain networks and higher disability whereas Rocca *et al.* demonstrated that higher connectivity of default mode was associated with higher cognitive performances. These apparent opposite results have been also evidenced in MEG studies (Hardmeier *et al.*, 2012; Schonheim *et al.*, 2013). Thus, Hardmeier *et al.* depicted in the same group of patients that lower cognitive performances correlated together to decrease functional connectivity of temporal sensors and increase functional connectivity of the parieto-temporal hubs. The cross-sectional designs of these rs-fMRI and MEG studies prevented any relevant conclusion about the potential relationships between alteration of functional connectivity and disability. Indeed, functional connectivity changes may be interpreted as compensatory mechanism as well as maladaptive network rearrangements due to loss of diversity of large-scale cortical dynamics or the expression of the intrinsic vulnerability of some networks (Schonheim *et al.*, 2010; Hawellek *et al.* 2011; Hardmeier *et al.*, 2012; Tona *et al.* 2014). The present longitudinal study provided important clues for the interpretation of these complex links. We evidenced here that brain functional reorganization characterized by widespread brain functional connectivity enhancement particularly important in hubs disappeared during the following period. This disruption of brain functional reorganization was significantly associated with disability progression. These findings strongly argue for the existence in patients with multiple sclerosis of compensatory mechanisms that progressively fail with disease progression.

Conclusion

We evidenced in this first longitudinal rs-fMRI study that patients with remittent multiple sclerosis exhibited a dynamical alteration of functional brain topology that significantly correlated with disability progression. This study confirms that rs-fMRI is a relevant biomarker of multiple sclerosis pathology and that graph theoretical approach is a promising method to characterize the complex links between functional brain reorganization and disability.

References

- Achard S, Salvador R, Whitcher B, Suckling J, Bullmore E. A resilient, low-frequency, small-world human brain functional network with highly connected association cortical hubs. *J Neurosci* 2006; 26: 63-72.
- Achard S, Delon-Martin C, Vértes PE, Renard F, Schenck M, Schneider F, et al. Hubs of brain functional networks are radically reorganized in comatose patients. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012; 109: 20608-13.
- Audoin B, Au Duong MV, Ranjeva J-P, Ibarrola D, Malikova I, Confort-Gouny S, et al. Magnetic resonance study of the influence of tissue damage and cortical reorganization on PASAT performance at the earliest stage of multiple sclerosis. *Hum Brain Mapp* 2005; 24: 216-28.
- Barkhof F. The clinico-radiological paradox in multiple sclerosis revisited. *Curr Opin Neurol*. 2002; 15: 239-45.
- Biswal B, Yetkin FZ, Haughton VM, Hyde JS. Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI. *Magn Reson Med* 1995; 34: 537-41.
- Bonavita S, Gallo A, Sacco R, Corte MD, Bisecco A, Docimo R, et al. Distributed changes in default-mode resting-state connectivity in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2011; 17: 411-22.
- Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet* 2008; 372: 1502-17.
- Cordes D, Haughton VM, Arfanakis K, Wendt GJ, Turski PA, Moritz CH, et al. Mapping functionally related regions of brain with functional connectivity MR imaging. *AJNR* 2000; 21: 1636-44.
- Cruz-Gómez AJ, Ventura-Campos N, Belenguer A, Avila C, Forn C. The link between resting-state functional connectivity and cognition in MS patients. *Mult Scler* 2014; 20:338-48.
- Dogonowski AM, Siebner HR, Sorensen PS, Paulson OB, Dyrby TB, Blinkenberg M, et al. Resting-state connectivity of pre-motor cortex reflects disability in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 2013; 128:328-35.
- Faivre A, Rico A, Zaaoui W, Crespy L, Reuter F, Wybrecht D, et al. Assessing brain connectivity at rest is clinically relevant in early multiple sclerosis. *Mult Scler* 2012; 18: 1251-8.
- Filippi M, van den Heuvel MP, Forno A, He Y, Hulshoff Pol HE, Agosta F, et al. Assessment of system dysfunction in the brain through MRI-based connectomics. *Lancet Neurol* 2013; 12:1189-99.
- Gallo A, Esposito F, Sacco R, Docimo R, Bisecco A, Della Corte M, et al. Visual resting-state network in relapsing-remitting MS with and without previous optic neuritis. *Neurology* 2012; 79: 1458-65.

- Gamboa OL, Tagliazucchi E, von Wegner F, Jurcoane A, Wahl M, Laufs H, et al. Working memory performance of early MS patients correlates inversely with modularity increases in resting state functional connectivity networks. *Neuroimage* 2014; 94: 385-95.
- Guye M, Bettus G, Bartolomei F, Cozzone PJ. Graph theoretical analysis of structural and functional connectivity MRI in normal and pathological brain networks. *Magma* 2010; 23: 409-21.
- Hardmeier M, Schoonheim MM, Geurts JJG, Hillebrand A, Polman CH, Barkhof F, et al. Cognitive dysfunction in early multiple sclerosis: altered centrality derived from resting-state functional connectivity using magneto-encephalography. *PLoS One* 2012; 7: e42087.
- Hawellek DJ, Hipp JF, Lewis CM, Corbetta M, Engel AK. Increased functional connectivity indicates the severity of cognitive impairment in multiple sclerosis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011; 108: 19066-71.
- He Y, Dagher A, Chen Z, Charil A, Zijdenbos A, Worsley K, et al. Impaired small-world efficiency in structural cortical networks in multiple sclerosis associated with white matter lesion load. *Brain* 2009; 132: 3366-79.
- Hulst HE, Schonheim MM, Roosendaal SD, Popescu V, Schweren LJ, van der Werf YD. Functional adaptive changes within the hippocampal memory system of patients with multiple sclerosis. *Hum Brain Mapp* 2012; 33: 2268-80
- Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983; 33: 1444-52.
- Loitfelder M, Fazekas F, Petrovic K, Fuchs S, Ropele S, Wallner-Blazek M, et al. Reorganization in cognitive networks with progression of multiple sclerosis: insights from fMRI. *Neurology* 2011; 76: 526-33.
- Loitfelder M, Filippi M, Rocca M, Valsasina P, Ropele S, Jehna M, et al. Abnormalities of Resting State Functional Connectivity Are Related to Sustained Attention Deficits in MS. *PLoS ONE* 2012; 7: e42862.
- Louapre C, Perlberg V, Garcia-Lorenzo D, Urbanski M, Benali H, Assouad R, et al. Brain networks disconnection in early multiple sclerosis cognitive deficits: an anatomofunctional study. *Hum Brain Map* 2014; 10.1002/hbm.22505.
- Lowe MJ, Dzemidzic M, Lurito JT, Mathews VP, Phillips MD. Correlations in low-frequency BOLD fluctuations reflect cortico-cortical connections. *Neuroimage* 2000; 12: 582-7.
- Mainero C, Pantano P, Caramia F, Pozzilli C. Brain reorganization during attention and memory tasks in multiple sclerosis: insights from functional MRI studies. *J Neurol Sci* 2006; 245: 93-8.
- Messé A, Caplain S, Péligrini-Issac M, Blanche S, Lévy R, Aghakhani N, et al. Specific and Evolving Resting-State Network Alterations in Post-Concussion Syndrome Following Mild Traumatic Brain Injury. *PLoS ONE* 2013; 8: e65470.

- Meunier D, Ersche KD, Craig KJ, Fornito A, Merlo-Pich E, Fineberg NA, et al. Brain functional connectivity in stimulant drug dependence and obsessive-compulsive disorder. *Neuroimage* 2012; 59: 1461-8.
- Mezzapesa DM, Rocca MA, Rodegher M, Comi G, Filippi M. Functional cortical changes of the sensorimotor network are associated with clinical recovery in multiple sclerosis. *Hum Brain Mapp* 2008; 29: 562-73.
- Minagar A, Barnett MH, Benedict RHB, Pelletier D, Pirko I, Sahraian MA, et al. The thalamus and multiple sclerosis: modern views on pathologic, imaging, and clinical aspects. *Neurology* 2013; 80: 210-9.
- Pantano P, Mainero C, Iannetti GD, Caramia F, Di Legge S, Piattella MC, et al. Contribution of Corticospinal Tract Damage to Cortical Motor Reorganization after a Single Clinical Attack of Multiple Sclerosis. *NeuroImage* 2002; 17: 1837-43.
- Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol* 2011; 69: 292-302.
- Rico A, Zaaoui W, Franques J, Attarian S, Reuter F, Malikova I, et al. Motor cortical reorganization is present after a single attack of multiple sclerosis devoid of cortico-spinal dysfunction. *Magma* 2011; 24: 77-84.
- Rocca MA, Colombo B, Falini A, Ghezzi A, Martinelli V, Scotti G, et al. Cortical adaptation in patients with MS: a cross-sectional functional MRI study of disease phenotypes. *Lancet Neurol* 2005; 4: 618-26.
- Rocca MA, Valsasina P, Absinta M, Riccitelli G, Rodegher ME, Misci P, et al. Default-mode network dysfunction and cognitive impairment in progressive MS. *Neurology* 2010; 74: 1252-9.
- Roosendaal SD, Schoonheim MM, Hulst HE, Sanz-Arigitia EJ, Smith SM, Geurts JJG, et al. Resting state networks change in clinically isolated syndrome. *Brain* 2010; 133t: 1612-21.
- Sanz-Arigitia EJ, Schoonheim MM, Damoiseaux JS, Rombouts SARB, Maris E, Barkhof F, et al. Loss of “Small-World” Networks in Alzheimer’s Disease: Graph Analysis of fMRI Resting-State Functional Connectivity. *PLoS One* 2010; 5: 11.
- Schoonheim MM, Geurts JJG, Barkhof F. The limits of functional reorganization in multiple sclerosis. *Neurology* 2010; 74: 1246-7.
- Schoonheim MM, Geurts JJG, Landi D, Douw L, van der Meer ML, Vrenken H, et al. Functional connectivity changes in multiple sclerosis patients: a graph analytical study of MEG resting state data. *Hum Brain Mapp* 2013; 34: 52-61.
- Shu N, Liu Y, Li K, Duan Y, Wang J, Yu C, et al. Diffusion tensor tractography reveals disrupted topological efficiency in white matter structural networks in multiple sclerosis. *Cereb Cortex* 2011; 21: 2565-77.

- Tona F, Petsas N, Sbardella E, Prosperini L, Carmellini M, Pozzilli C, Pantano P. Multiple sclerosis: altered thalamic resting-state functional connectivity and its effect on cognitive function. *Radiology* 2014; 10.1148/radiol.14131688.
- Tzourio-Mazoyer N, Landeau B, Papathanassiou D, Crivello F, Etard O, Delcroix N, et al. Automated anatomical labeling of activations in SPM using a macroscopic anatomical parcellation of the MNI MRI single-subject brain. *Neuroimage* 2002; 15: 273-89.
- Van Schependom J, Gielen J, Laton J, D'hooghe D, de Keyser J, Nagels G. Graph theoretical analysis indicates cognitive impairment in MS stems from neural disconnection. *Neuroimage* 2014; 4: 403-410
- Zalesky A, Fornito A, Egan GF, Pantelis C, Bullmore ET. The relationship between regional and inter-regional functional connectivity deficits in schizophrenia. *Hum Brain Mapp* 2012; 33: 2535-49.

3.3 Conclusion

Cette première étude longitudinale en IRMf de repos réalisée chez des patients atteints de SEP montre qu'ils présentent avec l'évolution de la maladie une altération dynamique de la topologie fonctionnelle de leurs réseaux cérébraux de repos, corrélée à la progression du handicap physique. Ce travail montre dans un premier temps grâce à la sensibilité de la théorie des graphes que l'augmentation de la connectivité cérébrale basale n'intéresse pas que le stade précoce de la SEP puisqu'elle demeure présente de façon très significative dans le groupe de patients inclus dans cette étude dont la durée moyenne de maladie est d'environ dix ans. Cette étude souligne également, l'importance que jouent les hubs, à l'instar d'autres pathologies cérébrales, dans les phénomènes de plasticité cérébrale de repos chez les patients atteints de SEP. Ce travail met aussi en évidence que ces phénomènes de réorganisation de la connectivité fonctionnelle basale ne sont pas constants tout au long de la maladie et déclinent avec son évolution. Enfin, nous avons montré qu'il existait une corrélation entre l'altération de ces phénomènes de plasticité cérébrale de repos chez les patients et la progression du handicap physique, démontrant ainsi pour la première fois grâce à cette méthodologie longitudinale qu'ils correspondaient donc bien à des mécanismes compensateurs transitoires permettant de limiter l'impact fonctionnel de la maladie. La sensibilité de ces phénomènes de réorganisation cérébrale de repos aux interventions thérapeutiques demeurent néanmoins inconnue et nécessite d'être évaluée par des protocoles spécifiques comme celui présenté dans la dernière partie du travail expérimental qui suit.

CHAPITRE IV: Etude des effets de la rééducation sur la réorganisation cérébrale fonctionnelle de repos chez les patients atteints de SEP.

4.1 Résumé de l'étude

L'objectif de ce quatrième travail expérimental a été d'évaluer l'influence que pouvait avoir la rééducation sur l'organisation cérébrale fonctionnelle et structurale des patients atteints de SEP et les interactions éventuelles avec l'évolution de leur handicap. 14 patients présentant une SEP responsable d'un déficit des membres inférieurs ont ainsi été inclus dans un protocole intensif et standardisé de rééducation physique d'un mois en centre spécialisé. Ils ont bénéficié d'une évaluation clinique, par IRMf de repos et par IRM structurale (Voxel-Based Morphometry) au début, à la fin et 3 mois après le séjour rééducatif. L'analyse par la théorie des graphes a tout d'abord montré à la fin du séjour une augmentation de connectivité fonctionnelle au sein du réseau cérébral par défaut (DMN) et du réseau central exécutif (CEN) des patients, qui était corrélée à l'amélioration de leur performances. Il a aussi été mis en évidence à la sortie de la rééducation une augmentation de la densité corticale au sein du cortex fronto-insulaire inférieur des patients également corrélée à leurs progrès cliniques. 3 mois après la fin de la rééducation, les patients retrouvaient leur niveau de handicap antérieur au séjour. Parallèlement, les modifications structurales mises en évidence à la fin de la rééducation avaient disparu. La réorganisation fonctionnelle de repos observée au sein du DMN et du CEN s'était également atténuée, mais demeurait néanmoins supérieure au niveau précédent la rééducation.

4.2 Etude 4. « Physical rehabilitation is associated with structural and functional brain plasticity in patients with multiple sclerosis »

Article soumis à Multiple Sclerosis Journal

Physical rehabilitation is associated with structural and functional brain plasticity in patients with multiple sclerosis.

Emmanuelle Robinet*, MD ^{1,2}, Anthony Faivre*, MD ^{1,3}, Celia Rousseau, MSc ¹, Arnaud Le Troter, PhD ¹, Wafaa Zaaraoui, PhD ¹, Audrey Rico, MD PhD ^{1,2}, Jeanne Raillard ⁴, Sébastien Tisserand ⁵, Françoise Reuter, PhD ¹, Irina Malikova, MD ^{1,2}, Elisabeth Soulier ¹, Sylviane Confort-Gouny, PhD ¹, Patrick J Cozzone, PhD ¹, Patrick Asquinazi, MD ⁴, Philippe Bardot, MD ^{2,5}, Maxime Guye, MD PhD ¹, Jean Pelletier, MD PhD ^{1,2}, Jean-Philippe Ranjeva, PhD ¹, Sophie Achard, PhD⁶, Bertrand Audoin, MD PhD ^{1,2}

* Both authors contributed equally to the work

¹ Centre de Résonance Magnétique Biologique et Médicale (CRMBM), UMR AMU CNRS 7339, 13005, Marseille, France

² APHM, Hôpital de La Timone, Pôle de Neurosciences cliniques, Service de Neurologie, 13005, Marseille, France

³ Hôpital d'Instruction des Armées Sainte Anne, Service de Neurologie, 83041, Toulon, France

⁴ Clinique Saint Martin, 13011, Marseille, France

⁵ IRF Pomponiana-Olbia, 83400, Hyeres, France

⁶ GIPSA UMR CNRS 5216, Grenoble Campus, F-38402 Saint Martin d'Hères, France

ABSTRACT

Objective: This study aimed to test the hypothesis that clinical improvement following physical rehabilitation is associated with regional structural and functional brain plasticity in disabled patients suffering from multiple sclerosis (MS).

Methods: Fourteen MS patients with a lower limb motor deficit underwent a one-month indoor standardized physical rehabilitation protocol. Clinical examination, resting-state functional MRI (rs-fMRI) and structural MRI were performed at inclusion (M0), just after rehabilitation (M1), and three months after the end of the rehabilitation program (M4). Topology of brain networks were analysed based on graph-theory method applied to rs-fMRI data. Morphological variations in grey matter (GM) were determined using longitudinal Voxel-Based Morphometry method applied to high resolution 3D T1-weighted images.

Results : Graph-theory analysis evidenced after rehabilitation an increase of the local connectivity in the default mode network (DMN) (middle cingulate cortex and right inferior parietal cortex) and the central executive network (CEN) (left middle prefrontal cortex and right superior prefrontal cortex). The amount of connectivity changes depicted in the DMN and the CEN was correlated to the clinical improvement. Structural MRI evidenced a significant increase in GM density in the left fronto-insular cortex immediately after rehabilitation correlating with clinical improvement. After the end of rehabilitation, structural and functional brain reorganization progressively disappeared and clinical performances returned to baseline level.

Conclusion : The study evidences that the transient clinical improvement following physical rehabilitation in disabled MS patients is associated with reversible plasticity mechanisms located in the DMN, the CEN and the fronto-orbital cortex.

INTRODUCTION

Functional MRI (fMRI) has now well demonstrated the existence of brain functional reorganisation in patients suffering from multiple sclerosis (MS) that may limit the clinical expression of brain injury [1-3]. Using motor task, various patterns of brain reorganization have been depicted according to the clinical phenotype. In a large cross-sectional study including all the phenotypes of MS, Rocca and colleagues demonstrated that there is a hierarchy in the adaptive response of the cerebral cortex. Patients at an early stage of the disease showed higher activation in areas selectively devoted to performance of the motor task (the contralateral primary sensorimotor cortex task)[3]. With disease progression, higher activations were extended to the bilateral sensorimotor cortices. Finally, patients at the advanced stage of the disease recruited cortical regions usually involved in complex motor or cognitive task. Up to now, the factors improving these physiopathological processes are largely unknown although one may hypothesized that motor training during rehabilitation program stimulates brain plasticity.

In healthy subjects, MRI studies have already demonstrated that training induces functional and structural brain changes (for a review see [4]). Cross sectional studies using fMRI in subjects with various training levels (e.g. musicians versus non-musicians) showed different regional brain functional architectures [5-7]. Longitudinal studies have provided stronger evidence for the existence of experience-driven brain plasticity in healthy human adults, demonstrating that motor learning significantly impacts the functional organization of brain networks [8-10]. In parallel, structural MRI studies have reported that training may also alter the structure of the human brain. Using a morphometric approach, Maguire et al evidenced in licensed London taxi drivers that the volume of the hippocampi correlated with the amount of time spent as a taxi driver [11]. In line with this first report, several cross-sectional MRI studies performed in musicians have shown regional variation of grey matter (GM) density compared to non-musicians suggesting that practice of music directly alters the structure of the brain [12-13]. More recently, longitudinal MRI studies performed in healthy controls have confirmed these preliminary results by demonstrating the dynamical changes of GM density following the acquisition of new skills. [14-17]. Dragansky et al showed in a group of healthy

controls that juggle learning induced brain structural plasticity directly related to the improvement of juggling capacity [14].

In the present study, we sought to demonstrate that training-induced brain plasticity is present in MS patients. Using both graph theory applied to resting-state functional MRI and structural MRI, we assessed the dynamical alteration of the morpho-functional brain network architecture induced by a standardized indoor rehabilitation procedure.

MATERIALS AND METHODS

Subjects

Fourteen adult patients with MS, either relapsing-remitting, secondary progressive or primary progressive according to McDonalds' criteria revised in 2010 [18] were included in the present study. These patients were recruited at the Department of Neurology (Timone University Hospital, Marseille, France) based on the following criteria: definite MS, [18] age between 18 and 60 years, no relapse during the last 6 months, no modification of disease modifying drug for at least 6 months and a stable EDSS score for at least 6 months before inclusion. In order to standardize the rehabilitation program, only right-handed patients with a stable motor deficit in at least one lower limb and an Expanded Disability Status Scale (EDSS) [19] below 6 were enrolled. They all gave their informed consent to participating in this study approved by the local Ethics Committee.

Study Design

Clinical assessment (Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) [20-21] and structural MRI were performed in patients at three time points: just before rehabilitation (M0), just after the one-month rehabilitation program (M1) and three months after the end of the rehabilitation program (M4) (figure 1).

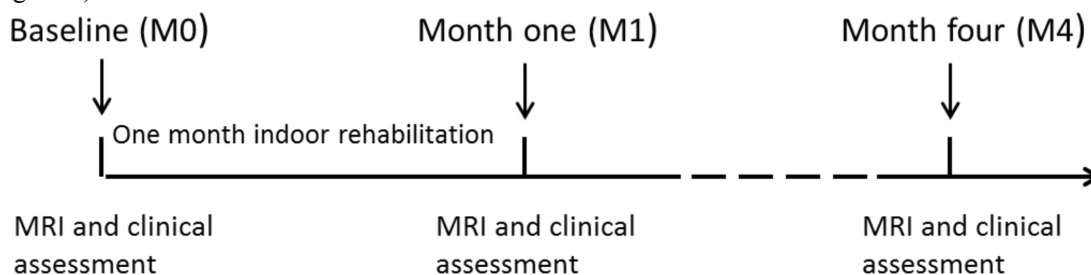


Figure 1: Study design

Clinical assessment

All clinical assessments have been performed by the same experienced neurologist (E.R.). Laterality was assessed using the Edinburgh handedness inventory [22]. The level of disability was rated using EDSS [19] and MSFC [20-21] which is a three-part composite score of quantitative measures of ambulation (timed 8-meters walk), upper extremity function (9-Hole Peg Test (NHPT) with left and right hand) and cognitive function (Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT-3)). Z-scores were computed for each test and then averaged to yield the MSFC score for each patient relative to normative data obtained from performances of 50 healthy subjects recorded in our laboratory.

Rehabilitation protocol

All patients underwent a standardized rehabilitation protocol in a specialized center. The physical training program included: 1) a short balneotherapy session in cold water at the beginning of the day, aiming to decrease the body temperature of approximately one degree Celsius to prevent from the adverse effects of heat [23] 2); specific muscle strengthening exercises, especially on the flexors of the leg (ilio-tibial muscles to fight against the genu recurvatum and psoas); 3) exercises to improve static and dynamic balance including exercises on a stabilometric platform; 4) gait training including walk on an irregular ground and on a treadmill; 5) slow muscular stretching to fight against spasticity and to maintain the mobility of joints and 6) aerobic exercise training. The rehabilitation program was structured to respect fatigue and included active task, passive task and recovery time.

MRI protocol

MRI exams were performed on the same 3 Tesla Verio Siemens system (Erlangen, Germany) using a thirty-two-channel phased-array ¹H head coil.

Resting-state functional MRI (rs-fMRI)

Resting-state functional MRI acquisition

We acquired 250 brain volumes with a gradient echo planar imaging (EPI) pulse sequence (TR = 3600ms, TE = 28ms, flip angle = 90°, 50 axial slices each 2.5 mm thick, mode interleaved, in-plane resolution 2.5x2.5 mm, 122x122 matrix). During the data acquisition, participants were asked to close their eyes and not to focus their attention, in order to be in resting-state (or “no-task” condition).

Resting-state functional MRI data pre-processing and parcellation of the brain

FSL and SPM8 softwares were used to pre-process rs-fMRI data. Rs-fMRI volumes were first corrected for slice timing, and spatially realigned (SPM8). T1-anatomical images of each subject was coregistered using the FLIRT procedure (affine transformation) of FSL with the T1-images associated with the AAL atlas which divides each cerebral hemisphere into 55 regions of interest [24] Each transformation matrix was inverted and applied to the AAL atlas in order to fit the T1-weighted images of each subject. Structural T1-weighted images were coregistered with rs-fMRI images using SPM8 and the transformation was also applied to the corresponding coregistered AAL atlas.

Each of the 110 AAL regions was used as a mask to parcel the brain, and for each volume, the signal average value of each region was extracted to obtain time series.

In order to minimize the effect of motion and physiological artifacts, signals from cerebro-spinal-fluid and white matter were regressed from the time series and the residuals were used for the subsequent analyses.

Wavelet correlation analysis and construction of functional networks

Each residual mean regional time series was decomposed using the maximal overlap discrete wavelet transform (MODWT). The first six scales of the MODWT represent frequency intervals ranging from [0.23 Hz-0.45 Hz] (scale 1), [0.11 Hz-0.23 Hz] (scale 2), [0.06 Hz-0.11 Hz] (scale 3), [0.03 Hz-0.06 Hz] (scale 4), [0.01 Hz-0.03 Hz] (scale 5) to [0.007 Hz-0.01 Hz] (scale 6). We selected an intermediate band-frequency of [0.6-0.11 Hz] (scale 3) for subsequent calculation of correlation matrices. This choice was motivated by the fact that -BOLD low band frequencies oscillations (<0.12Hz) [25-26] may underlie preferentially neural oscillations, and that the human brain exhibits small world properties at these low frequencies [0.01-0.11Hz] [27].

Pair-wise correlations were performed between wavelet coefficients of each AAL region to define the correlation matrix for each subject. It led to a square 110x110 correlation matrix for each participant. To create an adjacency matrix having the same number of edges among participants, we defined an adaptative threshold allowing to keeping 600 edges. This choice was based on priors relative to the

known sparsity of anatomical connections in the human nervous systems [27]. The graph of 110 nodes with 600 edges corresponded to approximately 10% of the maximal possible connections.

Graph analysis

Graph theoretical method applied to resting-state functional MRI data was used to explore the brain network topology and its variation in response to the rehabilitation procedure. *Brainwaver* toolbox (<http://cran.r-project.org/src/contrib/Archive/brainwaver>) was used to calculate the measures of connectivity. Several measures of connectivity can be estimated for each node of the network. Nodal and local efficiencies have been demonstrated to be well-adapted metrics to estimate the performance of small-world brain functional networks [28]

Nodal efficiency is inversely correlated to the minimum path length L_{ij} between nodes i and j , and represent the density of long-distance connections :

$$E_{nodal}(i) = \frac{1}{(N-1)} \sum_{j \in G} \frac{1}{L_{i,j}}$$

Local efficiency (E_{loc}) shows the information transfer in the immediate neighborhood of each node, and is linked to the clustering coefficient:

$$E_{local} = \frac{1}{N_{Gk}(N_{Gk}-1)} \sum_{j,i \in Gk} \frac{1}{L_{i,j}}$$

where N_{Gk} is the number of nodes in the subgraph .

We also determined the degree k of each cerebral region, which is simply the number of edges of a node.

Structural MRI

Structural MRI data acquisition

The MRI protocol included localizer imaging, transverse fast spin-echo proton density-weighted and T₂-weighted sequences (8000/11/90ms [TR/TE1/TE2], 45 contiguous slices, 3mm section thickness, FOV=256mm, matrix=256x256, 1mm x 1mm x 3mm resolution), sagittal 3D-T₁-weighted gradient echo MPRAGE sequence (2300/3/900ms [TR/TE/TI], 160 contiguous slices, 1mm section thickness,

FOV=256mm, matrix=256x256, 1mm x 1mm x 1mm resolution) and a T₁-weighted spin-echo sequence (500/8,4ms [TR/TE], 45 contiguous slices, 3mm section thickness, FOV: 256mm, matrix 256x256, 1mmx1mmx3mm resolution) acquired before and 5 minutes after Gadolinium injection (0.1mM/kg).

Structural MRI data processing

Pre-processing of the volumetric T₁-weighted images was performed using SPM8 software (Wellcome Trust Centre for NeuroImaging, London). Normalization and segmentation were performed using the procedure for longitudinal studies of the VBM8 Toolbox.

In MS patients, GM segmentation procedure can be biased by tissue misclassification as focal white matter demyelinating lesions have similar signal to normal GM. To prevent this pitfall, T₁ hypointense lesions were first delineated onto 3D-T₁ MPRAGE sequence by the same experienced physician (ER) using a semi-automatic method (interactive thresholding technique written on the interactive data language (IDL) platform; Research System, Inc.) to obtain the T₁-lesion mask. Manual check and correction of the mask were performed to ensure that no residual T₁ hypointense lesions were leaking on the GM.

The deformation field obtained during the normalisation step was applied to the T₁ hypointense lesions mask. After segmentation of the normalized 3D-T₁-MPRAGE images, the normalized T₁-hypointense lesions mask was subtracted from the normalized GM density map. To prevent any bias due to small differences in the T₁ hypointense lesions delineating step between the three time points, we created for each subject a single union mask of T₁ hypointense lesions by summing the normalized masks of each session. This union mask was subtracted from the normalized GM compartment. Finally, normalized lesion-cleared GM maps were smoothed with a Gaussian full width at half maximum kernel of 8 mm.

Statistical analysis

Clinical data

Distribution of the MSFC values of patients was not normal at baseline (Shapiro-Wilk test, $p > 0.1$). In order to evaluate the variations of the functional scores (MSFC) across the three time points, nonparametric Wilcoxon Rank test was performed (corrected for 3 comparisons, $p_{corr} < 0.016$).

Graph theory derived parameters

Variation of connectivity measures (Enod, Eloc and K) of each region of the AAL atlas across the three time points (M0, M1 and M4) were evaluated using the nonparametric Wilcoxon Rank test (corrected for 3 comparisons, $p_{corr} < 0.016$).

VBM parameters

Variations in GM density across the three time points were depicted by performing repeated measured ANOVA using SPM8 software ($p < 0.005$, $k=10$, FDR corrected $p < 0.05$ at the cluster level). Mean value from significant clusters were extracted using the MARSBAR toolbox (SPM8) for subsequent correlation analyses.

Relationships between clinical, graph theory and morphological parameters

Finally, for each region exhibiting significant changes during rehabilitation, we tested the potential correlation between the values of each parameter (Enod, Eloc, k) in these regions with the GM density changes and with the clinical changes (Spearman Rank correlation tests, corrected for 3 comparisons).

RESULTS

Clinical results

Demographic, clinical and conventional MRI data are summarized in Table 1.

MSFC first increased from M0 (-3.09 ± 0.51 (mean \pm SD)) to M1 (-2.38 ± 0.41) ($p=0.001^*$; Wilcoxon Rank test) and secondly decreased from M1 to M4 (-3.16 ± 0.52) ($p=0.0009^*$; Wilcoxon Rank test) (Figure 4). No significant differences between MSFC at M0 and at M4 ($p=0.450$) were found

	Gender (F/M)	Age (years) (mean; standard deviation)	Baseline EDSS: Median (range)	Time since the clinical onset (years): Mean (range)	Baseline T2 lesion load (cm ³) (mean; standard deviation)	MS type		
						RR	SP	PP
Patients n=14	9/5	45; 7	5.5 (3-6)	11 (2-28)	9.1; 7.6	7	5	2

Legend: F=Female; M=Male; EDSS=Expanded Disability Status Scale; RR: Relapsing-Remitting; SP: Secondary Progressive; PP: Primary Progressive

Table 1: Demographic and clinical characteristics of patients.

Evolution of the connectivity characteristics of each AAL regions

Significant increase of the degree (k) has been depicted between M0 and M1 (Figure 2A, 4) in the left middle frontal gyrus ($p=0.008^*$), and trends of k increases inside the left inferior fronto-orbital cortex ($p=0.027$), the anterior cingulate cortex ($p=0.041$) and the precuneus ($p=0.033$). In these regions k values decreased between M1 and M4 without reaching significance.

Significant increases of local efficiency (Eloc) were depicted between M0 and M1 (Figure 2B, 4D) in the right superior frontal gyrus ($p=0.012^*$), the right inferior parietal gyrus ($p=0.002^*$), and the left middle cingulum ($p=0.010^*$) and only trends in the right superior parietal gyrus ($p=0.039$) and the left inferior parietal gyrus ($p=0.047$). In all these regions, Eloc values decreased between M1 and M4 without reaching significance.

No significant variations of the nodal efficiency were observed for each region during the entire study period (M0, M1, and M4).

Structural changes (Figure 3, 4)

Voxelwise repeated measure ANOVA revealed significant variations in GM density in only one region, namely the left inferior fronto-orbital cortex (Talairach coordinates (-24; 27;-16)) with a significant increase observed between M0 and M1 (Figure 3, 4) ($p<0.005$, FDR corrected $p<0.05$ at the cluster level). No brain region showed a reduction of GM density.

Correlation between, resting-state networks connectivity alteration, GM changes and clinical evolution during rehabilitation

Increase in the degree (k) of the precuneus was positively correlated with clinical improvement assessed by MSFC (Rho=0.55, $p=0.013^*$, Spearman rank test).

Increases in local efficiency (Eloc) in the right inferior parietal cortex was positively correlated with clinical improvement assessed by MSFC (Rho=0.55, $p=0.008^*$ Spearman rank test). Changes in GM density between M0 and M1 were positively correlated with changes of the MSFC between M0 and M1 (Rho=0.70, $p=0.010^*$; Spearman rank test) reflecting that the higher the increase in GM density inside the left inferior fronto-orbital cortex, the higher clinical improvement occurring during rehabilitation.

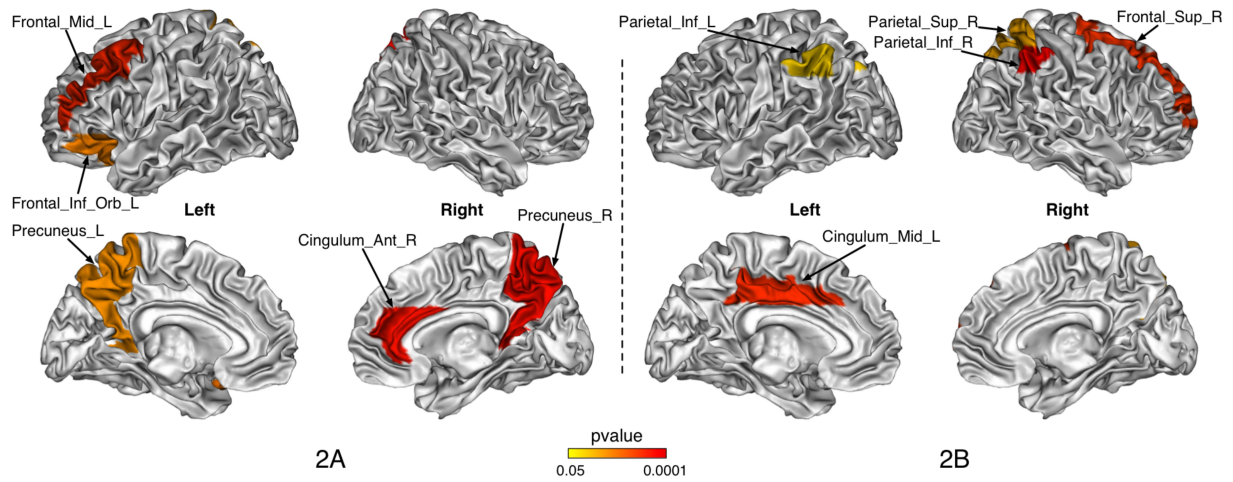


Figure 2. Regions of AAL Atlas exhibiting increase in degree (k) (2A) and local efficiency (Eloc) (2B) following physical rehabilitation

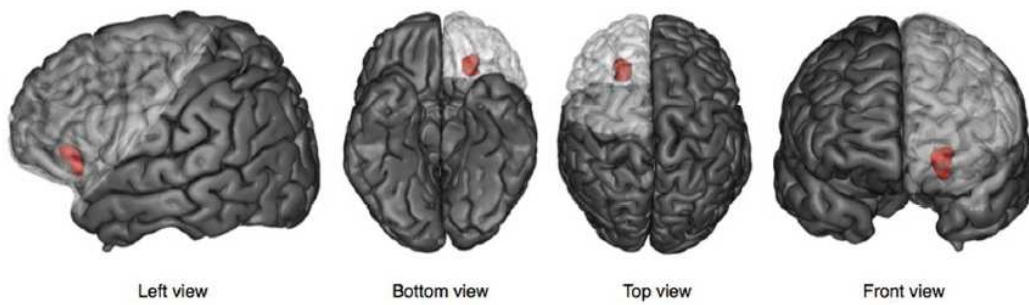


Figure 3. Location of significant increase in GM density after physical rehabilitation. (repeated measure ANOVA $p < 0.005$, FDR corrected $p < 0.05$ at the cluster level)

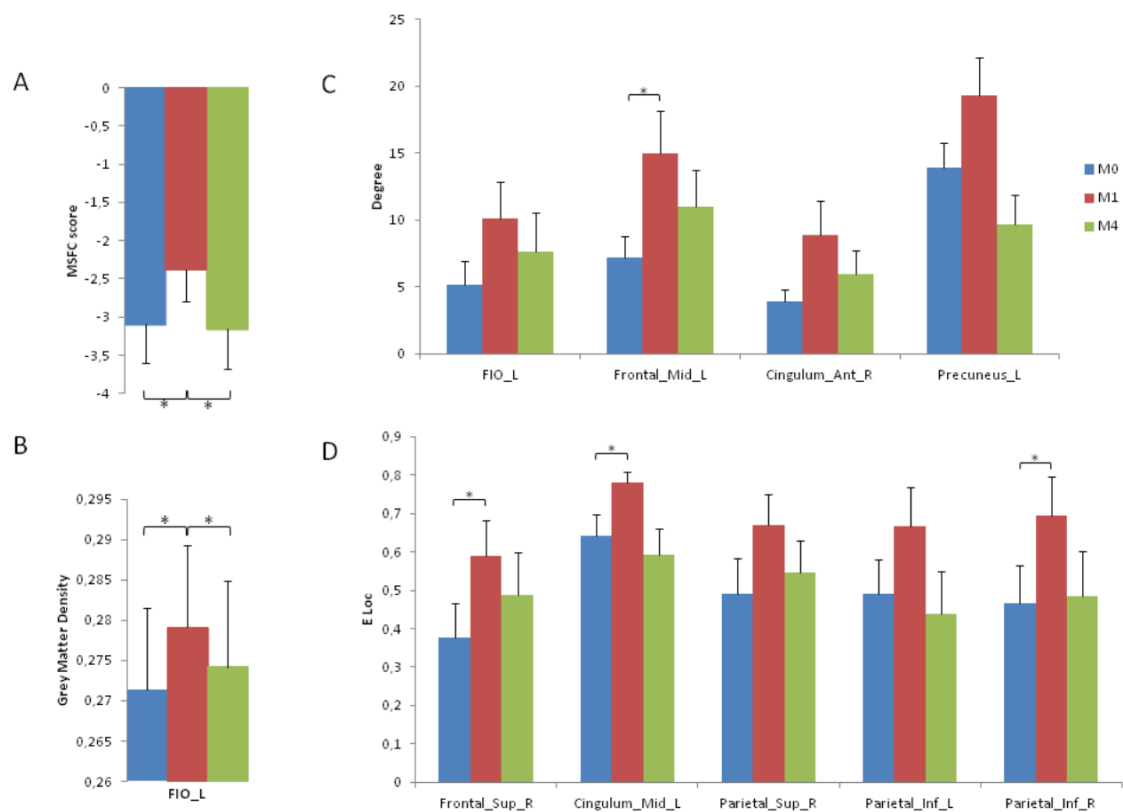


Figure 4. A) Evolution of the MSFC score, B) GM density in the left inferior fronto-orbital cortex, C) degree (k) and D) local efficiency (Eloc) in the left inferior fronto-orbital cortex, DMN and CEN before rehabilitation (M0), immediately after rehabilitation (M1) and three months after rehabilitation (M4) (* Wilcoxon test corrected for 3 comparisons, $p_{corr} < 0.016$).

DISCUSSION

The present longitudinal study evidences that the transient positive clinical outcome following a one-month period of indoor physical rehabilitation is associated in MS patients with transient functional and structural brain plasticity.

Using graph theory approach, we found significant connectivity changes in the default mode network (DMN) (middle cingulate cortex and inferior parietal cortex) and the central executive network (middle prefrontal cortex and superior prefrontal cortex). In these regions no significant changes in nodal efficiency reflecting the density of long-distance connections have been depicted. It suggests that functional brain plasticity following rehabilitation is mainly underlied by short distance connections changes.

The existence of functional reorganization in the DMN after training has been previously demonstrated by Filippi and colleagues in patients with MS after a cognitive rehabilitation program [29]. Using resting-state fMRI, the authors evidenced that the level of synchronization of several regions included in the DMN enhanced after cognitive training. In the present study, training-induced functional changes into the DMN may be clinically relevant as suggested by the association found between changes of connectivity in the DMN and clinical improvement following rehabilitation. However, the mechanisms underlying the clinical counterpart of DMN reorganization are unknown. Previous fMRI studies performed in healthy controls have evidenced that greater suppression of the DMN is associated with better performance on attention-demanding tasks [30-31]. DMN may be particularly solicited by patients performing rehabilitation which requires a high level of attention to achieve complex motor or cognitive exercises despite functional impairment.

Functional reorganization into the central executive network has been demonstrated previously in various cross-sectional fMRI studies performed in MS patients using cognitive paradigm [2, 32, 33]. Patients showed higher recruitment of the executive system during cognitive tasks compared to controls. This reorganization processes have been interpreted as compensatory mechanisms. During rehabilitation, the central executive network may be particularly recruited to develop new strategies to achieve complex motor task despite functional impairment.

We conducted a VBM analysis to detect potential changes in grey matter density associated with rehabilitation. The choice of a whole-brain approach over a region of interest (ROI) analysis was motivated by the lack of studies exploring which brain region might be elicited by neurorehabilitation in MS patients. Structural MRI demonstrated selective increase GM volume in the left fronto-orbital cortex following rehabilitation directly correlated to the amount of clinical improvement. The posterior part of the inferior fronto-orbital cortex (the fronto-insular cortex) is part of the salience network, involved in switching between the central executive network and the DMN [34]. This functional property seems to be related to the existence in these regions of large bipolar neurons in layers III and V, the Von Economo's neurons [34]. The existence of plasticity mechanisms following rehabilitation in these regions suggests that intensive physical rehabilitation may particularly stimulate

the ability to switch between the DMN and the central executive network. The left fronto-orbital cortex is also thought to be a critical neural substrate for the exploration of alternative behavioural options during execution of a prevailing behavioural plan [35]. A number of functional neuroimaging [42, 43] and single-unit recording studies [44, 45] have found anticipatory activity in the left fronto-orbital cortex corresponding to motivational features (e.g, magnitude and valence) of the expected outcome. Accordingly, the left fronto-orbital cortex is involved in the choice of the optimal behavioural strategy to reach the most rewarding outcome. This cognitive function may be particularly solicited by patients performing physical rehabilitation which requires the active search of the optimal strategy to achieve complex motor exercises despite functional impairment.

To the best of our knowledge, only one study has evidenced the existence of training related brain structural plasticity in patients suffering from a central nervous system disorder [46-47] Gauthier et al showed that constraint-induced movement therapy during ten consecutive weekdays in chronic stroke patients was associated with improvement in use of the more affected arm and widespread increases in GM density in the bilateral sensory and motor areas [46]. Burciu et al. evidenced that postural training induces grey matter increases in the dorsal premotor cortex, ie in the nonaffected neocortical regions of the cerebellar cortical loop [47].

Currently, the mechanisms underlying the dynamic brain structural changes in response to increased environmental demands are unclear. In healthy subjects, it has been proposed that structural plasticity involved several mechanisms like processes occurring at the synapse level but also rapid intracortical remodelling of dendritic spine and axonal terminals, glial hypertrophy and synaptogenesis [4, 48, 49]. Indeed, variations in neuronal, glial or synaptic density may modify the proportion of cellular versus extracellular volume within a voxel. Such variations could therefore be detectable by voxel-based morphometry, which relies on image intensity in T1-weighted images (see [50] for review). Using high resolution MRI, one study by Lerch et al. on grey matter plasticity in mice trained on different version of a maze showed that animals trained on spatial version had grey matter volume expansion in the hippocampus whereas mice trained on the cued version had growth in the striatum. The structural modification correlated with GAP-43 staining, an immunomarker of neuronal process remodelling

and not with marker of neurogenesis, neuron number nor astrocytes number. However, it is not clear how VBM applied to volumetric or diffusion tensor images (DTI) may depict such microscopic structural changes. In a recent report, Blumenfeld-Katzir et al. performed histological analysis in mice to determine the cellular basis of structural brain plasticity that was induced by a spatial navigation task and assessed in vivo by DTI [39]. Histological examinations showed significant increase in staining intensity only for cellular markers of synapses and astrocytes number. This study suggests that MRI volume changes may reflect remodelling of neuronal processes [51]. In another report, Blumenfeld-Katzir et al. performed histological analysis in mice to determine the cellular basis of structural brain plasticity that was induced by a spatial navigation task and assessed in vivo by DTI [52]. Histological examinations showed significant increase in staining intensity only for cellular markers of synapses and astrocytes. Moreover, an increase in both the volume and the perimeter of the astrocytes was observed. The authors concluded that such cellular changes may underlie the structural plasticity observed in MRI studies.

As previously demonstrated in healthy controls, [14] our study evidenced that training-induced structural GM plasticity decreased to reach baseline level 3 months after the end of rehabilitation, paralleling the decrease of functional scores. These findings argue for the existence of rapid but transient structural GM plasticity mechanisms located in the frontoinsula cortex associated with a period of indoor rehabilitation in MS. Similarly, during the three-month period after rehabilitation, functional reorganization processes decreased without reaching the baseline level at three months suggesting that structural plasticity disappears faster than functional plasticity after the end of training.

CONCLUSION

The present study evidences that the transient clinical improvement following physical rehabilitation in disabled MS patients is associated with reversible plasticity mechanisms located in the DMN, the central executive network and the neuronal system involved in switching between these two neural networks. A better understanding of the mechanisms underlying plasticity in patients suffering from

neurological diseases may improve the rehabilitation protocols and may contribute to develop new drug designed to stimulate these physiological processes.

REFERENCES

- [1] Valsasina P, Rocca MA, Absinta M, et al. A multicentre study of motor functional connectivity changes in patients with multiple sclerosis. *Eur J Neurosci.* 2001;33:1256-63.
- [2] Audoin B, Ibarrola D, Ranjeva JP, et al. Compensatory cortical activation observed by fMRI during a cognitive task at the earliest stage of MS. *Hum Brain Mapp.* 2003;20:51-8.
- [3] Rocca MA, Colombo B, Falini A, et al. Cortical adaptation in patients with MS: a crosssectional functional MRI study of disease phenotypes. *Lancet Neurol.* 2005;4:618-26.
- [4] Draganski B, May A. Training-induced structural changes in the adult human brain. *Behav Brain Res.* 2008;192:137-42.
- [5] Krings T, Topper R, Foltys H, Erberich S, Sparing R, Willmes K, Thron A. Cortical activation patterns during complex motor tasks in piano players and control subjects. A functional magnetic resonance imaging study. *Neurosci Lett.* 2000;278:189-93.
- [6] Lotze M, Scheler G, Tan HR, Braun C, Birbaumer N. The musician's brain: functional imaging of amateurs and professionals during performance and imagery. *Neuroimage.* 2003;20:1817-29.
- [7] Meister I, Krings T, Foltys H, Boroojerdi B, Muller M, Topper R, Thron A. Effects of long-term practice and task complexity in musicians and nonmusicians performing simple and complex motor tasks: implications for cortical motor organization. *Hum Brain Mapp.* 2005;25:345-52.
- [8] Karni A, Meyer G, Jezzard P, Adams MM, Turner R, Ungerleider LG. Functional MRI evidence for adult motor cortex plasticity during motor skill learning. *Nature.* 1995;377:157-
- [9] Hamzei F, Glauche V, Schwarzwald R, May A. Dynamic gray matter changes within cortex and striatum after short motor skill training are associated with their increased functional interaction. *Neuroimage.* 2011;59:3364-72.
- [10] Taubert M, Draganski B, Anwander A, Muller K, Horstmann A, Villringer A, Ragert P. Dynamic properties of human brain structure: learning-related changes in cortical areas and associated fiber connections. *J Neurosci.* 2011;30:11670-7.
- [11] Maguire EA, Gadian DG, Johnsrude IS, Good CD, Ashburner J, Frackowiak RS, Frith CD. Navigation-related structural change in the hippocampi of taxi drivers. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2000;97:4398-403.
- [12] Gaser C, Schlaug G. Brain structures differ between musicians and non-musicians. *J Neurosci.* 2003;23:9240-5.
- [13] Bermudez P, Zatorre RJ. Differences in gray matter between musicians and nonmusicians. *Ann N Y Acad Sci.* 2005;1060:395-9.
- [14] Draganski B, Gaser C, Busch V, Schuierer G, Bogdahn U, May A. Neuroplasticity: changes in grey matter induced by training. *Nature.* 2004 Jan 22;427(6972):311-2.
- [15] Boyke J, Driemeyer J, Gaser C, Buchel C, May A. Training-induced brain structure changes in the elderly. *J Neurosci.* 2008 Jul 9;28(28):7031-5.
- [16] Driemeyer J, Boyke J, Gaser C, Buchel C, May A. Changes in gray matter induced by learning--revisited. *PLoS One.* 2008;3(7):e2669.

- [17] Taubert M, Lohmann G, Margulies DS, Villringer A, Ragert P. Long-term effects of motor training on resting-state networks and underlying brain structure. *Neuroimage*. 2011 Aug 15;57(4):1492-8.
- [18] Polman CH, Reingold SC, Banwell B, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol*. 2011;69:292-302.
- [19] Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*. 1983;33:1444-52.
- [20] Cutter GR, Baier ML, Rudick RA, et al. Development of a multiple sclerosis functional composite as a clinical trial outcome measure. *Brain*. 1999;122:871-82.
- [21] Fischer JS, Rudick RA, Cutter GR, Reingold SC. The Multiple Sclerosis Functional Composite Measure (MSFC): an integrated approach to MS clinical outcome assessment. National MS Society Clinical Outcomes Assessment Task Force. *Mult Scler*. 1999;5:244-50.
- [22] Oldfield RC. The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*. 1971;9:97-113.
- [23] White AT, Wilson TE, Davis SL, Petajan JH. Effect of precooling on physical performance in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2000;6:176-80.
- [24] Tzourio-Mazoyer N, Landeau B, Papathanassiou D, et al. Automated anatomical labeling of activations in SPM using a macroscopic anatomical parcellation of the MNI MRI single-subject brain. *Neuroimage*. 2002;15:273-89.
- [25] Biswal B, Yetkin FZ, Haughton VM, Hyde JS. Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI. *Magn Reson Med*. 1995;34:537-41.
- [26] Cordes D, Haughton VM, Arfanakis K, et al. Mapping functionally related regions of brain with functional connectivity MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2000;21:1636-44.
- [27] Achard S, Salvador R, Whitcher B, Suckling J, Bullmore E. A resilient, low-frequency, small-world human brain functional network with highly connected association cortical hubs. *J Neurosci*. 2006;26:63-72.
- [28] Guye M, Bettus G, Bartolomei F, Cozzone PJ. Graph theoretical analysis of structural and functional connectivity MRI in normal and pathological brain networks. *MAGMA*. 2010;23:409-21.
- [29] Filippi M, Riccitelli G, Mattioli F, et al. Multiple sclerosis: effects of cognitive rehabilitation on structural and functional MR imaging measures--an explorative study. *Radiology*. 2012;262:932-40.
- [30] Kelly AM, Uddin LQ, Biswal BB, Castellanos FX, Milham MP. Competition between functional brain networks mediates behavioral variability. *Neuroimage*. 2008;39:527-37.
- [31] Weissman DH, Roberts KC, Visscher KM, Woldorff MG. The neural bases of momentary lapses in attention. *Nat Neurosci*. 2006;9:971-8.
- [32] Mainiero C, Caramia F, Pozzilli C, et al. fMRI evidence of brain reorganization during attention and memory tasks in multiple sclerosis. *Neuroimage*. 2004;21:858-67.
- [33] Staffen W, Mair A, Zauner H, et al. Cognitive function and fMRI in patients with multiple sclerosis: evidence for compensatory cortical activation during an attention task. *Brain*. 2002;125:1275-82.

- [34] Sridharan D, Levitin DJ, Menon V. A critical role for the right fronto-insular cortex in switching between central-executive and default-mode networks. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105:12569-74.
- [35] Koechlin E, Hyafil A. Anterior prefrontal function and the limits of human decisionmaking. *Science*. 2007;318:594-8.
- [36] Hollerman JR, Tremblay L, Schultz W. Involvement of basal ganglia and orbitofrontal cortex in goal-directed behavior. *Prog Brain Res*. 2000;126:193-215
- [37] Holland PC, Gallagher M. Amygdala-frontal interactions and reward expectancy. *Curr Opin Neurobiol*. 2004;14:148-55.
- [38] Rolls ET. The functions of the orbitofrontal cortex. *Brain Cogn*. 2004;55:11-29
- [39] O'Doherty JP. Reward representations and reward-related learning in the human brain: insights from neuroimaging. *Curr Opin Neurobiol*. 2004;14:769-76.
- [40] Schoenbaum G, Roesch M. Orbitofrontal cortex, associative learning, and expectancies. *Neuron*. 2005;47:633-6.
- [41] Roberts AC. Primate orbitofrontal cortex and adaptive behaviour. *Trends Cogn Sci*. 2006;10:83-90.
- [42] O'Doherty J, Rolls ET, Francis S, et al. Sensory-specific satiety-related olfactory activation of the human orbitofrontal cortex. *Neuroreport*. 2000;11:893-7.
- [43] Gottfried JA, O'Doherty J, Dolan RJ. Encoding predictive reward value in human amygdala and orbitofrontal cortex. *Science*. 2003;301:1104-7.
- [44] Critchley HD, Rolls ET. Olfactory neuronal responses in the primate orbitofrontal cortex: analysis in an olfactory discrimination task. *J Neurophysiol*. 1996;75:1659-72.
- [45] Tremblay L, Schultz W. Relative reward preference in primate orbitofrontal cortex. *Nature*. 1999;398:704-8.
- [46] Gauthier LV, Taub E, Perkins C, Ortmann M, Mark VW, Uswatte G. Remodeling the brain: plastic structural brain changes produced by different motor therapies after stroke. *Stroke*. 2008;39:1520-5.
- [47] Burciu RG, Fritsche N, Granert O, et al. Brain changes associated with postural training in patients with cerebellar degeneration: a voxel-based morphometry study. *J Neurosci*. 2013;33:4594-604.
- [48] Anderson BJ, Li X, Alcantara AA, Isaacs KR, Black JE, Greenough WT. Glial hypertrophy is associated with synaptogenesis following motor-skill learning, but not with angiogenesis following exercise. *Glia*. 1994;11:73-80.
- [49] May A, Gaser C. Magnetic resonance-based morphometry: a window into structural plasticity of the brain. *Curr Opin Neurol*. 2006;19:407-11.
- [50] Zatorre RJ, Fields RD, Johansen-Berg H. Plasticity in gray and white: neuroimaging changes in brain structure during learning. *Nat Neurosci*. 2012;15:528-36.
- [51] Lerch JP, Yiu AP, Martinez-Canabal A, et al. Maze training in mice induces MRIdetectable brain shape changes specific to the type of learning. *Neuroimage*. 2011;54:2086-95.
- [52] Blumenfeld-Katzir T, Pasternak O, Dagan M, Assaf Y. Diffusion MRI of structural brain plasticity induced by a learning and memory task. *PLoS One*. 2011;6:e20678.

4.3 Conclusion

Cette étude met pour la première fois en évidence que l'amélioration transitoire du handicap observée chez les patients atteints de SEP à l'issue d'un séjour en rééducation est associée à des phénomènes également transitoires de plasticité cérébrale fonctionnelle et structurale.

Ce travail montre tout d'abord que les processus de réorganisation fonctionnelle des réseaux cérébraux de repos des patients atteints de SEP que nous nous sommes attachés à décrire depuis le début de ce travail, semblent pouvoir être influencés par les protocoles rééducatifs. Cette plasticité fonctionnelle est dans cette étude observée au sein du réseau cérébral par défaut et du réseau central exécutif qui sont particulièrement impliqués dans la planification et la réalisation des tâches motrices complexes. Elle correspond vraisemblablement à un processus compensatoire comme le suggère ici l'existence d'une corrélation statistique entre le niveau de réorganisation fonctionnelle du DMN et du CEN et l'amélioration des performances des patients observée pendant la rééducation. Cette hypothèse est renforcée par la mise en évidence de façon synchrone d'un processus de plasticité structurale également corrélée à l'évolution du handicap en regard du cortex fronto-insulaire inférieur gauche, qui joue un rôle clé dans la commutation entre le DMN et le CEN au sein desquels nous avons identifié des modifications de connectivité fonctionnelle. La présence de neurones bipolaires géants de von Economo dans le cortex fronto-insulaire gauche pourrait expliquer cette capacité de remodelage structurale.

Enfin, cette étude montre que les phénomènes de plasticité corticale fonctionnelle et structurale associés à la rééducation chez les patients atteints de SEP sont transitoires et déclinent rapidement au décours immédiat de l'arrêt du protocole rééducatif, avec une cinétique qui semble plus marquée au niveau fonctionnel que structural. Une meilleure compréhension des mécanismes sous-jacents au déclenchement et au maintien de ces phénomènes de plasticité cérébrale est désormais indispensable aux développements futurs de traitements actifs sur la progression du handicap chez les patients atteints de SEP.

SYNTHÈSE, CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES

Ce travail expérimental a permis grâce à ces quatre protocoles successifs utilisant l'IRMf de repos d'apporter un éclairage nouveau sur les phénomènes de plasticité cérébrale observés chez les patients atteints de SEP, en caractérisant la réorganisation fonctionnelle des réseaux cérébraux de repos et ses liens complexes avec le handicap des patients et leur évolution. Cette thèse met également en évidence l'intérêt et les limites de l'application de l'IRMf de repos aux patients souffrant de SEP et dessine plusieurs nouveaux axes de recherche appliqués à cette pathologie et utilisant cette technique prometteuse.

Caractérisation des processus de réorganisation fonctionnelle des réseaux cérébraux de repos des patients atteints de SEP

Les deux premières études réalisées chez des patients au stade précoce de la maladie confirment les travaux antérieurs réalisés en IRMf de tâche en démontrant l'existence d'une plasticité fonctionnelle cérébrale **précoce** dès les premiers stades de la maladie (Pantano et al., 2002 ; Rico et al., 2011). Cette réorganisation fonctionnelle basale apparaît comme un processus **diffus** impliquant la plupart des réseaux neuronaux cardinaux dès le début de la maladie et n'est pas cantonnée à certains réseaux spécifiques supportant des fonctions précocement atteintes dans la maladie comme pouvaient le laisser suggérer les études d'activation.

Au début de la maladie, cette plasticité fonctionnelle basale correspond comme le montre notre second travail expérimental à une **augmentation** diffuse du niveau de connectivité fonctionnelle des réseaux cérébraux de repos. Ce résultat rejoint ceux des études en IRMf de tâche qui ont montré une augmentation des niveaux d'activation corticale des patients au stade débutant de la maladie par rapport aux témoins lors de paradigmes moteurs et cognitifs. Nos résultats recourent également ceux de deux travaux réalisés en IRMf de repos en 2011 (Hawellek et al., 2011 ; Liu et al., 2011), qui en utilisant des méthodologies différentes chez des patients au stade de SEP débutante définie ont identifiés cette hypersynchronie diffuse des réseaux cérébraux de repos qui n'est donc pas l'apanage du stade SCI comme le suggérait l'étude princeps de Roosendaal et al. en 2010 (Roosendaal et al., 2010).

Notre troisième étude étend ces résultats en démontrant pour la première fois grâce à l'utilisation de la théorie des graphes, que cette augmentation diffuse du niveau de connectivité fonctionnelle des réseaux cérébraux de repos **persiste** à un stade plus avancé de la maladie chez des patients présentant une SEP rémittente évoluant depuis près de dix ans. Cette étude montre par ailleurs que cette plasticité fonctionnelle de repos est un phénomène cérébral **ubiquitaire** qui n'est pas restreint à un type de connexion à courte ou à longue distance mais implique bien la connectivité fonctionnelle basale dans ses principales dimensions d'efficacité locale et globale. Par sa méthodologie longitudinale, cette étude démontre également que les processus de réorganisation fonctionnelle des réseaux cérébraux de repos ne sont pas figés mais correspondent à des phénomènes **évolutifs** qui déclinent parallèlement à la progression de la SEP. Ces résultats sont concordants avec

une étude plus ancienne en IRMf de tâche réalisée par Pantano et al. qui a mis en évidence grâce à un suivi longitudinal, le déclin des phénomènes de réorganisation corticale du réseau moteur concomitamment à l'évolution de la maladie sur une période d'évaluation de deux ans équivalente à celle de notre troisième étude (Pantano et al., 2005).

Notre travail apporte également des éclairages sur la nature physiopathologique de ces phénomènes de plasticité fonctionnelle basale chez les patients atteints de SEP, jusqu'alors imprécisément appréhendée par des études d'IRMf de repos exclusivement transversales et démontrant des corrélations discordantes positives et/ou négatives entre performances cliniques des patients et connectivité fonctionnelle de repos (Rocca et al., 2010; Loitfelder et al., 2012; Dogonoswki et al., 2013, Louapre et al., 2014). Notre seconde étude démontre tout d'abord l'existence de corrélations uniquement positives entre l'élévation des niveaux de connectivité fonctionnelle de plusieurs réseaux cérébraux associatifs très impliqués dans les tâches cognitives et le niveau de handicap des patients évalué par le score MSFC. Ce résultat illustre l'existence d'un lien significatif entre la réorganisation fonctionnelle et le handicap, mais le schéma transversal de cette étude ne permet néanmoins pas de conclure de façon formelle quant à sa nature exacte qui pourrait aussi bien correspondre à un mécanisme compensatoire qu'à un réarrangement cortical non adapté par perte de diversité de la dynamique corticale liée à l'atteinte tissulaire, ou encore à l'expression de la vulnérabilité intrinsèque de certaines régions cérébrales comme le suggèrent d'autres auteurs (Hawellek et al., 2011). En identifiant grâce à une méthodologie longitudinale une corrélation entre le déclin de la réorganisation fonctionnelle des réseaux cérébraux de repos des patients et la progression de leur handicap physique avec l'évolution de la maladie, notre troisième étude confirme la nature **compensatoire** de ces phénomènes de plasticité cérébrale fonctionnelle de repos. Si ces phénomènes de plasticité cérébrale fonctionnelle basale chez les patients atteints de SEP semblent bien en partie compensatoire, leur altération avec l'évolution de la maladie et l'apparition du handicap souligne leur caractère **limité** et saturable.

Notre étude démontre également que ce remodelage de la connectivité fonctionnelle cérébrale de repos s'exprime particulièrement chez les patients au sein des **hubs** dont le rôle clé dans la physiopathologie de la SEP a déjà été évoqué par les études d'IRMf de tâche et de repos (Mainaro et al., 2006 ; Hulst et al., 2012). A l'inverse de certaines maladies cérébrales comme la maladie d'Alzheimer où ils semblent précocement dysfonctionner (Buckner et al., 2008), les hubs semblent donc au contraire chez les patients atteints de SEP être le siège préférentiel d'expression des processus de réorganisation corticale fonctionnelle s'opposant à la progression du handicap. Les conditions de déclenchement et les mécanismes de régulation de cette plasticité cérébrale fonctionnelle prédominant au niveau des hubs, demeurent à l'heure actuelle totalement méconnus.

Notre dernier chapitre expérimental démontre par ailleurs que les phénomènes de réorganisation fonctionnelle des réseaux cérébraux de repos ne sont pas des processus cérébraux physiologiques figés et imperméables mais qu'ils sont **sensibles** et inductibles par des interventions

extrinsèques aussi peu invasives qu'un protocole de rééducation fonctionnelle. Les corrélations mises en évidence dans cette étude entre les gains de connectivité fonctionnelle basale et l'amélioration des performances observée chez les patients confirment que ces processus de plasticité cérébrale induits pas la rééducation sont à l'image de ceux identifiés en l'absence d'intervention extérieure également des phénomènes compensateurs. Le retour rapide du niveau de connectivité fonctionnelle des patients au niveau basal après l'arrêt de la rééducation démontre néanmoins qu'il s'agit de phénomènes fragiles de plasticité à l'inverse de ceux observés spontanément et précédemment décrits. Dans notre étude, les modifications de connectivité fonctionnelle basale observées durant la rééducation concernent principalement le réseau cérébral par défaut et le réseau central exécutif, réseaux riches en hubs et qui semblent particulièrement engagés dans les phénomènes de plasticité fonctionnelle identifiés dans la SEP (Rocca et al., 2010 ; Roosendaal et al., 2010 ; Cruz-Gomez et al., 2013 ; Louapre et al., 2014). Nos résultats rejoignent ceux de deux études récemment publiées qui ont montré que la rééducation cognitive chez les patients SEP était associée à un gain de connectivité fonctionnelle basale des régions du réseau cérébral par défaut et du cingulum antérieur, et corrélé à l'amélioration de leur performances aux tests neuropsychologiques observée durant le protocole (Filippi et al., 2012 ; Parisi et al., 2012).

En résumé, notre travail expérimental en IRMf de repos en complément des études parallèlement publiées durant la réalisation de ce travail de thèse montre que les processus de plasticité fonctionnelle cérébrale de repos chez les patients atteints de SEP correspondent à une augmentation précoce, diffuse et globale du niveau de connectivité fonctionnelle des réseaux fonctionnels de repos, prédominant au niveau des hubs, compensatoire, sensible aux techniques de rééducation, mais limitée et déclinant avec l'évolution de la maladie.

L'IRMf de repos appliquée à la SEP, intérêts et limites

Nos travaux fournissent un faisceau d'arguments convaincants quant à l'intérêt de l'utilisation de l'IRMf de repos, technique non invasive à court délai d'acquisition et indépendante des performances des patients, pour appréhender les phénomènes de plasticité fonctionnelle chez les patients atteints de SEP.

Notre premier protocole expérimental montre tout d'abord pour la première fois qu'il existe une correspondance entre la plasticité fonctionnelle identifiée au repos et celle observée durant l'action par la méthode d'IRMf de tâche qui est la technique de référence d'étude de la connectivité fonctionnelle. Par ailleurs, nos quatre travaux expérimentaux illustrent la sensibilité de l'IRM de repos à dépister des modifications subtiles de connectivité fonctionnelle chez les patients atteints de SEP, dans les formes débutantes comme à des stades plus avancés de la maladie comme dans notre troisième protocole. La mise en évidence dans cette étude d'une augmentation très significative du niveau de connectivité fonctionnelle au repos de patients présentant une SEP évoluant depuis près de

dix ans illustre la sensibilité de la théorie des graphes pour identifier des augmentations subtiles de connectivité fonctionnelle alors que les rares études récemment publiées utilisant l'ICA chez des patients présentant une SEP plus avancée montrent essentiellement une diminution des niveaux de connectivité fonctionnelle basale (Rocca et al., 2012 ; Cruz-Gomez et al., 2013). Cette troisième étude met également en évidence que l'IRMf de repos n'est pas qu'un instrument quantitatif d'évaluation de la connectivité cérébrale à courte ou à longue distance mais qu'elle permet également d'approcher qualitativement la topologie de la plasticité fonctionnelle grâce à l'utilisation des pentes qui permet d'apprécier la répartition du niveau de réorganisation corticale selon les régions cérébrales. De plus, nous avons mis en évidence dans chacun des protocoles l'existence de corrélations entre ces modifications de niveau de connectivité fonctionnelle et le niveau de performances des patients. Ces résultats soulignent la valeur physiologique de ces variations de connectivité fonctionnelle dépistées en IRMf qui ne sont donc pas des phénomènes physiques purement paramétriques mais sous-tendent bien des processus impliqués dans l'homéostasie des fonctions cérébrales. Ces résultats recourent ceux de quelques études appliquant l'IRMf aux patients atteints de SEP qui ont été publiées pendant la réalisation de cette thèse et qui identifient également pour la plupart un lien significatif entre les modifications de connectivité fonctionnelle au repos observées et les performances cliniques des patients dans différents registres cognitifs (Hawellek et al., 2011 ; Cruz-Gomez et al., 2013 ; Louapre et al., 2014), moteurs (Janssen et al., 2013), visuels (Gallo et al., 2012) et même de la fatigue (Cruz-Gomez et al., 2013). Enfin, notre dernier chapitre expérimental démontre que l'IRMf de repos permet de détecter finement les modifications de connectivité cérébrale fonctionnelle induites à court terme par une intervention thérapeutique aussi peu invasive qu'un protocole rééducatif moteur ou cognitif (Filippi et al., 2012 ; Parisi et al., 2012), même de courte durée.

Si l'IRMf de repos apparaît être un instrument particulièrement adapté pour étudier chez les patients SEP les phénomènes de plasticité fonctionnelle et la physiopathologie du handicap, plusieurs limites concernant cette technique sont à considérer. La plus marquante est l'absence d'harmonisation entre les procédures d'IRMf de repos en fonction des équipes appliquant la technique, qui rend délicat l'évaluation de leurs résultats. Cette hétérogénéité méthodologique s'exprime à plusieurs niveaux du traitement des données d'IRMf de repos et concerne tout d'abord la parcellisation cérébrale qui correspond à la cartographie du manteau cortical en régions anatomiquement et/ou fonctionnellement cohérentes. L'absence de technique de référence de parcellisation corticale constitue un obstacle significatif à la comparaison des résultats des études en IRMf. Dans notre protocole expérimental, nous avons parcellisé au moyen de l'atlas AAL qui divise le cortex en 110 régions dans le repère MNI établi sur la base du cerveau d'un sujet index parcellisé en régions d'intérêt à partir de la macroanatomie du cortex (Tzourio-Mazoyer et al., 2002). S'il est le plus communément employé, cet atlas demeure néanmoins sommaire, établi sur la base d'un seul individu et de critères anatomiques ne prenant pas en compte la variabilité interindividuelle. Le développement de nouvelles techniques de

parcellisations comme celles établies à partir des racines sulcales primaires (Clouchoux et al., 2010) ou encore l'utilisation d'atlas probabilistes multimodaux incorporant des données *in* et *ex vivo* (Eickhoff et al., 2005 ; Glasser et Van-Essen, 2011) pourraient permettre de contrevenir à ces limites. L'absence d'homogénéité entre le nombre et l'architecture des réseaux cérébraux de repos identifiés en IRMf selon les études pose également problème. En effet, il n'existe pas à l'heure actuelle d'atlas décrivant quantitativement et qualitativement les réseaux cérébraux de repos du sujet sain, comme celui de Talairach en anatomie, la variabilité interindividuelle de ces réseaux et leur évolutivité avec l'âge rendant d'autant plus difficile sa réalisation. Des projets type « Human Connectome Project » qui visent à créer une base normative du connectome humain à l'image du génome offre dans ce contexte des perspectives intéressantes même si le caractère multicentrique de l'étude rendant délicat l'harmonisation des méthodes d'acquisition et de traitement des données pourraient restreindre la portée de leurs résultats (van Essen et al., 2012).

La théorie des graphes s'avère être un outil très puissant pour analyser les données d'IRMf de repos, mais elle comporte également quelques limites (Fornito et al., 2013). Tout d'abord, les arêtes unissant les nœuds au sein des graphes sont définies par cette théorie selon des connexions dirigées et pondérées. Néanmoins, ces caractéristiques sont le plus souvent écartées du fait de la complexité des graphes cérébraux qu'elles induisent, rendant une image épurée, mais déformée des relations entre les nœuds du réseau, en terme de sens et de hiérarchie des connexions. Le développement des méthodes de connectivité effective pourrait permettre d'améliorer la fidélité de la modélisation cérébrale par la théorie des graphes (Freyer et al., 2012). La taille des graphes cérébraux est également un facteur limitant aux protocoles d'IRMf utilisant la théorie des graphes. En effet, la recherche d'effets expérimentaux sur la connectivité fonctionnelle entre deux nœuds à l'échelle de l'arête est rendue délicate par la sévérité du seuil des comparaisons multiples imposé par les dimensions des graphes cérébraux ($p < 10^{-5}$ pour un graphe de 100 nœuds). Certaines techniques statistiques comme l'analyse SBNA (Sub Network Based Analysis) pourrait permettre d'outrepasser ce problème (Meskaldjii et al., 2011). Par ailleurs, il faut conserver à l'esprit lors de l'interprétation des résultats obtenus par la théorie des graphes que cette modélisation cérébrale est basée sur certains principes de bases qui contraignent inévitablement notre évaluation du fonctionnement cérébral. Tout d'abord, la taille du cerveau impose le choix d'une analyse à l'échelle macroscopique très pertinente au vue du fonctionnement cérébral distribué mais qui obère les informations à d'autres échelons fonctionnels mésoscopiques ou microscopiques. Par ailleurs, l'utilisation de paramètres tels que L ou C basés sur le plus court chemin entre deux nœuds pour définir l'efficacité du réseau, invite implicitement à penser que l'information au sein du cerveau se propage entre deux régions selon le chemin le plus court. S'il s'agit probablement d'une direction conductive préférentielle, il est néanmoins difficile d'imaginer qu'il n'existe pas, au vue de la complexité du cerveau, des chemins plus complexes de circulation de

l'influx cérébral dont l'impact est probablement minoré par l'application simple de la théorie des graphes à la modélisation cérébrale (van den Heuvel et al., 2012).

En dépit de ces quelques limites, ce travail de thèse a donc démontré que l'IRMf de repos était une technique prometteuse, performante pour explorer finement la plasticité fonctionnelle basale des patients atteints de SEP et permettant par ailleurs d'appréhender chez ces derniers les mécanismes physiopathologiques intimes augurant au développement du handicap. S'il a apporté des éclairages significatifs à propos de la plasticité fonctionnelle au repos dans la SEP, ce travail ouvre néanmoins de nouvelles interrogations et dessine parallèlement de nouveaux axes de recherche utilisant l'IRMf de repos dans cette pathologie.

L'IRMf de repos appliquée à la SEP, perspectives

- Relations entre plasticité fonctionnelle de repos et déstructuration tissulaire

Les études couplant IRMf d'activation et techniques d'étude tissulaire comme l'IRM par transfert d'aimantation (MTR) ont démontré l'existence d'un lien entre le niveau de réorganisation fonctionnelle durant une tâche et le niveau de déstructuration tissulaire de la substance blanche d'apparence normale (Audoin et al., 2005). De plus, l'étude princeps de Roosendaal et al. tend à mettre en évidence l'existence chez des patients présentant une SEP débutante d'une corrélation négative entre le niveau d'hypersynchronie de certains réseaux de repos et la déstructuration des faisceaux de substance blanche évaluée en IRM par tenseur de diffusion (DTI) (Roosendaal et al., 2010). A un stade très avancé de la maladie, Rocca et al. ont montré l'existence d'une corrélation significative entre l'altération de la connectivité fonctionnelle basale du réseau cérébral par défaut et la déstructuration des fibres calleuses également mesurée en DTI (Rocca et al., 2010). C'est sur la base de ces résultats que Schoonheim et al. proposent en 2010 leur modèle physiopathologique de la SEP où ils infèrent que les phénomènes de plasticité fonctionnelle au repos contrecarreraient chez les patients la déstructuration tissulaire et limiteraient ainsi l'altération de leurs performances (Schoonheim et al., 2010). Notre troisième étude a démontré par sa méthodologie longitudinale le lien entre plasticité fonctionnelle basale et performances des patients. Néanmoins à notre connaissance, aucune étude longitudinale n'a étudié l'évolution parallèle de la connectivité cérébrale au repos, de la déstructuration tissulaire et du handicap chez des patients atteints de SEP. Nous proposons donc de réaliser une telle étude longitudinale utilisant l'IRMf de repos et la théorie des graphes pour le versant fonctionnel et l'IRM structurale en DTI et en MTR afin d'analyser la substance blanche et la substance grise cérébrale (Crespy et al., 2011). Ce protocole permettrait ainsi d'évaluer précisément les relations entre la plasticité fonctionnelle des réseaux cérébraux de repos, la déstructuration tissulaire cérébrale dans ses différentes composantes et l'installation du handicap avec l'évolution de la SEP.

- Plasticité fonctionnelle de repos, quel support structural ? Quels corrélats neurobiologiques ?

Nous avons donc mis en évidence chez les patients atteints de SEP, une élévation diffuse et précoce des niveaux de connectivité fonctionnelle au repos des réseaux cérébraux supportant les fonctions cérébrales cardinales, motrices et cognitives. Il est difficile de concevoir que cette plasticité fonctionnelle consistante et non-éphémère soit l'unique reflet d'un processus *sine materia* sans support structural et biologique. D'ailleurs, les études en IRM ont bien démontré chez le sujet sain, les capacités de plasticité structurale du cerveau humain après un entraînement moteur ou cognitif (Maguire et al., 2000 ; Draganski et al., 2008). Les études chez l'animal tendent à démontrer que ces processus pourraient correspondre à des phénomènes de remodelage synaptique et de gliogenèse plutôt que de neurogenèse, mais la question est loin d'être tranchée (Blumenfeld-Katzir et al., 2011). Identifier cette plasticité structurale corticale est d'autant plus délicate chez les patients atteints de SEP qu'il existe parallèlement aux phénomènes de réorganisation corticale anatomique, supposément présente, une atrophie corticale précoce déstructurant l'architecture des réseaux corticaux comme l'on récemment démontré He et al. en utilisant aussi la théorie des graphes (He et al., 2009). Aborder la question sous l'angle neurobiologique pourrait permettre de contourner ce problème. La Spectroscopie par Résonance Magnétique (SRM) permet d'analyser le métabolisme cérébral de manière non invasive en quantifiant certains métabolites marqueurs de l'activité cellulaire, notamment neuronale et gliale. La SRM pourrait représenter une solution élégante pour caractériser les processus biologiques sous tendant cette plasticité fonctionnelle basale que nous avons identifiés chez les patients atteints de SEP. Un protocole expérimental pourrait donc être mis en place chez des patients au stade précoce de la maladie où la réorganisation fonctionnelle des réseaux de repos est la plus intense et le niveau d'atrophie le plus faible. Les patients seraient évalués en IRMf de repos pour cartographier les réseaux et les régions exprimant le niveau le plus marqué de réorganisation fonctionnelle basale qui seraient également explorées en SRM à haute résolution, avec dans un second temps la recherche de corrélations éventuelles entre données fonctionnelles, métaboliques et cliniques.

- Connectivité cérébrale de repos et SEP primaire progressive

La SEP primaire progressive est une forme clinique très particulière de SEP caractérisée par un début tardif, une faible activité inflammatoire radiologique et biologique et une aggravation progressive et inexorable des déficits neurologiques, sans qu'aucun traitement de fond n'ait prouvé son efficacité. La physiopathologie du handicap chez les patients atteints de SEP primaire progressive est méconnue. Rocca et al. ont démontré dans des formes de SEP rémittente secondairement progressive pouvant se rapprocher des formes primaires progressives, l'existence de perturbations de la connectivité fonctionnelle de repos en particulier dans le réseau cérébral par défaut, corrélées aux performances cognitives des patients (Rocca et al., 2010). Il pourrait donc exister dans ces formes cliniques particulières de SEP, une défaillance précoce des phénomènes de plasticité fonctionnelle qui

expliquerait ce mode évolutif si particulier. La mise en place d'un protocole de suivi longitudinal clinique et en IRMf de repos, d'une cohorte multicentrique au vue de la faible incidence de cette forme de SEP, pourrait permettre d'apporter des éclairages nouveaux sur les mécanismes physiopathologiques exacts de la progression rapide du handicap chez ces patients.

- Valeur pronostique du pattern de réorganisation de la connectivité cérébrale dans la SEP

A l'heure du développement exponentiel des traitements de fond dans la SEP, la question de la sélection des patients à traiter devient capitale. Cependant, il n'existe à l'heure actuelle aucun marqueur assez précis pour prédire l'évolutivité de la maladie à ses débuts et donc de distinguer les patients devant ressortir d'un traitement précoce, de ceux présentant une forme peu évolutive ne requérant pas forcément de traitement de fond, pour la plupart non dénués d'effets secondaires potentiels. L'IRMf de repos pourrait s'avérer un outil prometteur dans ce contexte. Richiardi et al. ont récemment démontré que l'IRMf de repos traitée par un algorithme d'apprentissage automatique (« machine learning ») était capable de distinguer un groupe de patients SEP débutants peu invalidés, de témoins avec une spécificité de 86% et une sensibilité de 82%, sur la base de modifications spécifiques de connectivité fonctionnelle intéressant uniquement 4% des connections (Richiardi et al., 2012). Ce type de modèle multivarié appliqué aux données d'IRMf de repos semble donc performant pour catégoriser les sujets dès le début de la maladie. Ils n'ont jusqu'alors été utilisé que lors d'études transversales, mais leur utilisation lors d'un protocole de suivi longitudinal pourrait permettre d'apprécier leur capacité à distinguer les patients progresseurs, des non-progresseurs et à peut-être apporter demain des critères d'intervention thérapeutique basés sur le pattern de réorganisation corticale fonctionnelle basale au début de la maladie.

ANNEXES

Annexe 1. Sclérose en plaques, aspects historiques

La SEP pourrait être apparue en Scandinavie avant le X^{ème} siècle, puis la maladie aurait été ensuite disséminée par les vikings lors de leurs invasions, en Europe et même au-delà (Poser, 1995). Les premières traces historiques convaincantes de cette affection semblent remonter au XV^{ème} siècle et sont issues des écrits de la vie de Sainte-Lidwina de Schiedam au Pays-Bas qui déclara à l'âge de 16 ans une affection neurologique paralysante chronique évolutive très évocatrice de SEP (Medaer, 1979).

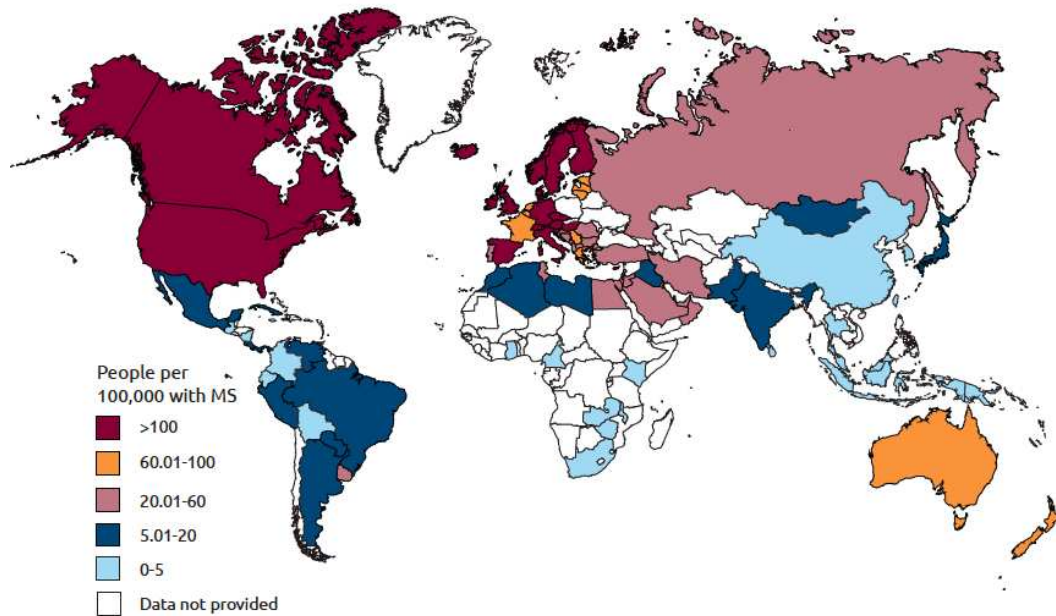
En 1848, décède Sir Auguste d'Este, neveu de la reine Victoria et petit-fils illégitime de Georges III, d'une « paraplégie de forme passive dont la transition de l'état fonctionnel à l'état organique n'a pu être confirmée » et déclenchée au décours du décès bouleversant d'un ami proche. Il laisse en fait à la postérité un étonnant journal où sont détaillés précisément ses vingt-six années de maladie qui correspondent typiquement à une SEP rémittente secondairement progressive (Compston, 1988). Parallèlement, les premières descriptions anatomopathologiques de lésions de SEP sont faites à Paris par Cruveilhier et Charcot et en Ecosse par Carswell. L'éponyme Sclérose en Plaques est employé pour la première fois par Vulpian en 1866 lors d'une présentation devant la Société Médicale des Hôpitaux de Paris. En dépit de la polémique anglo-saxonne sur la paternité de la première description de SEP, c'est bien Jean-Martin Charcot qui apporte en 1868 grâce aux premières corrélations anatomo-cliniques la définition précise de la maladie, ouvrant dans le même temps les portes de la neurologie moderne (Charcot, 1892). Ses élèves et successeurs du XIX^{ème} siècle affinèrent les descriptions cliniques et anatomopathologiques de la SEP, notamment Babinski qui soutint sa thèse sur le sujet en 1885 et Pierre-Marie qui étudia les troubles végétatifs et de l'équilibre induits par la maladie. L'école allemande avec les travaux de Karl von Rokitansky (1857) et Eduard von Rindfleisch (1863) participa pleinement également à la description clinique et pathologique de la SEP.

L'avènement de la microbiologie marque profondément la médecine du début du XX^{ème} siècle et l'origine infectieuse de la SEP est alors suspectée. Plusieurs agents bactériens, parfois exotiques, sont incriminés (*spirula insularis*, *spirocheta myelophthora*), mais aucune preuve sérieuse n'est apportée. Parallèlement l'hypothèse auto-immune se développe et notamment à partir de 1935 et de l'élaboration du premier modèle animal de SEP qu'est l'Encéphalite Allergique Expérimentale (EAE) par Rivers (Rivers et Schwentker, 1935). Ludo Van Bogaert en 1950 démontre que la SEP et l'encéphalite péri-veineuse post-infectieuse (ou encéphalomyélite aiguë disséminée) sont deux affections distinctes (Van Bogaert, 1950).

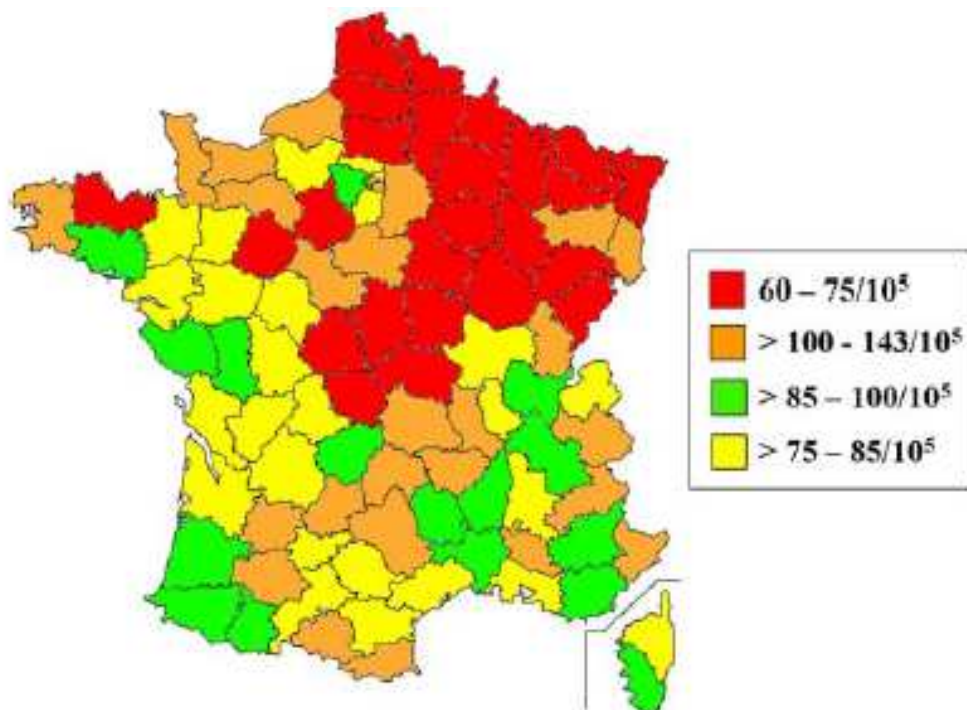
En 1946, la National Multiple Sclerosis Society, première société savante anglosaxonne sur la SEP est créée suite à la parution dans le New York Times d'une lettre poignante de Sylvia Lawry concernant son frère atteint de la maladie.

La seconde moitié du XX^{ème} siècle voit l'apparition des premiers essais thérapeutiques standardisés et la démonstration de l'efficacité des corticostéroïdes dans le traitement des poussées des patients atteints de SEP (Miller et al., 1961; Rose et al., 1970). L'invention de l'IRM par Lanterbur et Mansfield en 1973 va bouleverser la neurologie et particulièrement le diagnostic de la SEP après les premiers travaux de Young en 1981. L'ère des thérapeutiques «disease modifying» dans la SEP démarre en 1995 avec l'avènement des interférons Beta et de l'acétate de glatiramère. Le XXI^{ème} siècle s'ouvre sur la même dynamique avec le développement de critères diagnostiques clinico-radiologiques performants permettant un diagnostic précoce (critères de Mc Donalds révisés, Polman et al., 2011) et l'accroissement exponentiel du nombre de traitements de fond « ciblés » agissant à tous les échelons de la cascade physiopathologique de la maladie.

Annexe 2. Sclérose en plaques, aspects épidémiologiques

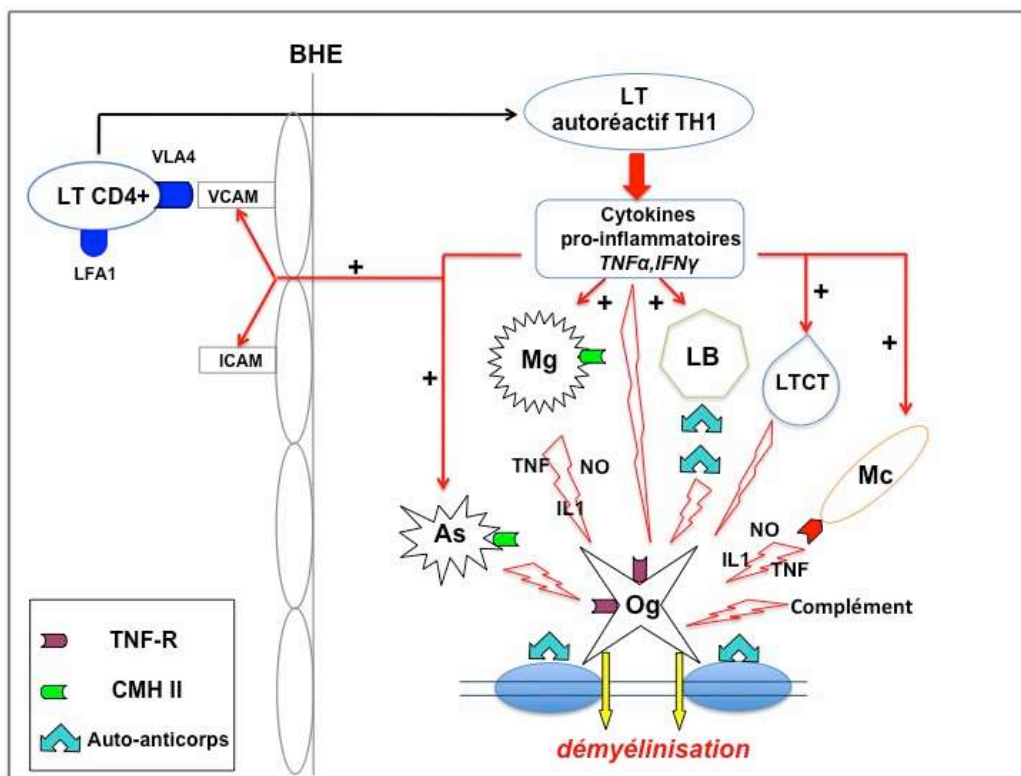


Carte de prévalence mondiale de la SEP 2013
(*Multiple Sclerosis International Federation*)



Carte de prévalence de la SEP en France
(Fromont et al., 2008)

Annexe 3. Physiopathologie de la démyélinisation dans la SEP



Les étapes de la cascade physiopathologique inflammatoire et démyélinisante les plus communément admises sont les suivantes (Ouallet et Brochet, 2004 ; Compston, 2008) :

- Activation des lymphocytes T CD4 à l'extérieur du névraxe après présentation antigénique par les cellules monocytaires.

- Migration des lymphocytes T CD4 activés (LT CD4+) vers les capillaires cérébraux centraux puis expression de molécules d'adhésion cellulaire comme *Very Late Antigen-4* (VLA-4) ou *Lymphocyte Function-Associated Antigen-1* (LFA-1), qui vont pouvoir interagir avec des molécules homologues exprimées à la surface des cellules endothéliales, respectivement *Vascular Cell Adhesion Molecule-1* (VCAM-1) et *Intracellular Cell Adhesion Molecule-1* (ICAM-1) et se fixer à l'endothélium.

- Franchissement de la barrière hémato-encéphalique (BHE) par les LT CD4 + autoréactifs ayant échappé au contrôle du système immunitaire et qui vont proliférer dans le sens pro-inflammatoire TH1 et TH17 et sécréter de multiples chimiokines et cytokines (notamment IL2, TNF- α et IFN- γ) qui en plus de leur action démyélinisante directe vont induire une attaque immune complexe large et diversifiée contre le système nerveux central faisant intervenir de nombreux acteurs:

- *Les cellules microgliales (*Mg*) et les astrocytes (*As*) qui exercent une action démyélinisante directe (via la production de monoxyde d'azote et de cytokines comme IL1 et TNF- α) et vont surtout entretenir l'activation des lymphocytes T en exprimant des molécules de classe II CMH, maintenir

perméable la BHE en stimulant l'expression des récepteurs d'adhésion endothéliaux et également assurer la diversification de la réponse auto-immune en recrutant d'autres cellules inflammatoires.

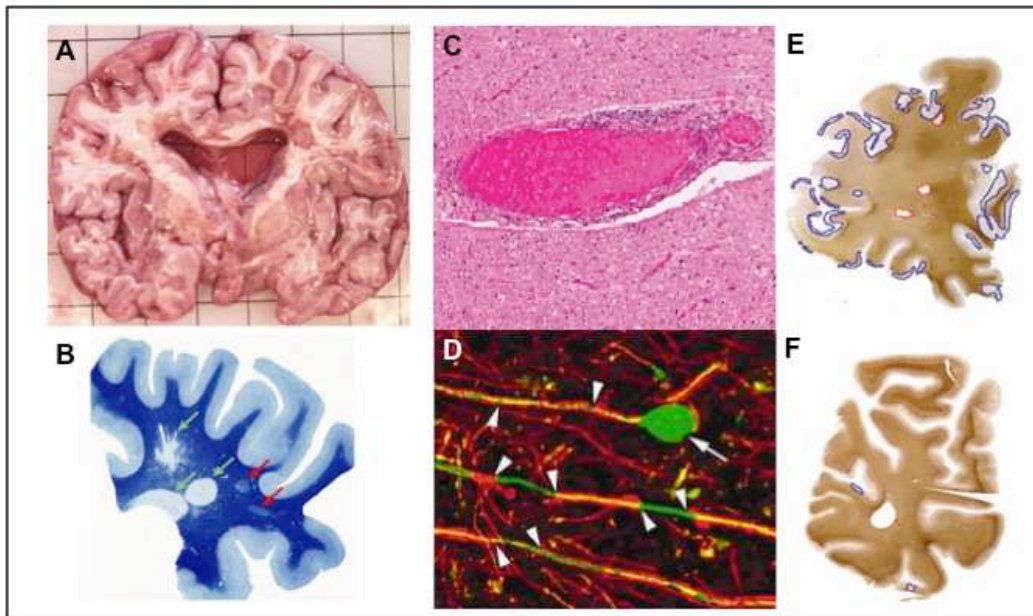
*Les macrophages (*Mc*) qui jouent un rôle central dans la constitution des lésions démyélinisantes par des mécanismes multiples (monoxyde d'azote, cytokines, action cytotoxique directe via leur récepteur spécifique Fc γ R interagissant avec le fragment Fc des auto-anticorps situés sur les oligodendrocytes).

*Les lymphocytes T CD8 cytotoxiques (*LTCT*) qui exercent une action cytotoxique directe sur les neurones et oligodendrocytes qui expriment le CMH1 en contexte inflammatoire.

*Les lymphocytes B (*LB*) responsables d'une démyélinisation par vecteur humoral et par activation de la microglie dont le rôle dans la physiopathologie de la SEP a été relancé par la mise en évidence chez les patients de follicules B ectopiques méningés (Magliozzi et al., 2007).

*De nombreux facteurs solubles, cytokines, protéases, phospholipases, monoxyde d'azote, radicaux libres ainsi que le complément activé (portions C3a et C5A) qui vont participer à l'action cytotoxique.

Annexe 4. Caractéristiques anatomopathologiques des lésions de SEP



- A: Coupe cérébrale coronale autopsique d'un patient SEP, vue macroscopique (Roncaroli, 2006).
- B: Coupe cérébrale autopsique d'un patient SEP fixée au lugol montrant des plaques totalement démyélinisées (flèches vertes) et partiellement remyélinisées (flèches rouges) (Franklin, 2002).
- C: Biopsie cérébrale d'un patient SEP traitée en coloration Haematoxyline-eosine montrant l'infiltrat inflammatoire périvasculaire caractéristique de la maladie (Compston et al., 2008).
- D: Lésion de SEP vue en microscopie électronique après marquage neurofilaments non-phosphorylé SMI 32 mettant en évidence des lésions axonales diffuses (Trapp et al., 1998).
- E-F: Coupe cérébrale autopsique de patient SEP incluse à la paraffine après immunomarquage par anticorps antiprotéolipide montrant des lésions démyélinisantes corticales (Bo, 2010).

	Patron I	Patron II	Patron III	Patron IV
Fréquence	12%	53%	30%	3%, 30% PP
Inflammation	LT et Mc	LT et Mc	LT, Mc, Mg	LT, Mc
IgG, complément	-	++	-	-
Démyélinisation	Périvéineuse	Périveineuse	Concentrique Surtout MAG	Centrifuge
Apoptose Og	-	-	++	-
Remyélinisation	++	++	-	-

Les différents patrons de lésions démyélinisantes de SEP (Luchinetti et al., 2000)

Annexe 5. Signes d’alerte devant faire reconsidérer le diagnostic de SEP

(Depaz et al., 2013)

Signes cliniques d’alerte	Terrain	->50 ans
	Evolution	-Brutale -Très lentement progressive
	Neuropathie optique	-Bilatérale d’emblée -Très douloureuse ou indolore -Oedème papillaire marqué -Corticorésistance
	Myélite	-Myélite transverse -Douleur, atteinte extralemniscale pure -Syndrome de la queue de cheval
	Atteinte tronc cérébral	-Fluctuations, ptosis seul -Syndrome bulbaire aigu
	Autres	-Atteinte multisystémique -Atteinte système nerveux périphérique -Céphalées, syndrome méningé -Confusion, Aphasie, épilepsie
Signes radiologiques d’alerte	Siège	-Atteinte médullaire > 3 vertèbres (maladie de Devic) -Lésions de la capsule externe, épargne fibres en U, (leucopathie vasculaire) -Atteinte centrale du corps calleux, (Susac) -Lésions symétriques, anatomiques, (leucodystrophies)
	Aspect	-Oedème et effets de masse majeurs -Prise de contraste prolongée (>1mois) -Prise de contraste synchrone des lésions -Calcifications

Annexe 6. Critères diagnostiques de McDonald révisés en 2010 (Polman et al. 2011)

Présentation clinique	Données supplémentaires nécessaires au diagnostic de SEP
Deux poussées ou plus ; données cliniques objectives en faveur de deux lésions ou plus	Aucun si l'aspect clinique et IRM sont typiques de SEP
Deux poussées ou plus ; données cliniques objectives en faveur d'une lésion	Dissémination dans l'espace démontrée par l'IRM (tableau 2) ou D'autres poussées cliniques impliquant d'autres sites
Une poussée ; données cliniques objectives en faveur de deux lésions ou plus (SCI multifocal)	Dissémination dans le temps démontrée par l'IRM (tableau 3) ou Deuxième poussée clinique
Une poussée ; données cliniques objectives en faveur d'une seule lésion (SCI monofocal)	Dissémination dans l'espace démontrée par l'IRM (tableau 2) et Dissémination dans le temps démontrée par l'IRM (tableau 3) ou Deuxième poussée clinique
Progression neurologique insidieuse évocatrice de SEP	Durée d'évolution \geq 1an et 2 des 3 critères suivants : 2 Dissémination dans l'espace sur l'IRM encéphalique 3 Dissémination dans l'espace sur l'IRM médullaire (\geq 2 lésion T2) 4 LCR positif (Bandes oligoclonales ou Index IgG +)

- Une nouvelle lésion T2 et/ou une nouvelle lésion rehaussée par le gadolinium sur une IRM de contrôle réalisée après l'IRM de référence quelque qu'en soit le délai

ou
- Présence simultanée de lésions asymptomatiques rehaussées et non rehaussées par le produit de contraste

Critères IRM de dissémination temporelle (Polman et al., 2011)

Au moins 1 lésion T2 dans au moins 2 des 4 territoires du SNC	
<ul style="list-style-type: none"> • périventriculaire • juxtacortical • infratentorial • médullaire 	<p>NB : - le réhaussement des lésions par le gadolinium n'est pas requis dans les critères</p> <p>- les lésions symptomatiques de la moelle et du tronc sont exclues du décompte</p>

Critères IRM de dissémination spatiale (Polman et al., 2011).

Annexe 7. Réseau cérébral par défaut, vieillissement et pathologies neuropsychiatriques

-Réseau cérébral par défaut et vieillissement

Le DMN a été identifié chez l'homme à tous les âges de vie et notamment dès les premiers jours après la naissance (Gao et al., 2009). La synchronisation interhémisphérique du DMN semble maximale dès la prime enfance alors que le niveau de corrélation fonctionnel antéro-postérieur augmente progressivement jusqu'à l'âge adulte (Fair et al., 2008). Avec le vieillissement, les caractéristiques topologiques du DMN vont se modifier avec en particulier une diminution progressive de l'amplitude des fluctuations du signal au repos. Il existe aussi chez les sujets âgés une augmentation du niveau de désactivation du DMN lors de la réalisation d'une tâche cognitive, négativement corrélée à la performance des sujets à cette même tâche (Grady et al., 2007 ; Mevel et al., 2010). Il a également été mis en évidence une désynchronisation fonctionnelle antéro-postérieure du DMN liée à l'âge et significativement corrélée au degré de déstructuration des voies myéliniques antéro-postérieure du réseau évalué en IRM en tenseur de diffusion (Andrews-Hanna et al., 2007). Il est donc possible chez le sujet sain d'appréhender l'altération des performances cognitives lié au vieillissement sous un nouvel angle à travers l'étude de la désorganisation fonctionnelle du DMN. Il est logiquement apparu pertinent d'appliquer cette méthode aux pathologies cérébrales dont la physiopathologie implique pour la plupart une ou plusieurs régions du DMN.

-Réseau cérébral par défaut et affections cérébrales

Un champ exploratoire nouveau des maladies neuropsychiatriques s'est donc récemment ouvert avec en 2014 plus de 250 articles référencés sur l'étude du DMN dans les pathologies cérébrales, dont nous citerons ici quelques extraits marquants.

➤ Maladie d'Alzheimer

Il existe une concordance anatomique troublante et inexplicée entre les zones de dépôts de la protéine amyloïde dans la maladie d'Alzheimer (MA) et les hubs constitutifs du DMN (Buckner et al., 2008) dont les études ont montré qu'il était désorganisé à tous les stades de la maladie et même en l'absence de démence. Chez des sujets jeunes sains mais porteurs de la mutation APOE4 qui est un facteur de susceptibilité génétique de MA, Filipini et al. ont démontré l'existence d'une augmentation de la connectivité fonctionnelle au sein du DMN qui pourrait refléter la vulnérabilité du réseau précurseur de la maladie (Filipini et al., 2008). Au stade de déficit cognitif modéré amnésique (ou Mild Cognitive Impairment), mode d'entrée dans la MA, il existe une diminution de la connectivité fonctionnelle dans les régions postéro-mésiales du DMN mais également un gain de connectivité dans le cortex préfrontal et les lobules pariétaux inférieurs, rearrangement interprété comme un phénomène compensatoire. Au stade déclaré de la MA, la connectivité est globalement diminuée au sein du DMN

et décroît ensuite progressivement avec l'évolution de la démence. Les relations entre désorganisation fonctionnelle du DMN et performances cognitives des patients atteints de MA sont complexes. Il faut surtout retenir qu'il existe chez les patients un profil non linéaire d'altération du profil de désengagement du DMN lors d'une tâche cognitive qui varie en fonction du stade de la maladie et qui est significativement corrélé aux performances neuropsychologiques (Celone et al., 2006).

➤ *Troubles du spectre autistique*

Les troubles du spectre autistique (TSA) correspondent à une anomalie neurodéveloppementale humaine caractérisée par des perturbations de l'interaction sociale, de la communication et des comportements restreints et répétitifs. Sa physiopathologie demeure très incertaine, mais les neurosciences ont apporté un faisceau d'arguments convaincants en faveur de l'existence d'un trouble primaire de la connectivité cérébrale dans les TSA et dans ce contexte de nombreuses études du DMN ont été réalisées (Buckner et al., 2008 ; Anderson et al., 2011). L'étude princeps de Kennedy et al. a permis de mettre en évidence en comparant l'activité du DMN en IRMf au repos et pendant des tâches cognitives chez des patients autistes un défaut de désactivation du DMN corrélé à la sévérité de la maladie (Kennedy et al., 2006). Plus récemment une étude menée purement au repos en IRMf avec analyse en composante indépendante a confirmé ces résultats et montré l'existence chez des patients autistes d'une réduction de la connectivité fonctionnelle du DMN corrélée à l'importance du handicap social (Assaf et al., 2010).

➤ *Autres*

Cette méthodologie a été appliquée à de nombreuses autres pathologies du système nerveux central neurodégénératives (Sclérose Latérale Amyotrophique, Maladie de Parkinson, Démence à corps de Lewy) (Mohammadi et al., 2009 ; Tessitore et al., 2012 ; Galvin et al., 2011), vasculaires (Tulhadar et al., 2013), ou psychiatriques (schizophrénie, troubles obsessionnels compulsifs) (Whitfield-Gabrieli et al., 2009 ; Stern et al., 2012) pour lesquelles des anomalies de la connectivité du DMN ont été constamment identifiées et le plus souvent corrélées aux perturbations neuropsychologiques. Ces résultats sont d'autant plus intéressants que l'altération de la connectivité du DMN semble dans toutes ses pathologies précoces, voire présymptomatiques, ce qui amènent certains experts à imaginer que cette technique puisse un jour être utilisées à des fins diagnostiques ou de dépistage (Sandrone et al., 2013). Des questions cruciales restent néanmoins irrésolues avant d'entrevoir cette étape, comme le rôle physiologique exact du DMN, la nature de son système neurotransmetteur et de son substrat électrophysiologique. Le manque de spécificité des anomalies organisationnelles du DMN jusqu'alors décrites et l'absence de base normative de valeurs de connectivité fonctionnelle de cette région chez des sujets sains sont également autant de limites à l'utilisation à grande échelle de cette stratégie néanmoins prometteuse d'étude de la connectivité cérébrale.

RÉFÉRENCES

A

- Achard S, Salvador R, Whitcher B, Suckling J, Bullmore E. A resilient, low-frequency, small-world human brain functional network with highly connected association cortical hubs. *J Neurosci* 2006;26:63-72.
- Achard S, Delon-Martin C, Vértes PE, Renard F, Schenck M, Schneider F, et al. Hubs of brain functional networks are radically reorganized in comatose patients. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2012;109:20608-13.
- Ahlgren C, Lycke J, Odén A, Andersen O. High risk of MS in Iranian immigrants in Gothenburg, Sweden. *Mult Scler* 2010;16:1079-82.
- Anderson JS, Nielsen JA, Froehlich AL, DuBray MB, Druzgal TJ, Cariello AN, et al. Functional connectivity magnetic resonance imaging classification of autism. *Brain* 2011;134:3739-51.
- Andreasen NC, O'Leary DS, Cizadlo T, Arndt S, Rezai K, Watkins GL, et al. Remembering the past: two facets of episodic memory explored with positron emission tomography. *Am J Psychiatry* 1995;152:1576-85.
- Andrews-Hanna JR, Snyder AZ, Vincent JL, Lustig C, Head D, Raichle ME, et al. Disruption of Large-Scale Brain Systems in Advanced Aging. *Neuron* 2007;56:924-35.
- Androdias G, Reynolds R, Chanal M, Ritleng C, Confavreux C, Nataf S. Meningeal T cells associate with diffuse axonal loss in multiple sclerosis spinal cords. *Ann Neurol* 2010;68:465-76.
- Ascherio A, Munger KL, Simon KC. Vitamin D and multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2010;9:599-612.
- Assaf M, Jagannathan K, Calhoun VD, Miller L, Stevens MC, Sahl R, et al. Abnormal functional connectivity of default mode sub-networks in autism spectrum disorder patients. *NeuroImage* 2010;53:247-56.
- Audoin B, Ibarrola D, Ranjeva J-P, Confort-Gouny S, Malikova I, Ali-Chérif A, et al. Compensatory cortical activation observed by fMRI during a cognitive task at the earliest stage of multiple sclerosis. *Hum Brain Mapp* 2003;20:51-8.
- Audoin B, Van Au Duong M, Ranjeva J-P, Ibarrola D, Malikova I, Confort-Gouny S, et al. Magnetic resonance study of the influence of tissue damage and cortical reorganization on PASAT performance at the earliest stage of multiple sclerosis. *Hum Brain Mapp* 2005;24:216-28.
- Audoin B, Au Duong MV, Malikova I, Confort-Gouny S, Ibarrola D, Cozzone PJ, et al. Functional magnetic resonance imaging and cognition at the very early stage of MS. *J Neurol Sci* 2006;245:87-91.
- Audoin B, Reuter F, Duong MVA, Malikova I, Confort-Gouny S, Cherif AA, et al. Efficiency of cognitive control recruitment in the very early stage of multiple sclerosis: a one-year fMRI follow-up study. *Mult Scler* 2008;14:786-92.
- Au Duong MV, Boulanouar K, Audoin B, Treseras S, Ibarrola D, Malikova I, et al. Modulation of effective connectivity inside the working memory network in patients at the earliest stage of multiple sclerosis. *NeuroImage* 2005;24:533-8.

B

- Barnett MH, Prineas JW. Relapsing and remitting multiple sclerosis: pathology of the newly forming lesion. *Ann Neurol* 2004;55:458-68.
- Bartels A, Zeki S. Brain dynamics during natural viewing conditions--a new guide for mapping connectivity in vivo. *NeuroImage* 2005;24:339-49.
- Beckmann CF, Smith SM. Tensorial extensions of independent component analysis for multisubject fMRI analysis. *NeuroImage* 2005;25:294-311.
- Bettus G, Guedj E, Joyeux F, Confort-Gouny S, Soulier E, Laguitton V, et al. Decreased basal fMRI functional connectivity in epileptogenic networks and contralateral compensatory mechanisms. *Hum Brain Mapp* 2009;30:1580-91.
- Biswal B, Yetkin FZ, Haughton VM, Hyde JS. Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI. *Magn Reson Med* 1995;34:537-41.
- Blumenfeld-Katzir T, Pasternak O, Dagan M, Assaf Y. Diffusion MRI of structural brain plasticity induced by a learning and memory task. *PloS One* 2011;6:e20678.
- Bø L. The histopathology of grey matter demyelination in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 2009;119:51-7.
- Boly M, Tshibanda L, Vanhaudenhuyse A, Noirhomme Q, Schnakers C, Ledoux D, et al. Functional connectivity in the default network during resting state is preserved in a vegetative but not in a brain dead patient. *Hum Brain Mapp* 2009;30:2393-400.
- Boringa JB, Lazeron RH, Reuling IE, Adèr HJ, Pfenning L, Lindeboom J, et al. The brief repeatable battery of neuropsychological tests: normative values allow application in multiple sclerosis clinical practice. *Mult Scler* 2001;7:263-7.
- Brookes MJ, Woolrich M, Luckhoo H, Price D, Hale JR, Stephenson MC, et al. Investigating the electrophysiological basis of resting state networks using magnetoencephalography. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011;108:16783-8.
- Buckner RL, Andrews-Hanna JR, Schacter DL. The brain's default network: anatomy, function, and relevance to disease. *Ann N Y Acad Sci* 2008;1124:1-38.
- Buljevac D, Flach HZ, Hop WCJ, Hijdra D, Laman JD, Savelkoul HFJ, et al. Prospective study on the relationship between infections and multiple sclerosis exacerbations. *Brain* 2002;125:952-60.
- Bullmore E, Sporns O. Complex brain networks: graph theoretical analysis of structural and functional systems. *Nat Rev Neurosci* 2009;10:186-98.

C

- Cabral J, Kringelbach ML, Deco G. Exploring the network dynamics underlying brain activity during rest. *Prog Neurobiol* 2014;114:102-31.
- Cader S, Cifelli A, Abu-Omar Y, Palace J, Matthews PM. Reduced brain functional reserve and altered functional connectivity in patients with multiple sclerosis. *Brain* 2006;129:527-37.
- Calhoun VD, Adali T, Pearlson GD, Pekar JJ. A method for making group inferences from functional MRI data using independent component analysis. *Hum Brain Mapp* 2001;14:140-51.

Calhoun VD, Liu J, Adalı T. A review of group ICA for fMRI data and ICA for joint inference of imaging, genetic, and ERP data. *NeuroImage* 2009;45:S163-S172.

Catani M, Thiebaut de Schotten M. A diffusion tensor imaging tractography atlas for virtual in vivo dissections. *Cortex* 2008;44:1105-32.

Celone KA, Calhoun VD, Dickerson BC, Atri A, Chua EF, Miller SL, et al. Alterations in memory networks in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: an independent component analysis. *J Neurosci* 2006;26:10222-31.

Chen ZJ, He Y, Rosa-Neto P, Germann J, Evans AC. Revealing modular architecture of human brain structural networks by using cortical thickness from MRI. *Cereb Cortex* 2008;18:2374-81.

Chiaravalloti ND, DeLuca J. Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2008;7:1139-51.

Clouchoux C, Rivière D, Mangin J-F, Operto G, Régis J, Coulon O. Model-driven parameterization of the cortical surface for localization and inter-subject matching. *NeuroImage* 2010;50:552-66.

Compston A. The 150th anniversary of the first depiction of the lesions of multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988;51:1249-52.

Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet* 2008;372:1502-17.

Confavreux C, Suissa S, Saddier P, Bourdès V, Vukusic S, Vaccines in Multiple Sclerosis Study Group. Vaccinations and the risk of relapse in multiple sclerosis. *Vaccines in Multiple Sclerosis Study Group. N Engl J Med* 2001;344:319-26.

Confavreux C, Vukusic S. Natural history of multiple sclerosis: a unifying concept. *Brain* 2006;129:606-16.

Crespy L, Zaaoui W, Lemaire M, Rico A, Faivre A, Reuter F, et al. Prevalence of grey matter pathology in early multiple sclerosis assessed by magnetization transfer ratio imaging. *PloS One* 2011;6:e24969.

Cruz Gómez AJ, Ventura Campos N, Belenguer A, Avila C, Forn C. Regional brain atrophy and functional connectivity changes related to fatigue in multiple sclerosis. *PloS One* 2013;8:e77914.

Cruz-Gómez AJ, Ventura-Campos N, Belenguer A, Avila C, Forn C. The link between resting-state functional connectivity and cognition in MS patients. *Mult Scler* 2014;20:338-48.

Cutter GR, Baier ML, Rudick RA, Cookfair DL, Fischer JS, Petkau J, et al. Development of a multiple sclerosis functional composite as a clinical trial outcome measure. *Brain* 1999;122:871-82.

D

Damoiseaux JS, Rombouts SARB, Barkhof F, Scheltens P, Stam CJ, Smith SM, et al. Consistent resting-state networks across healthy subjects. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006;103:13848-53.

Damoiseaux JS, Greicius MD. Greater than the sum of its parts: a review of studies combining structural connectivity and resting-state functional connectivity. *Brain Struct Funct* 2009;213:525-33.

De Luca M, Smith S, De Stefano N, Federico A, Matthews PM. Blood oxygenation level dependent contrast resting state networks are relevant to functional activity in the neocortical sensorimotor system. *Exp Brain Res* 2005;167:587-94.

De Luca M, Beckmann CF, De Stefano N, Matthews PM, Smith SM. fMRI resting state networks

define distinct modes of long-distance interactions in the human brain. *NeuroImage* 2006;29:1359-67.

De Stefano N, Matthews PM, Fu L, Narayanan S, Stanley J, Francis GS, et al. Axonal damage correlates with disability in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. Results of a longitudinal magnetic resonance spectroscopy study. *Brain* 1998;121:1469-77.

Depaz R, Aboab J, Gout O. Actualités dans le diagnostic et la prise en charge thérapeutique de la sclérose en plaques. *Rev Médecine Interne* 2013;34:628-35.

Dogonowski A-M, Siebner HR, Soelberg Sørensen P, Paulson OB, Dyrby TB, Blinkenberg M, et al. Resting-state connectivity of pre-motor cortex reflects disability in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 2013;128:328-35.

Draganski B, Gaser C, Busch V, Schuierer G, Bogdahn U, May A. Neuroplasticity: changes in grey matter induced by training. *Nature* 2004;427:311-2.

Durante L, Zaaraoui W, Rico A, Crespy L, Wybrecht D, Faivre A, et al. Intrathecal synthesis of IgM measured after a first demyelinating event suggestive of multiple sclerosis is associated with subsequent MRI brain lesion accrual. *Mult Scler* 2012;18:587-91.

E

Eguíluz VM, Chialvo DR, Cecchi GA, Baliki M, Apkarian AV. Scale-free brain functional networks. *Phys Rev Lett* 2005;94:018102.

Eickhoff SB, Stephan KE, Mohlberg H, Grefkes C, Fink GR, Amunts K, et al. A new SPM toolbox for combining probabilistic cytoarchitectonic maps and functional imaging data. *NeuroImage* 2005;25:1325-35.

Esposito F, Scarabino T, Hyvarinen A, Himberg J, Formisano E, Comani S, et al. Independent component analysis of fMRI group studies by self-organizing clustering. *NeuroImage* 2005;25:193-205.

F

Fair DA, Cohen AL, Dosenbach NUF, Church JA, Miezin FM, Barch DM, et al. The maturing architecture of the brain's default network. *Proc Natl Acad Sci* 2008;105:4028-32.

Feuillet L, Reuter F, Audoin B, Malikova I, Barrau K, Cherif AA, et al. Early cognitive impairment in patients with clinically isolated syndrome suggestive of multiple sclerosis. *Mult Scler* 2007;13:124-7.

Filippi M, Rocca MA, Mezzapesa DM, Ghezzi A, Falini A, Martinelli V, et al. Simple and complex movement-associated functional MRI changes in patients at presentation with clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis. *Hum Brain Mapp* 2004;21:108-17.

Filippi M, Riccitelli G, Mattioli F, Capra R, Stampatori C, Pagani E, et al. Multiple sclerosis: effects of cognitive rehabilitation on structural and functional MR imaging measures--an explorative study. *Radiology* 2012;262:932-40.

Filippini N, MacIntosh BJ, Hough MG, Goodwin GM, Frisoni GB, Smith SM, et al. Distinct patterns of brain activity in young carriers of the APOE-4 allele. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009;106:7209-14.

Fornito A, Zalesky A, Breakspear M. Graph analysis of the human connectome: promise, progress, and pitfalls. *NeuroImage* 2013;80:426-44.

Fox MD, Snyder AZ, Vincent JL, Corbetta M, Van Essen DC, Raichle ME. The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005;102:9673-8.

Fox MD, Raichle ME. Spontaneous fluctuations in brain activity observed with functional magnetic resonance imaging. *Nat Rev Neurosci* 2007;8:700-11.

Fox MD, Snyder AZ, Vincent JL, Raichle ME. Intrinsic fluctuations within cortical systems account for intertrial variability in human behavior. *Neuron* 2007;56:171-84.

Franklin RJM. Why does remyelination fail in multiple sclerosis? *Nat Rev Neurosci* 2002;3:705-14.

Freyer F, Roberts JA, Ritter P, Breakspear M. A canonical model of multistability and scale-invariance in biological systems. *PLoS Comput Biol* 2012;8:e1002634.

Frischer JM, Bramow S, Dal-Bianco A, Lucchinetti CF, Rauschka H, Schmidbauer M, et al. The relation between inflammation and neurodegeneration in multiple sclerosis brains. *Brain* 2009;132:1175-89.

Friston KJ, Frith CD, Frackowiack RS. Principal component analysis learning algorithms: a neurobiological analysis. *Proc Biol Sci* 1993;254:47-54.

Friston KJ, Worsley KJ, Frackowiak RS, Mazziotta JC, Evans AC. Assessing the significance of focal activations using their spatial extent. *Hum Brain Mapp* 1994;1:210-20.

Fromont A, Binquet C, Clerc L, Moreau T. Épidémiologie de la sclérose en plaques : la particularité française. *Rev Neurol (Paris)* 2009;165:671-5.

Fromont A, Binquet C, Sauleau EA, Fournel I, Bellisario A, Adnet J, et al. Geographic variations of multiple sclerosis in France. *Brain* 2010;133:1889-99.

Fu L, Matthews PM, De Stefano N, Worsley KJ, Narayanan S, Francis GS, et al. Imaging axonal damage of normal-appearing white matter in multiple sclerosis. *Brain* 1998;121:103-13.

Fukunaga M, Horowitz SG, van Gelderen P, de Zwart JA, Jansma JM, Ikonomidou VN, et al. Large-amplitude, spatially correlated fluctuations in BOLD fMRI signals during extended rest and early sleep stages. *Magn Reson Imaging* 2006;24:979-92.

G

Gallo A, Esposito F, Sacco R, Docimo R, Bisecco A, Della Corte M, et al. Visual resting-state network in relapsing-remitting MS with and without previous optic neuritis. *Neurology* 2012;79:1458-65.

Galvin JE, Price JL, Yan Z, Morris JC, Sheline YI. Resting bold fMRI differentiates dementia with Lewy bodies vs Alzheimer disease. *Neurology* 2011;76:1797-803.

Gao W, Zhu H, Giovanello KS, Smith JK, Shen D, Gilmore JH, et al. Evidence on the emergence of the brain's default network from 2-week-old to 2-year-old healthy pediatric subjects. *Proc Natl Acad Sci* 2009;106:6790-5.

Glasser MF, Van Essen DC. Mapping human cortical areas in vivo based on myelin content as revealed by T1- and T2-weighted MRI. *J Neurosci* 2011;31:11597-616.

Grady CL, Protzner AB, Kovacevic N, Strother SC, Afshin-Pour B, Wojtowicz M, et al. A Multivariate Analysis of Age-Related Differences in Default Mode and Task Positive Networks Across Multiple Cognitive Domains. *Cereb Cortex* 2010;20:1432-47.

Greicius MD, Srivastava G, Reiss AL, Menon V. Default-mode network activity distinguishes Alzheimer's disease from healthy aging: Evidence from functional MRI. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004;101:4637-42.

Greicius MD, Kiviniemi V, Tervonen O, Vainionpää V, Alahuhta S, Reiss AL, et al. Persistent default-mode network connectivity during light sedation. *Hum Brain Mapp* 2008;29:839-47.

Greicius MD, Supekar K, Menon V, Dougherty RF. Resting-State Functional Connectivity Reflects Structural Connectivity in the Default Mode Network. *Cereb Cortex* 2009;19:72-8.

Griffa A, Baumann PS, Thiran J-P, Hagmann P. Structural connectomics in brain diseases. *NeuroImage* 2013;80:515-26.

Guye M, Bettus G, Bartolomei F, Cozzone PJ. Graph theoretical analysis of structural and functional connectivity MRI in normal and pathological brain networks. *Magma* 2010;23:409-21.

H

Hametner S, Wimmer I, Haider L, Pfeifenbring S, Brück W, Lassmann H. Iron and neurodegeneration in the multiple sclerosis brain. *Ann Neurol* 2013;74:848-61.

Hammers A, Allom R, Koeppe MJ, Free SL, Myers R, Lemieux L, et al. Three-dimensional maximum probability atlas of the human brain, with particular reference to the temporal lobe. *Hum Brain Mapp* 2003;19:224-47.

Hawellek DJ, Hipp JF, Lewis CM, Corbetta M, Engel AK. Increased functional connectivity indicates the severity of cognitive impairment in multiple sclerosis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011;108:19066-71.

He Y, Chen ZJ, Evans AC. Small-world anatomical networks in the human brain revealed by cortical thickness from MRI. *Cereb Cortex* 2007;17:2407-19.

He Y, Dagher A, Chen Z, Charil A, Zijdenbos A, Worsley K, et al. Impaired small-world efficiency in structural cortical networks in multiple sclerosis associated with white matter lesion load. *Brain* 2009;132:3366-79.

Hillary FG, Chiaravalloti ND, Ricker JH, Steffener J, Bly BM, Lange G, et al. An investigation of working memory rehearsal in multiple sclerosis using fMRI. *J Clin Exp Neuropsychol* 2003;25:965-78.

Hipp JF, Hawellek DJ, Corbetta M, Siegel M, Engel AK. Large-scale cortical correlation structure of spontaneous oscillatory activity. *Nat Neurosci* 2012;15:884-90.

Horn A, Ostwald D, Reisert M, Blankenburg F. The structural–functional connectome and the default mode network of the human brain. *NeuroImage* 2013;Oct 4.

Horovitz SG, Fukunaga M, de Zwart JA, van Gelderen P, Fulton SC, Balkin TJ, et al. Low frequency BOLD fluctuations during resting wakefulness and light sleep: a simultaneous EEG-fMRI study. *Hum Brain Mapp* 2008;29:671-82.

Hulst HE, Schoonheim MM, Roosendaal SD, Popescu V, Schweren LJS, van der Werf YD, et al. Functional adaptive changes within the hippocampal memory system of patients with multiple sclerosis. *Hum Brain Mapp* 2012;33:2268-80.

I J

Ingvar DH. "Hyperfrontal" distribution of the cerebral grey matter flow in resting wakefulness; on the functional anatomy of the conscious state. *Acta Neurol Scand* 1979;60:12-25.

Janssen AL, Boster A, Patterson BA, Abduljalil A, Prakash RS. Resting-state functional connectivity in multiple sclerosis: An examination of group differences and individual differences. *Neuropsychologia* 2013;51:2918-29.

Ji Q, Perchellet A, Goverman JM. Viral infection triggers central nervous system autoimmunity via activation of CD8+ T cells expressing dual TCRs. *Nat Immunol* 2010;11:628-34.

K

Kennedy DP, Redcay E, Courchesne E. Failing to deactivate: resting functional abnormalities in autism. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006;103:8275-80.

Koch MA, Norris DG, Hund-Georgiadis M. An Investigation of Functional and Anatomical Connectivity Using Magnetic Resonance Imaging. *NeuroImage* 2002;16:241-50.

Koch-Henriksen N, Sørensen PS. The changing demographic pattern of multiple sclerosis epidemiology. *Lancet Neurol* 2010;9:520-32.

Koch-Henriksen N, Sorensen PS. Why does the north-south gradient of incidence of multiple sclerosis seem to have disappeared on the northern hemisphere? *J Neurol Sci* 2011;311:58-63.

Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983;33:1444-52.

Kutzelnigg A, Lucchinetti CF, Stadelmann C, Brück W, Rauschka H, Bergmann M, et al. Cortical demyelination and diffuse white matter injury in multiple sclerosis. *Brain* 2005;128:2705-12.

L

Lassmann H, Brück W, Lucchinetti CF. The immunopathology of multiple sclerosis: an overview. *Brain Pathol* 2007;17:210-8.

Lassmann H. Pathology and disease mechanisms in different stages of multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2013;333:1-4.

Leopold DA, Murayama Y, Logothetis NK. Very Slow Activity Fluctuations in Monkey Visual Cortex: Implications for Functional Brain Imaging. *Cereb Cortex* 2003;13:422-33.

Lerdal A, Celius EG, Krupp L, Dahl AA. A prospective study of patterns of fatigue in multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2007;14:1338-43.

Li K, Guo L, Nie J, Li G, Liu T. Review of methods for functional brain connectivity detection using fMRI. *Comput Med Imaging Graph* 2009;33:131-9.

Liu Y, Liang P, Duan Y, Jia X, Yu C, Zhang M, et al. Brain plasticity in relapsing-remitting multiple sclerosis: evidence from resting-state fMRI. *J Neurol Sci* 2011;304:127-31.

Loitfelder M, Filippi M, Rocca M, Valsasina P, Ropele S, Jehna M, et al. Abnormalities of Resting State Functional Connectivity Are Related to Sustained Attention Deficits in MS. *PLoS ONE* 2012;7:e42862.

Louapre C, Perlberg V, García-Lorenzo D, Urbanski M, Benali H, Assouad R, et al. Brain networks disconnection in early multiple sclerosis cognitive deficits: An anatomofunctional study. *Hum Brain Mapp* 2014;Mar 31.

Loui P, Zamm A, Schlaug G. Enhanced functional networks in absolute pitch. *NeuroImage* 2012;63:632-40.

Lowe MJ, Phillips MD, Lurito JT, Mattson D, Dziedzic M, Mathews VP. Multiple sclerosis: low-frequency temporal blood oxygen level-dependent fluctuations indicate reduced functional connectivity initial results. *Radiology* 2002;224:184-92.

Lu H, Zou Q, Gu H, Raichle ME, Stein EA, Yang Y. Rat brains also have a default mode network. *Proc Natl Acad Sci* 2012;109:3979-84.

Lublin FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. *Neurology* 1996;46:907-11.

Lucchinetti C, Brück W, Parisi J, Scheithauer B, Rodriguez M, Lassmann H. Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: implications for the pathogenesis of demyelination. *Ann Neurol* 2000;47:707-17.

Lycklama G, Thompson A, Filippi M, Miller D, Polman C, Fazekas F, et al. Spinal-cord MRI in multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2003;2:555-62.

M

Magliozzi R, Howell O, Vora A, Serafini B, Nicholas R, Puopolo M, et al. Meningeal B-cell follicles in secondary progressive multiple sclerosis associate with early onset of disease and severe cortical pathology. *Brain* 2007;130:1089-104.

Maguire EA, Gadian DG, Johnsrude IS, Good CD, Ashburner J, Frackowiak RS, et al. Navigation-related structural change in the hippocampi of taxi drivers. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000;97:4398-403.

Mainero C, Pantano P, Caramia F, Pozzilli C. Brain reorganization during attention and memory tasks in multiple sclerosis: insights from functional MRI studies. *J Neurol Sci* 2006;245:93-8.

Mantini D, Gerits A, Nelissen K, Durand J-B, Joly O, Simone L, et al. Default Mode of Brain Function in Monkeys. *J Neurosci* 2011;31:12954-62.

Masjuan J, Alvarez-Cermeño JC, García-Barragán N, Díaz-Sánchez M, Espiño M, Sádaba MC, et al. Clinically isolated syndromes: a new oligoclonal band test accurately predicts conversion to MS. *Neurology* 2006;66:576-8.

Mason MF, Norton MI, Van Horn JD, Wegner DM, Grafton ST, Macrae CN. Wandering Minds: The Default Network and Stimulus-Independent Thought. *Science* 2007;315:393-5.

Mazoyer B, Zago L, Mellet E, Bricogne S, Etard O, Houdé O, et al. Cortical networks for working memory and executive functions sustain the conscious resting state in man. *Brain Res Bull* 2001;54:287-98.

McKeown MJ, Sejnowski TJ. Independent component analysis of fMRI data: examining the assumptions. *Hum Brain Mapp* 1998;6:368-72.

Medaer R. Does the history of multiple sclerosis go back as far as the 14th century? *Acta Neurol*

Scand 1979;60:189-92.

Meskaldji DE, Ottet M-C, Cammoun L, Hagmann P, Meuli R, Eliez S, et al. Adaptive strategy for the statistical analysis of connectomes. *PloS One* 2011;6:e23009.

Mevel K, Grassiot B, Chételat G, Defer G, Desgranges B, Eustache F. The default mode network: cognitive role and pathological disturbances. *Rev Neurol (Paris)* 2010;166:859-72.

Miller D, Barkhof F, Montalban X, Thompson A, Filippi M. Clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis, part I: natural history, pathogenesis, diagnosis, and prognosis. *Lancet Neurol* 2005;4:281-8.

Miller H, Newell DJ, Ridley A. Multiple sclerosis. Treatment of acute exacerbations with corticotrophin (A.C.T.H.). *Lancet* 1961;2:1120-2.

Modha DS, Singh R. Network architecture of the long-distance pathways in the macaque brain. *Proc Natl Acad Sci* 2010;107:13485-90.

Mohammadi B, Kollwe K, Samii A, Krampfl K, Dengler R, Münte TF. Changes of resting state brain networks in amyotrophic lateral sclerosis. *Exp Neurol* 2009;217:147-53.

Moosmann M, Ritter P, Krastel I, Brink A, Thees S, Blankenburg F, et al. Correlates of alpha rhythm in functional magnetic resonance imaging and near infrared spectroscopy. *NeuroImage* 2003;20:145-58.

N

Neuner I, Arrubla J, Werner CJ, Hitz K, Boers F, Kawohl W, et al. The Default Mode Network and EEG Regional Spectral Power: A Simultaneous fMRI-EEG Study. *PloS One* 2014;9(2):e88214.

Newman NJ. Optic neuropathy. *Neurology* 1996;46:315-22.

Nir Y, Hasson U, Levy I, Yeshurun Y, Malach R. Widespread functional connectivity and fMRI fluctuations in human visual cortex in the absence of visual stimulation. *NeuroImage* 2006;30:1313-24.

Nir Y, Mukamel R, Dinstein I, Privman E, Harel M, Fisch L, et al. Interhemispheric correlations of slow spontaneous neuronal fluctuations revealed in human sensory cortex. *Nat Neurosci* 2008;11:1100-8.

O

Oksenberg JR, Baranzini SE. Multiple sclerosis genetics--is the glass half full, or half empty? *Nat Rev Neurol* 2010;6:429-37.

Ouallet J-C, Brochet B. Aspects cliniques, physiopathologiques, et thérapeutiques de la sclérose en plaques. *EMC – Neurol* 2004;1:415-57.

PQ

Pantano P, Iannetti GD, Caramia F, Mainero C, Legge SD, Bozzao L, et al. Cortical motor reorganization after a single clinical attack of multiple sclerosis. *Brain* 2002;125:1607-15.

Pantano P, Mainero C, Lenzi D, Caramia F, Iannetti GD, Piattella MC, et al. A longitudinal fMRI study on motor activity in patients with multiple sclerosis. *Brain* 2005;128:2146-53.

Pantano P, Bernardi S, Tinelli E, Pontecorvo S, Lenzi D, Raz E, et al. Impaired cortical deactivation during hand movement in the relapsing phase of multiple sclerosis: a cross-sectional and longitudinal fMRI study. *Mult Scler* 2011;17:1177-84.

Parisi L, Rocca MA, Valsasina P, Panicari L, Mattioli F, Filippi M. Cognitive rehabilitation correlates with the functional connectivity of the anterior cingulate cortex in patients with multiple sclerosis. *Brain Imaging Behav* 2012;Apr 19.

Patsopoulos NA, Bayer Pharma MS Genetics Working Group, Steering Committees of Studies Evaluating IFN β -1b and a CCR1-Antagonist, ANZgene Consortium, GeneMSA, International Multiple Sclerosis Genetics Consortium, et al. Genome-wide meta-analysis identifies novel multiple sclerosis susceptibility loci. *Ann Neurol* 2011;70:897-912.

Pender MP. The essential role of Epstein-Barr virus in the pathogenesis of multiple sclerosis. *Neuroscientist* 2011;17:351-67.

Penner I-K, Rausch M, Kappos L, Opwis K, Radü EW. Analysis of impairment related functional architecture in MS patients during performance of different attention tasks. *J Neurol* 2003;250:461-72.

Perlberg V, Bellec P, Anton J-L, Péligrini-Issac M, Doyon J, Benali H. CORSICA: correction of structured noise in fMRI by automatic identification of ICA components. *Magn Reson Imaging* 2007;25:35-46.

Peterson JW, Bö L, Mörk S, Chang A, Trapp BD. Transected neurites, apoptotic neurons, and reduced inflammation in cortical multiple sclerosis lesions. *Ann Neurol* 2001;50:389-400.

Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol* 2011;69:292-302.

Poser CM. Viking voyages: the origin of multiple sclerosis? An essay in medical history. *Acta Neurol Scand* 1995;161:11-22.

Poser S, Kurtzke JF. Epidemiology of MS. *Neurology* 1991;41:157-8.

Quigley M, Cordes D, Turski P, Moritz C, Houghton V, Seth R, et al. Role of the Corpus Callosum in Functional Connectivity. *Am J Neuroradiol* 2003;24:208-12.

R

Raichle ME, Mintun MA. Brain Work and Brain Imaging. *Annu Rev Neurosci* 2006;29:449-76.

Rao SM, Leo GJ, Bernardin L, Unverzagt F. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. I. Frequency, patterns, and prediction. *Neurology* 1991;41:685-91.

Reddy H, Narayanan S, Woolrich M, Mitsumori T, Lapierre Y, Arnold DL, et al. Functional brain reorganization for hand movement in patients with multiple sclerosis: defining distinct effects of injury and disability. *Brain* 2002;125:2646-57.

Richiardi J, Gschwind M, Simioni S, Annoni J-M, Greco B, Hagmann P, et al. Classifying minimally disabled multiple sclerosis patients from resting state functional connectivity. *NeuroImage* 2012;62:2021-33.

Rico A, Audoin B, Franques J, Eusebio A, Reuter F, Malikova I, Ali Cherif A, Pouget J, Pelletier J, Attarian S. Motor evoked potentials in clinically isolated syndrome suggestive of multiple sclerosis. *Mult Scler* 2009;15:355-62.

Rico A, Zaaoui W, Franques J, Attarian S, Reuter F, Malikova I, et al. Motor cortical reorganization is present after a single attack of multiple sclerosis devoid of cortico-spinal dysfunction. *Magma* 2011;24:77-84.

Rivers TM, Schwentker FF. Encephalomyelitis accompanied by myelin destruction experimentally produced in monkeys. *J Exp Med* 1935;61:689-702.

Rocca MA, Gavazzi C, Mezzapesa DM, Falini A, Colombo B, Mascalchi M, et al. A functional magnetic resonance imaging study of patients with secondary progressive multiple sclerosis. *NeuroImage* 2003;19:1770-7.

Rocca MA, Mezzapesa DM, Falini A, Ghezzi A, Martinelli V, Scotti G, et al. Evidence for axonal pathology and adaptive cortical reorganization in patients at presentation with clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis. *NeuroImage*. 2003 Apr;18(4):847-55.

Rocca MA, Colombo B, Falini A, Ghezzi A, Martinelli V, Scotti G, et al. Cortical adaptation in patients with MS: a cross-sectional functional MRI study of disease phenotypes. *Lancet Neurol* 2005;4:618-26.

Rocca MA, Valsasina P, Absinta M, Riccitelli G, Rodegher ME, Misci P, et al. Default-mode network dysfunction and cognitive impairment in progressive MS. *Neurology* 2010;74:1252-9.

Rocca MA, Valsasina P, Martinelli V, Misci P, Falini A, Comi G, et al. Large-scale neuronal network dysfunction in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurology* 2012;79:1449-57.

Roosendaal SD, Schoonheim MM, Hulst HE, Sanz-Arigitia EJ, Smith SM, Geurts JJG, et al. Resting state networks change in clinically isolated syndrome. *Brain* 2010;133:1612-21.

Rose AS, Kuzma JW, Kurtzke JF, Namerow NS, Sibley WA, Tourtellotte WW. Cooperative study in the evaluation of therapy in multiple sclerosis. ACTH vs. Placebo, final report. *Neurology* 1970;20:1-59.

S

Salvador R, Suckling J, Coleman MR, Pickard JD, Menon D, Bullmore E. Neurophysiological architecture of functional magnetic resonance images of human brain. *Cereb Cortex* 2005;15:1332-42.

Sandrone S. A DMN-based functional taxonomy of the resting human brain: Is essential really invisible to the eye? *Brain Res Bull* 2013;99:A1-A3.

Schacter DL, Addis DR, Buckner RL. Remembering the past to imagine the future: the prospective brain. *Nat Rev Neurosci* 2007;8:657-61.

Schilbach L, Eickhoff SB, Rotarska-Jagiela A, Fink GR, Vogeley K. Minds at rest? Social cognition as the default mode of cognizing and its putative relationship to the “default system” of the brain. *Conscious Cogn* 2008;17:457-67.

Schmithorst VJ, Holland SK. A Comparison of Three Methods for Generating Group Statistical Inferences from Independent Component Analysis of fMRI Data. *J Magn Reson Imaging* 2004;19:365-8.

Schoonheim MM, Geurts JJG, Barkhof F. The limits of functional reorganization in multiple

sclerosis. *Neurology* 2010;74:1246-7.

Schoonheim MM, Geurts JGG, Landi D, Douw L, van der Meer ML, Vrenken H, et al. Functional connectivity changes in multiple sclerosis patients: a graph analytical study of MEG resting state data. *Hum Brain Mapp* 2013;34:52-61.

Shmuel A, Leopold DA. Neuronal correlates of spontaneous fluctuations in fMRI signals in monkey visual cortex: Implications for functional connectivity at rest. *Hum Brain Mapp* 2008;29:751-61.

Shulman GL, Fiez JA, Corbetta M, Buckner RL, Miezin FM, Raichle ME, et al. Common Blood Flow Changes across Visual Tasks: II. Decreases in Cerebral Cortex. *J Cogn Neurosci* 1997;9:648-63.

Siegert RJ, Abernethy DA. Depression in multiple sclerosis: a review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:469-75.

Simon KC, van der Mei IAF, Munger KL, Ponsonby A, Dickinson J, Dwyer T, et al. Combined effects of smoking, anti-EBNA antibodies, and HLA-DRB1*1501 on multiple sclerosis risk. *Neurology* 2010;74:1365-71.

Sporns O. The human connectome: Origins and challenges. *NeuroImage* 2013;80:53-61.

Stern ER, Fitzgerald KD, Welsh RC, Abelson JL, Taylor SF. Resting-State Functional Connectivity between Fronto-Parietal and Default Mode Networks in Obsessive-Compulsive Disorder. *PLoS ONE* 2012;7:e36356.

Sundström P, Nyström M, Ruuth K, Lundgren E. Antibodies to specific EBNA-1 domains and HLA DRB1*1501 interact as risk factors for multiple sclerosis. *J Neuroimmunol* 2009;215:102-7.

Sweet LH, Rao SM, Primeau M, Mayer AR, Cohen RA. Functional magnetic resonance imaging of working memory among multiple sclerosis patients. *J Neuroimaging* 2004;14:150-7.

T

Tessitore A, Esposito F, Vitale C, Santangelo G, Amboni M, Russo A, et al. Default-mode network connectivity in cognitively unimpaired patients with Parkinson disease. *Neurology*. 2012;79:2226-32.

Trapp BD, Peterson J, Ransohoff RM, Rudick R, Mörk S, Bö L. Axonal transection in the lesions of multiple sclerosis. *N Engl J Med* 1998;338:278-85.

Tuladhar AM, Snaphaan L, Shumskaya E, Rijpkema M, Fernandez G, Norris DG, et al. Default Mode Network Connectivity in Stroke Patients. *PLoS ONE*;8:e66556.

Tzourio-Mazoyer N, Landeau B, Papathanassiou D, Crivello F, Etard O, Delcroix N, et al. Automated anatomical labeling of activations in SPM using a macroscopic anatomical parcellation of the MNI MRI single-subject brain. *NeuroImage* 2002;15:273-89.

V

Van Bogaert L. Post-infectious encephalomyelitis and multiple sclerosis; the significance of perivenous encephalomyelitis. *J Neuropathol Exp Neurol* 1950;9:219-49.

Van den Heuvel MP, Kahn RS, Goñi J, Sporns O. High-cost, high-capacity backbone for global brain communication. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2012;109:11372-7.

Van Essen DC, Ugurbil K, Auerbach E, Barch D, Behrens TEJ, Bucholz R, et al. The Human Connectome Project: A data acquisition perspective. *NeuroImage* 2012;62:2222-31.

Van Schependom J, Gielen J, Laton J, D'hooghe MB, De Keyser J, Nagels G. Graph theoretical analysis indicates cognitive impairment in MS stems from neural disconnection. *NeuroImage Clin* 2014;4:403-10.

Varoquaux G, Sadaghiani S, Pinel P, Kleinschmidt A, Poline JB, Thirion B. A group model for stable multi-subject ICA on fMRI datasets. *NeuroImage* 2010;51:288-99.

Viglietta V, Baecher-Allan C, Weiner HL, Hafler DA. Loss of functional suppression by CD4+CD25+ regulatory T cells in patients with multiple sclerosis. *J Exp Med* 2004;199:971-9.

Vincent JL, Snyder AZ, Fox MD, Shannon BJ, Andrews JR, Raichle ME, et al. Coherent Spontaneous Activity Identifies a Hippocampal-Parietal Memory Network. *J Neurophysiol* 2006;96:3517-31.

Vincent JL, Patel GH, Fox MD, Snyder AZ, Baker JT, Van Essen DC, et al. Intrinsic functional architecture in the anaesthetized monkey brain. *Nature* 2007;447:83-6.

Vukusic S, Confavreux C. Histoire naturelle de la sclérose en plaques. *Presse Médicale* 2010;39:359-62.

W

Wang Z, Yan C, Zhao C, Qi Z, Zhou W, Lu J, et al. Spatial patterns of intrinsic brain activity in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a resting-state functional MRI study. *Hum Brain Mapp* 2011;32:1720-40.

Watts DJ, Strogatz SH. Collective dynamics of "small-world" networks. *Nature* 1998;393:440-2.

Weinshenker BG, Bass B, Rice GP, Noseworthy J, Carriere W, Baskerville J, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. I. Clinical course and disability. *Brain* 1989;112:133-46.

Whitfield-Gabrieli S, Thermenos HW, Milanovic S, Tsuang MT, Faraone SV, McCarley RW, et al. Hyperactivity and hyperconnectivity of the default network in schizophrenia and in first-degree relatives of persons with schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009;106:1279-84.

Wishart HA, Saykin AJ, McDonald BC, Mamourian AC, Flashman LA, Schuschu KR, et al. Brain activation patterns associated with working memory in relapsing-remitting MS. *Neurology* 2004;62:234-8.

Wucherpfennig KW, Strominger JL. Molecular mimicry in T cell-mediated autoimmunity: viral peptides activate human T cell clones specific for myelin basic protein. *Cell* 1995;80:695-705.

Publications du doctorant

➤ ARTICLES PUBLIES

Faivre A, Rico A, Zaaoui W, Crespy L, Reuter F, Wybrecht D, Soulier E, Malikova I, Confort-Gouny S, Cozzone PJ, Pelletier J, Ranjeva JP, Audoin B. Assessing brain connectivity at rest is clinically relevant in early multiple sclerosis. *Mult Scler* 2012;18(9):1251-8.

Crespy L, Zaaoui W, Lemaire M, Rico A, **Faivre A**, Reuter F, Malikova I, Confort-Gouny S, Cozzone PJ, Pelletier J, Ranjeva JP, Audoin B. Prevalence of grey matter pathology in early multiple sclerosis assessed by magnetization transfer ratio imaging. *Plos One* 2011;6:e24969.

Reuter F, Zaaoui, Crespy L, **Faivre A**, Rico A, Malikova I, Confort-Gouny S, Cozzone PJ, Ranjeva JP, Pelletier J, Audoin B. Cognitive impairment at the onset of multiple sclerosis: relationship to lesion location. *Mult Scler* 2011;17(6):755-8.

Reuter F, Zaaoui, Crespy L, **Faivre A**, Rico A, Malikova I, Soulier E, Viout P, Ranjeva JP, Pelletier J, Audoin B. Frequency of cognitive impairment dramatically increases during the first 5 years of multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011;82:1157-9.

Zaaoui W, Reuter F, Rico A, **Faivre A**, Crespy L, Malikova I, Soulier E, Viout P, Le Fur Y, Confort-Gouny S, Cozzone PJ, Pelletier J, Ranjeva JP, Audoin B. Occurrence of neuronal dysfunction during the first 5 years of multiple sclerosis is associated with cognitive deterioration. *J Neurol* 2011;258:811-9.

Durante L, Zaaoui W, Rico A, Crespy L, Wybrecht D, **Faivre A**, Reuter F, Malikova I, Pommier G, Confort-Gouny S, Cozzone PJ, Ranjeva JP, Pelletier J, Boucraut J, Audoin B. Intrathecal synthesis of IgM measured after a first demyelinating event suggestive of multiple sclerosis is associated with subsequent MRI brain lesion accrual. *Mult Scler* 2012;18(5):587-91.

Voxelwise analysis of conventional magnetic resonance imaging to predict future disability in early relapsing-remitting multiple sclerosis. Wybrecht D, Reuter F, Zaaoui W, **Faivre A**, Crespy L, Rico A, Malikova I, Confort-Gouny S, Soulier E, Cozzone PJ, Pelletier J, Ranjeva JP, Audoin B. *Mult Scler* 2012;18(11):1585-91.

➤ ARTICLES SOUMIS

Faivre A, Rico A, Zaaoui W, Reuter F, Confort-Gouny S, Guye M, Pelletier J, Ranjeva JP, Audoin B. Relationships between brain functional plasticity depicted at rest and during action

in the motor system of early multiple sclerosis patients: an exploratory fMRI study. Soumis à Journal of Clinical Neuroscience.

Robinet E, **Faivre A**, Rousseau C, Le Troter A, Zaaoui W, Rico A, Raillard J, Tisserand S, Reuter F, Malikova I, Soulier E, Confort-Gouny S, Cozzone PJ, Asquinazi P, Bardot P, Guye M, Pelletier J, Ranjeva JP, Achard S, Audoin B. Rehabilitation is associated with structural and functional brain plasticity in patients with multiple sclerosis. Soumis à Multiple Sclerosis Journal.

Faivre A, Robinet E, Rousseau C, Maarouf A, Le Troter A, Zaaoui W, Doche E, Rico A, Reuter F, Wybrecht D, Malikova I, Soulier E, Confort-Gouny S, Cozzone PJ, Guye M, Pelletier J, Ranjeva JP, Achard S, Audoin B. Disruption of brain functional reorganization leads to disability progression in multiple sclerosis. Soumis à Brain.

➤ **COMMUNICATIONS AFFICHEES**

Faivre A, Rico A, Zaaoui W, Crespy L, Reuter F, Wybrecht D, Soulier E, Malikova I, Confort-Gouny S, Cozzone PJ, Pelletier J, Ranjeva JP, Audoin B. Etude de la connectivité cérébrale par IRM fonctionnelle de repos au stade précoce de la Sclérose en Plaques. 1^{er} Congrès de la Société Française de Résonance Magnétique en Biologie et Médecine, Mars 2012, Marseille.

Faivre A, Rico A, Zaaoui W, Crespy L, Reuter F, Wybrecht D, Soulier E, Malikova I, Confort-Gouny S, Cozzone PJ, Pelletier J, Ranjeva JP, Audoin B. Etude de la connectivité cérébrale par IRM fonctionnelle de repos au stade précoce de la Sclérose en Plaques. Congrès annuel Fondation ARSEP, Juin 2012, Paris.

Faivre A, Rico A, Zaaoui W, Crespy L, Reuter F, Wybrecht D, Soulier E, Malikova I, Confort-Gouny S, Cozzone PJ, Pelletier J, Ranjeva JP, Audoin B. Assessing brain at rest is clinically relevant in multiple sclerosis. European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis, Octobre 2012, Lyon.

Robinet E, **Faivre A**, Zaaoui W, Le Troter A, Bardot P, Askinasi P, Confort-Gouny S, Guye M, Pelletier J, Ranjeva JP, Achard S, Audoin B. 19th Organization for Human Brain Mapping annual meeting, Juin 2013, Seattle, USA.