



**Université  
de Toulouse**

# THÈSE

En vue de l'obtention du

## DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

Déjà délivré par :

Université Toulouse 3 Paul Sabatier (UT3 Paul Sabatier)

---

**Présentée et soutenue par :**

**Perrine Bertrand**

Le vendredi 12 octobre 2012

**Titre :**

Etude en IRM des modifications des connectivités cérébrales anatomique et fonctionnelle en fonction de l'âge chez le sujet sain.

---

ED GEET : Radio-physique et Imagerie Médicale

**Unité de recherche :**

INSERM Unité 825

**Directeur(s) de Thèse :**

Abdel-Kader Boulanouar

**Rapporteurs :**

Jean-François Démonet

Rachid Deriche

**Autre(s) membre(s) du jury :**

Michèle Allard

Isabelle Berry

Xavier Franceries



*à Christian,*



# Remerciements

---

Je tiens tout d'abord à remercier Isabelle Berry, Michèle Allard, Jean-François Démonet, Rachid Deriche et Xavier Franceries pour avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse en ce vendredi 12 octobre 2012. Merci de m'avoir fait l'honneur de lire, d'écouter, de discuter et de juger mon travail. Merci pour vos remarques, conseils, et encouragements nombreux. Et merci également d'avoir partagé un verre avec moi en ce jour si riche en émotions.

Je remercie mon directeur de thèse, Kader Boulanouar de m'avoir accueillie pour mener à bien votre idée de projet, de m'avoir choisie et confié ce travail. Merci de m'avoir fait confiance entièrement pour le protocole, et de m'avoir laissée me l'approprier. Merci Kader pour votre patience, votre gentillesse et votre disponibilité. Merci pour vos conseils judicieux tout au long de ma thèse et pour la préparation de l'oral.

Je vous remercie Pierre Celsis pour votre accueil, votre gentillesse à mon égard. D'avoir créé une unité où il fait bon vivre et où le dialogue, l'entraide et le travail d'équipe priment. Merci aussi d'avoir cru en moi, en mes capacités, de m'avoir écoutée, de m'avoir aidée (aussi bien humainement que matériellement). Merci aussi d'avoir fait passer toutes les visites d'inclusion et toujours avec le sourire et votre disponibilité.

Un merci plus particulier pour toi Patrice Péran sans qui tout cela n'aurait jamais pu être possible. « Patrice, on peut faire un batch ? » « Tu peux m'aider ? » Le « oui » qui a suivi a été décisif. Tu m'as aidée, encouragée, soutenue, portée, motivée, écoutée, crue, fais confiance. Merci pour tout ça, tu as rendu ma thèse motivante, intéressante et tellement plus agréable.

Je remercie Xavier Franceries de m'avoir suivie tout au long de cette expérience et en plus d'avoir été dans mon jury, car c'est toi qui me connais le mieux et qui me suis et me soutiens depuis le début (depuis le master 1 au moins), de prof, à conseiller, à tuteur pédagogique, qui m'a permis d'accéder au monitorat, puis à un poste d'ATER, mon acolyte de SFPM, et j'en passe !!

Je remercie Jean-Albert Lotterie, d'avoir participé à ce projet, et sans vous rien n'aurait été possible. Merci pour avoir analysé les images IRM de mes 50 sujets, et d'avoir été si rapide dans vos réponses. Merci aussi pour vos conseils et votre soutien.

Un grand merci à la meilleure des team, celle de l'IRM : merci à vous tous, tous les 4, Lucette, Hélène, Nathalie et Jean-Pierre. A chaque fois que j'arrivais le moral dans les chaussettes, je repartais le cœur plus léger et pleine d'espoir pour cette thèse. Les manip' avec vous étaient des bouffées d'oxygène, merci vraiment ! Merci aussi de m'avoir par la même occasion aidée pour traiter les données !

Je remercie tous les membres de l'Unité 825, merci tout simplement d'être là, avec nous, avec les étudiants, votre bonne humeur, nos rires, nos discussions, et votre porte ouverte pour des conseils. . Merci à tous pour l'écoute et le soutien au quotidien. Je remercie notamment Josette Pastor, de m'avoir aidée pour les tests statistiques, merci d'avoir été toujours de bon conseil (que ce soit pour l'écrit ou pour l'oral), et de m'avoir soutenue jusqu'au bout. Merci à Nicolas Chauveau de m'avoir aidée pour les résultats de l'épaisseur corticale, de m'avoir tout bien expliqué et d'avoir fait de cette

partie là de ma thèse ce qu'elle est devenue. Un merci pour toi chère Martine, merci de ta gentillesse à mon égard. Tu m'as simplifié la vie tant de fois, c'était tellement rassurant de te savoir là, que tout puisse se régler. Merci à Eric le meilleur des informaticiens, et surtout le plus sympa. Merci à tous les étudiants de l'INSERM et aussi du CerCO ! Pour votre présence, les fous rire du midi, et bien plus, qui ont fait que maintenant nous sommes amis. Merci d'avoir rendu cette thèse bien plus agréable, et de m'écouter râler tout le temps. Merci pour les bons moments, les soirées, les cinés, les apéros-tapas, les potins, et surtout la super vidéo des Perrinades !! Merci de m'avoir supportée toutes ces années. Notamment je remercie celles qui sont maintenant mes amies : mon Est', la meilleure des colloc, Débo Balanchine comme au cinéma, Laure ma poulpe, Méla ma voisine the place to be, Ayesha dans la même galère, Caro la danseuse, Pauline la plus belle, Caro la meilleure des élèves, Maya la plus fun. Et bien sûr les anciennes qui montrent que oui c'est possible : Eveu, grande Laure, Méla. Et la nouvelle qui nous regarde avec des grands yeux : Charlotte. Mais je n'oublie pas les garçons : Jean ma plus belle rencontre et mon meilleur soutien, Djidji le plus excel, Fede le plus italien, Flo le plus footeux, Renaud le plus scientifique, Samuel le plus discret, Ludovic le plus stylé. Et les nouveaux : Pistache et Boris !

Je remercie ma famille et mes amis, de m'avoir supportée pendant ces 4 années, et d'avoir été là pour moi au quotidien même quand ça n'allait pas. Je remercie bien évidemment mon Christian qui m'a, on peut le dire presque obligée à faire ce doctorat, et qui m'a soutenue tout le long en s'inquiétant de temps en temps quand même. Je remercie profondément FX d'avoir partagé ma vie et d'avoir été là tout le temps, même dans les pires moments, sans jamais baisser les bras, de m'avoir réconfortée, poussée et aidée pour tout, toujours positif, au quotidien, pour le travail de recherche et aussi à la fin pour l'oral. Mon frère Julien pour ne pas insister quand je lui disais « la thèse c'est un sujet tabou » et qui du coup n'a rien su de ce que je faisais pendant près de 3 ans ! Merci à ma mamie de me mettre sur un piédestal. Merci à tous mes amis, qu'ils soient toulousains, parisiens, auscitains, tarbais, ou même guadeloupéens, qui ont bien compris qu'il ne fallait pas me demander si « la thèse ça avance ? », mais qui étaient là quand je voulais en parler, sortir ou me changer les idées et qui me disaient « mais si tu vas t'en sortir » en croyant en moi. Et bien sûr je n'oublie pas ma maman qui n'aura jamais su que je faisais une thèse mais qui m'a toujours soutenue et encouragée dans tous mes projets, en m'inculquant que quoi que je fasse comme études ou dans la vie le plus important c'est que je sois heureuse.

Et enfin un énorme merci aux 50 participants de mon étude, qui ont passé plus de 3h avec moi ! Vous qui m'avez fait confiance et « confié votre cerveau » ! Qui êtes venus par sympathie, par amitié, par fraternité, pour vos enfants, par connaissance, ou bien pour la recherche. Sans vous rien de tout cela n'aurait été possible.

# Liste des abréviations

---

ADC : Coefficient de Diffusion Apparent

ADNI : l'Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative

BA : Aire de Brodmann

D : Dosenbach

DM : Default-mode

DSI : Diffusion Spectrum Imaging

DTI : Diffusion Tensor Imaging

EPI : Echo Planar Imaging

FA : Fraction d'Anisotropie

ICA : Analyse en Composantes Indépendantes

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

MA : Maladie d'Alzheimer

MD : Diffusivité Moyenne

MMSE : Mini Mental State Examination

MNI : Montreal Neurological Institute

NBS : Network-Based Statistic

PCA : Analyse en Composantes Principales

RL/RI : Rappel Libre / Rappel Indiqué

SB : Substance Blanche

SG : Substance Grise

TMT : Trail Making Test

TR : Temps de Réaction

VBCT : Voxel-Based Cortical Thickness

VBM : Voxel-Based Morphometry



<b>INTRODUCTION GENERALE.....</b>	<b>15</b>
<b>CONTEXTE DES TRAVAUX.....</b>	<b>19</b>
<b>PARTIE I.....</b>	<b>21</b>
<b>Eléments de neuroanatomie, vieillissement et connectivité cérébrale.....</b>	<b>21</b>
Chapitre 1.  Eléments de neuroanatomie .....	23
1.1.  L'encéphale à l'échelle macroscopique.....	23
1.1.1.  Le cerveau.....	23
1.1.2.  Le cervelet .....	24
1.1.3.  Le tronc cérébral.....	24
1.2.  La substance grise ou cortex cérébral .....	25
1.2.1.  Les lobes cérébraux .....	25
1.2.2.  Repères corticaux .....	26
1.2.3.  Aires de Brodmann .....	27
1.3.  La substance blanche .....	28
1.3.1.  Les faisceaux d'association .....	30
1.3.2.  Les faisceaux commissuraux.....	30
1.3.3.  Les faisceaux de projection .....	31
Chapitre 2.  Le vieillissement du cerveau.....	33
2.1.  Vieillessement comportemental ou cognitif .....	34
2.1.1.  Modifications des compétences cognitives liées à l'âge .....	35
2.1.2.  Dynamique et facteurs confondants des modifications cognitives liées à l'âge .....	36
2.2.  Vieillessement et pathologies neurodégénératives.....	38
2.3.  Vieillessement en neuroimagerie.....	39
2.3.1.  Modèles du vieillissement .....	40
2.3.2.  Modifications structurelles.....	41
2.3.3.  Structures résistantes.....	43
2.3.4.  Exemples de vieillissement en images .....	43
2.4.  Résumé des points importants .....	44
Chapitre 3.  Connectivité cérébrale .....	47
3.1.  Notion de réseau.....	47
3.1.1.  Etude des réseaux .....	47
3.1.2.  Le cerveau comme réseau(x).....	48
3.2.  Notion de connectivité.....	50
3.2.1.  Connectivité anatomique .....	51
3.2.2.  Connectivité fonctionnelle .....	53
3.2.3.  Connectivité effective.....	54
3.3.  Les réseaux cérébraux.....	55
3.3.1.  Le "Default Mode Network" ou DMN.....	58
3.3.2.  Le réseau moteur.....	59
3.3.3.  Le réseau attentionnel.....	61
<b>PARTIE II.....</b>	<b>65</b>
<b>Imagerie par Résonance Magnétique.....</b>	<b>65</b>
Chapitre 1.  L'imagerie anatomique classique .....	67
Chapitre 2.  L'imagerie de diffusion .....	69
2.1.  Le phénomène de diffusion.....	69

2.2.	Imagerie pondérée en diffusion.....	70
2.2.1.	Historique .....	70
2.2.2.	Principe physique .....	71
2.2.3.	Séquence de diffusion .....	72
2.2.4.	Paramètres d'acquisition .....	74
2.2.4.1.	Coefficient de diffusion .....	74
2.2.4.2.	Atténuation du signal.....	75
2.2.5.	Exploitation des données .....	76
2.2.6.	Limitation et évolution de l'IRM de diffusion .....	79
2.3.	L'imagerie du tenseur de diffusion.....	79
2.3.1.	Le tenseur de diffusion .....	80
2.3.2.	Index dérivés du tenseur .....	83
2.3.2.1.	La trace ou la diffusion moyenne .....	83
2.3.2.2.	La fraction d'anisotropie .....	84
2.3.3.	L'imagerie de direction principale .....	86
2.3.4.	Applications cliniques.....	87
2.3.5.	Exploitation des données .....	88
2.4.	La tractographie .....	89
2.4.1.	Introduction.....	89
2.4.2.	Méthodes de tractographie.....	91
2.4.2.1.	Méthodes déterministes .....	91
2.4.2.2.	Méthodes probabilistes .....	93
2.4.3.	Point de départ et critères d'arrêt.....	94
2.4.3.1.	Point de départ ou point « germe » .....	94
2.4.3.2.	Critères d'arrêt .....	94
2.4.4.	Applications cliniques .....	95
2.4.5.	Vers d'autres modèles ? .....	96
2.5.	Autres modèles d'imagerie pondérée en diffusion : exemple de l'imagerie HARDI .....	96
Chapitre 3.	L'IRM fonctionnelle .....	99
3.1.	Principe.....	99
3.2.	Réalisation d'un examen d'IRMf.....	102
3.3.	Données acquises.....	103
3.4.	Application de l'IRMf.....	105

**PARTIE EXPERIMENTALE .....107**

**PARTIE I..... 109**

**Protocole expérimental..... 109**

Chapitre 1. Population étudiée .....

1.1. Critères d'inclusion .....

1.2. Critères d'exclusion .....

Chapitre 2. Réalisation du protocole.....

**PARTIE II..... 113**

**Exploration neuropsychologique..... 113**

Chapitre 1. Méthodologie .....

1.1. Acquisition des données .....

1.1.1. RL/RI : Rappel libre/rappel indicé.....

1.1.2.	DMS48 (a visual Delayed Matching-to-Sample task).....	114
1.1.3.	Fluences verbales littérales et catégorielles.....	115
1.1.4.	Batterie Rapide d'Evaluation Frontale (BREF) .....	115
1.1.5.	Empans auditivo-verbaux .....	115
1.1.6.	Trail Making Test, formes A et B.....	115
1.1.7.	Copie et restitution de la figure de Rey .....	116
1.1.8.	Praxies .....	116
1.2.	Méthodes d'analyse des données comportementales .....	117
Chapitre 2.	Résultats comportementaux .....	119
2.1.	Etude de la population .....	119
2.2.	Approche par régression .....	119
2.2.1.	Résultats .....	119
2.3.	Vérification des résultats par analyse de groupes .....	122
2.3.1.	Discussion .....	123
2.4.	Conclusion .....	123
<b>PARTIE III.....</b>		<b>125</b>
<b>Exploration en imagerie .....</b>		<b>125</b>
Chapitre 1.	Imagerie FLAIR.....	127
1.1.	Paramètres d'acquisition.....	127
1.2.	Exploitation des données .....	127
Chapitre 2.	Imagerie anatomique T1 .....	129
2.1.	Paramètres d'acquisition de l'image T1 .....	129
2.2.	Traitement des données issues du T1 : Voxel-Based Morphometry (VBM) .....	129
2.2.1.	Introduction.....	129
2.2.2.	Evaluation de l'atrophie.....	130
2.2.2.1.	Prétraitement des images.....	130
2.2.2.2.	Corrélation avec l'âge.....	132
2.2.2.3.	Corrélations avec les données neuropsychologiques .....	133
2.3.	Traitement des données issues du T1 : calcul de l'épaisseur corticale .....	134
2.3.1.	Méthode de calcul .....	134
2.3.2.	Résultats .....	137
2.3.2.1.	Comparaison de nos résultats avec ceux obtenus sur la population ADNI.....	137
2.3.2.2.	Corrélation avec l'âge selon les aires de Brodmann .....	138
2.3.2.3.	Corrélation avec l'âge selon les 22 zones.....	139
2.3.3.	Analyse de l'épaisseur corticale voxel à voxel .....	140
2.3.3.1.	Méthode.....	140
2.3.3.2.	Corrélation avec l'âge.....	141
2.3.3.3.	Corrélations avec les données neuropsychologiques .....	142
2.3.4.	Connectivité de l'épaisseur corticale.....	144
2.4.	Apport de l'imagerie anatomique à l'étude du vieillissement .....	147
Chapitre 3.	Imagerie fonctionnelle .....	149
3.1.	Paramètres d'acquisition.....	149
3.2.	Paradigmes expérimentaux.....	150
3.2.1.	Imagerie fonctionnelle d'activation motrice .....	150
3.2.2.	Imagerie fonctionnelle d'activation attentionnelle.....	151
3.2.3.	Imagerie fonctionnelle au repos.....	154
3.3.	Analyse des données comportementales acquises lors de l'IRMf .....	154
3.3.1.	Analyse quantitative et qualitative de la tâche attentionnelle .....	155

3.3.2.	Corrélation entre les données issues de la tâche attentionnelle et l'âge .....	157
3.3.3.	Discussion et conclusion.....	159
3.4.	Analyse des données d'imagerie fonctionnelle.....	159
3.4.1.	Tâche motrice.....	160
3.4.1.1.	Effet principal de la tâche motrice .....	160
3.4.1.2.	Tâche motrice et corrélation à l'âge .....	161
3.4.2.	Tâche attentionnelle .....	163
3.4.2.1.	Effet principal de l'épreuve d'attention .....	163
3.4.2.2.	Tâche attentionnelle et corrélation à l'âge.....	164
3.4.2.3.	Tâche attentionnelle et corrélation avec les données comportementales .....	167
3.4.3.	Conclusion .....	168
Chapitre 4.	Etude de la connectivité fonctionnelle.....	171
4.1.	Choix général des méthodes d'analyses .....	171
4.2.	Connectivité fonctionnelle lors de la tâche motrice .....	172
4.2.1.	Approche méthodologique.....	172
4.2.2.	Résultats .....	174
4.2.2.1.	Corrélations positives.....	175
4.2.2.2.	Corrélations négatives.....	178
4.3.	Connectivité fonctionnelle lors de la tâche attentionnelle.....	181
4.3.1.	Approche méthodologique.....	181
4.3.2.	Résultats .....	181
4.3.2.1.	Résultats obtenus lors de la condition "pop-out" .....	182
•	Corrélations positives .....	182
•	Corrélations négatives.....	183
4.3.2.2.	Résultats obtenus lors de la condition "attention" .....	184
•	Corrélations positives .....	184
•	Corrélations négatives.....	186
4.4.	Connectivité fonctionnelle au repos .....	186
4.4.1.	Approche méthodologique.....	186
4.4.1.1.	Analyse en composantes indépendantes (ICA).....	187
4.4.1.2.	ICA de groupe.....	188
4.4.2.	Résultats .....	190
4.4.2.1.	Le réseau "Default-Mode" .....	191
4.4.2.2.	Le réseau attentionnel ou de la mémoire de travail .....	193
4.5.	Discussion de la connectivité fonctionnelle .....	195
Chapitre 5.	Imagerie du tenseur de diffusion .....	197
5.1.	Paramètres d'acquisition.....	197
5.2.	Analyse des données DTI.....	197
5.2.1.	Calcul de la fraction d'anisotropie (FA).....	198
5.2.1.1.	Méthode.....	198
5.2.1.2.	Résultats.....	198
5.2.2.	Index de diffusivité moyenne (MD) .....	202
5.2.2.1.	Méthode.....	202
5.2.2.2.	Résultats.....	202
5.2.3.	Discussion .....	204
Chapitre 6.	Etude de la connectivité anatomique.....	207
6.1.	Méthodes d'analyse de la connectivité anatomique .....	207
6.1.1.	Méthode de tractographie .....	207
6.1.2.	Création de la matrice reflétant le réseau de connexions structurelles .....	209

6.1.3.	Méthode d'analyse du réseau .....	210
6.2.	Résultats.....	212
6.2.1.	Etude de la connectivité anatomique moyenne.....	212
6.2.2.	Corrélation en fonction de l'âge.....	214
6.2.3.	Comparaison des données selon deux groupes : jeunes versus âgés .....	215
6.3.	Discussion de la connectivité anatomique.....	220
Chapitre 7.	Apports réciproques des multi-modalités .....	223
7.1.	Index de la substance grise: MD, VBM et VBCT .....	223
7.2.	Connectivité anatomique et épaisseur corticale.....	226
7.3.	Connectivité anatomique et index d'anisotropie.....	228
7.4.	Discussion.....	229
<b>DISCUSSION GENERALE .....</b>		<b>231</b>
<b>CONCLUSION GENERALE .....</b>		<b>243</b>
<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES .....</b>		<b>247</b>
<b>ANNEXES .....</b>		<b>263</b>
<b>CONTRIBUTIONS SCIENTIFIQUES .....</b>		<b>283</b>
<b>RESUMES.....</b>		<b>287</b>



# INTRODUCTION

## GENERALE



Le cerveau poursuit son développement bien après la naissance. Nous naissons immature : les jeunes enfants ne peuvent ni parler, ni marcher, ni utiliser des outils, ni se mettre à la place d'autrui. Durant la première année de vie, le cerveau de l'enfant se modifie à grande vitesse, avec des neurones qui augmentent de taille, forment des trillions de connexions, et des cellules gliales qui continuent à se multiplier. Le cerveau devient donc un vaste réseau de connexions. On se rend bien compte du réseau extrêmement complexe que forme la substance blanche. Durant les dix dernières années, des études multidisciplinaires en neuroimagerie (Guye et al., 2008) ont fourni des méthodes basées sur l'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) capables d'explorer in vivo de manière non invasive les connectivités structurelles et fonctionnelles de ces réseaux à l'échelle macroscopique. Ces méthodes sont particulièrement intéressantes car une meilleure compréhension des réseaux du cerveau à une grande échelle est d'un enjeu crucial. En effet, ces réseaux ne sont pas seulement responsables de phénomènes cognitifs importants, ils permettraient aussi de comprendre les conséquences cliniques des maladies cérébrales. L'étude de ces connexions neuronales, qu'elles soient anatomiques ou fonctionnelles et une meilleure compréhension de ces réseaux est donc d'un enjeu majeur dans l'étude du cerveau humain. Depuis 2005, le terme "connectome" est même créé simultanément et indépendamment par Sporns (Sporns et al., 2005) et Hagmann (Hagmann, 2005). Le connectome est défini comme un plan complet des connexions neuronales dans le cerveau. Depuis, de nombreuses équipes étudient cette notion de connectome. L'équipe de Dosenbach en 2010 dans Science (Dosenbach et al., 2010), arrive même à prédire l'âge d'un cerveau humain de 7 à 30 ans grâce à ses propriétés même de connexions. D'autres équipes trouvent qu'un nombre croissant de pathologies semblent se refléter dans l'organisation de la connectivité cérébrale (Church et al., 2009, Seeley et al., 2009). Des différences dans ces propriétés de réseaux ont en effet été trouvées entre les sujets sains et les malades d'Alzheimer (He et al., 2008, Stam et al., 2007), dans des troubles de l'attention (Wang et al., 2009), dans la sclérose en plaque (He et al., 2009) et la schizophrénie (Bassett et al., 2009, Bassett et al., 2008, Wang et al., 2012, Liu et al., 2008a, Rubinov et al., 2009), ainsi que des associations avec l'âge ou le sexe (Wang et al., 2010, Gong et al., 2009) ou même "l'intelligence" (van den Heuvel et al., 2009, Li et al., 2009).

C'est dans ce contexte que s'inscrit notre travail. Au cours de ce travail de thèse nous avons donc voulu étudier les modifications de la connectivité cérébrale qui peuvent apparaître tout au long du vieillissement et de façon continue, ce qui donne au projet une spécificité unique. En effet les études portant sur les effets du vieillissement sur la connectivité ne prennent souvent en compte que deux groupes, des sujets jeunes et des sujets âgés, auxquels il faut rajouter une population de patients Alzheimer lorsque le but est le diagnostic de cette maladie. Egalement pour mieux appréhender

ces modifications, il paraît nécessaire de les suivre dès le jeune âge puisqu'il est admis que le vieillissement neuronal débute autour de 20 ans (Pfefferbaum and Sullivan, 2003, Ota et al., 2006). De plus, alors que beaucoup de recherches portent sur les maladies du vieillissement, il existe peu d'études informatives sur le vieillissement du cerveau en l'absence de maladie neurodégénérative. Les démences neurodégénératives sont des pathologies fréquentes dont la prévalence et l'incidence augmentent avec le vieillissement de la population. Etant donné l'augmentation de l'espérance de vie dans les pays industrialisés, il s'agit donc d'un problème important de santé publique. Or la prise en charge optimale des patients suppose une discrimination précise entre vieillissement normal et vieillissement pathologique.

C'est pourquoi nous nous intéressons plus particulièrement à ce vieillissement normal. Notre travail a donc consisté à analyser l'un des aspects les plus importants du fonctionnement cérébral, la connectivité cérébrale et ses modifications au cours de l'âge. La connectivité cérébrale est étudiée de deux manières : (i) connectivité anatomique correspondant aux relations structurelles reliant les aires cérébrales (ii) connectivité fonctionnelle correspondant aux corrélations temporelles de l'activité cérébrale entre les régions. L'autre spécificité de notre projet est donc d'adopter une approche multimodale dans l'étude du réseau cérébral au cours du vieillissement.

Ce document est divisé en trois grandes parties :

D'abord une première partie pour mettre en place le contexte scientifique de notre travail. Pour cela nous allons définir dans une première sous-partie quelques notions de neuroanatomie, que veut dire vieillissement et qu'est-ce qu'un réseau. Dans une deuxième sous-partie du contexte, nous mettrons en place les méthodes utilisées en imagerie pour l'étude de cette connectivité cérébrale, qu'elle soit anatomique ou fonctionnelle.

La deuxième partie est la partie expérimentale de cette thèse. La première sous-partie décrit le protocole de recherche utilisé et la population étudiée (sous-partie I), l'exploration neuropsychologique (sous-partie II) et enfin l'exploration en imagerie (sous-partie III) qui est le cœur de notre travail. Elle comprend à la fois la description des modalités d'acquisition d'images et l'étude de la connectivité cérébrale avec ces différentes modalités : imagerie anatomique, imagerie fonctionnelle et imagerie de diffusion (chapitres 1 à 6). Nous avons également établi les liens qui pouvaient exister entre les différentes méthodes d'imagerie (chapitre 7).

Enfin, en troisième partie, la discussion générale de ce travail de thèse reprendra les hypothèses, les conclusions apportées et les limites et perspectives qui en découlent.

# CONTEXTE DES TRAVAUX



# *PARTIE I*

## *Éléments de neuroanatomie, vieillissement et connectivité cérébrale*

---

Dans cette première partie, contexte de nos travaux, nous allons définir le cerveau humain à travers quelques éléments de neuroanatomie, puis nous nous interrogerons sur la nature du vieillissement normal d'un point de vue comportemental ou d'un point de vue anatomo-fonctionnel. Enfin, nous nous focaliserons sur l'étude du cerveau comme réseau cérébral et sur la notion de connectivité cérébrale.



# *Chapitre 1. Éléments de neuroanatomie*

Le système nerveux se compose du système nerveux central (encéphale, moelle épinière) qui est chargé de recevoir, d'intégrer et d'émettre des informations, et des voies nerveuses, aussi appelées système nerveux périphérique, qui sont chargées de la transmission des informations entre le système nerveux central et les organes effecteurs. L'encéphale est lui-même composé du cerveau, du tronc cérébral et du cervelet.

D'un point de vue structurel, le cerveau humain est organisé en différentes régions fonctionnelles interconnectées par un réseau de relais anatomiques. Le signal neuronal est généré dans la substance grise au niveau des corps cellulaires, puis transmis aux différentes régions du cerveau grâce aux faisceaux de fibres de la substance blanche.

Nous décrivons dans ce chapitre quelques notions de neuroanatomie qui peuvent être utiles afin de mieux comprendre le cerveau humain.

Dans une première partie nous décrivons brièvement l'encéphale à l'échelle macroscopique, et dans une deuxième et troisième partie nous décrivons respectivement la substance grise et la substance blanche qui composent le système nerveux central.

## *1.1. L'encéphale à l'échelle macroscopique*

L'encéphale humain est un organe de forme ovoïde dont le volume moyen est de 1100 cm<sup>3</sup> chez la femme et de 1400 cm<sup>3</sup> chez l'homme. Son poids varie entre 1400 et 1800 grammes. Situé à l'intérieur d'un ensemble constitué des méninges et du liquide cérébro-spinal, l'encéphale comporte trois parties principales : le cerveau, le tronc cérébral et le cervelet.

### *1.1.1. Le cerveau*

Il existe plusieurs méthodes pour classer les principales parties du cerveau. Quel que soit le système choisi, l'élément dominant reste le télencéphale, structure volumineuse plissée de couleur rose grisée, qui représente plus des ¾ du volume total du cerveau. Le télencéphale se divise en deux hémisphères, droit et gauche, reliés par un « pont » de fibres nerveuses, le corps calleux. Il inclut également l'hippocampe et l'amygdale, et reçoit parfois le nom de cerebrum. Avec les parties qu'il entoure (le thalamus, l'hypothalamus et les structures associées regroupés sous le terme de

diencéphale) il représente la section principale de l'encéphale encore appelée cerveau antérieur ou proencéphale.

On distingue deux grands types de tissus dans le cerveau :

- La substance grise qui est constituée de corps cellulaires de neurones et de neurofibrilles amyéliniques. Elle correspond au cortex qui est la couche de 2 à 4 mm d'épaisseur la plus externe du cerveau et qui représente 40% de la masse de l'encéphale.
- La substance blanche qui est constituée d'axones myélinisés qui lui donnent sa couleur caractéristique. Elle correspond à la partie centrale du cerveau. Dans la substance blanche on distingue par endroit des amas de corps cellulaire que l'on appelle des noyaux gris centraux.

### *1.1.2. Le cervelet*

La structure du cervelet ou "petit cerveau" est similaire à celle du cerveau. Il comprend :

- La substance grise ; répartie à sa surface pour former le cortex cérébelleux et en profondeur pour former les noyaux cérébelleux. Le cortex cérébelleux est creusé de nombreux sillons dont la direction se situe grossièrement dans le plan transversal. Les sillons les plus profonds séparent des lobules cérébelleux. Dans chaque lobule, des sillons moins profonds séparent des folioles (lamelles) cérébelleuses.
- La substance blanche.

Le cervelet est subdivisé en trois régions, le vermis et les hémisphères cérébelleux, chacune étant connectée à une structure cérébrale spécifique, et donc impliquée dans des fonctions bien précises comme l'équilibre, le tonus musculaire ou le contrôle de l'initiation du mouvement.

Contrairement aux hémisphères cérébraux, les hémisphères cérébelleux contrôlent l'hémicorps ipsilatéral.

### *1.1.3. Le tronc cérébral*

Le tronc cérébral est la structure de transition entre le cerveau et la moelle épinière. Il est composé de trois étages dans l'axe cranio-caudal : le mésencéphale, la protubérance et le bulbe rachidien. Il est relié au cervelet par les pédoncules cérébelleux supérieurs moyens et inférieurs. Les nerfs crâniens au nombre de douze naissent de structures grises nucléaires situées dans le tronc cérébral, leurs origines apparentes sont étagées à la surface du tronc cérébral. Ils quittent la cavité crânienne en traversant les trous ou foramens de la base, pour atteindre leur destination, c'est à dire, les organes de la tête et du cou. Ils ont donc un segment de trajet intra-crânien et un segment extra-crânien. Quelques uns sont purement sensoriels (nerf olfactif, nerf optique) d'autres purement

moteurs (nerfs oculo-moteurs). Le tronc cérébral est aussi le siège de noyaux impliqués dans le contrôle et la régulation de la plupart des fonctions vitales. Enfin, on retrouve dans la substance blanche séparant les noyaux des faisceaux d'axones ascendants sensitifs et descendants moteurs, dont le plus important est le faisceau pyramidal.

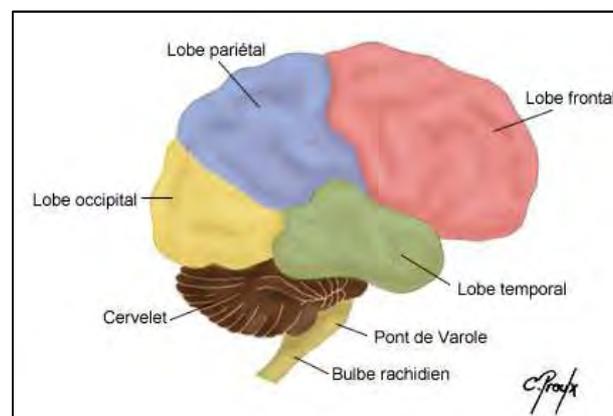
## 1.2. *La substance grise ou cortex cérébral*

La partie la plus superficielle du cerveau est constituée par le cortex, également appelé substance grise (SG), car à l'œil nu l'accumulation de cellules donne un aspect grisé. C'est au niveau du cortex qu'arrivent et partent les informations transmises par les cellules nerveuses (neurones).

### 1.2.1. *Les lobes cérébraux*

Le cerveau est formé de deux hémisphères, un droit et un gauche, qui semblent identiques, mais qui ont des fonctions complémentaires : chez le sujet droitier (les sujets que nous avons étudiés), l'hémisphère gauche contrôle la partie droite du corps et est spécialisé dans le langage, l'hémisphère droit contrôle la partie gauche du corps et est spécialisé dans la représentation de l'espace. Les deux hémisphères sont reliés entre eux par des fibres d'association qui forment le corps calleux.

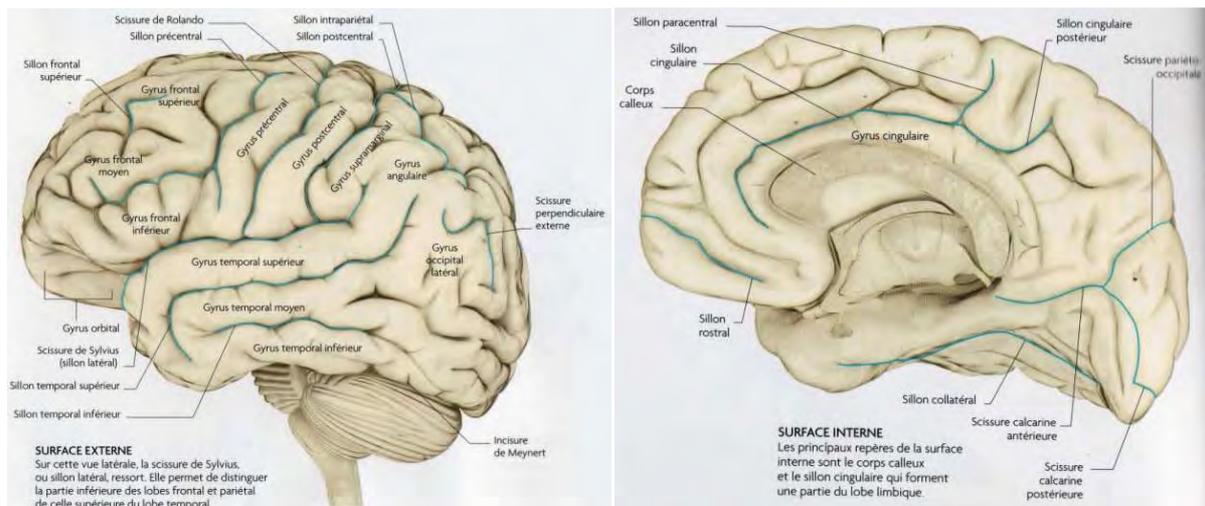
Chaque hémisphère cérébral est divisé en quatre parties, appelées lobes, qui ont des fonctions propres. De l'avant vers l'arrière, on distingue le lobe frontal (raisonnement, comportements sociaux, langage, fonctions motrices), le lobe temporal (audition, langage, mémoire, émotions), le lobe pariétal (sensibilité tactile, programmation des mouvements, représentation de l'espace) et le lobe occipital (intégration des messages visuels). (figure 1). Un cinquième lobe, appelé insula se situe dans la profondeur de la vallée Sylvienne entre lobe frontal et temporal. Dans certaines nomenclatures, la partie avant du lobe frontal est appelée lobe préfrontal, mais le terme cortex préfrontal est plus généralement utilisé.



**Figure 1 : Les 4 lobes du cerveau (d'après Chantal Proulx, cours de médecine).**

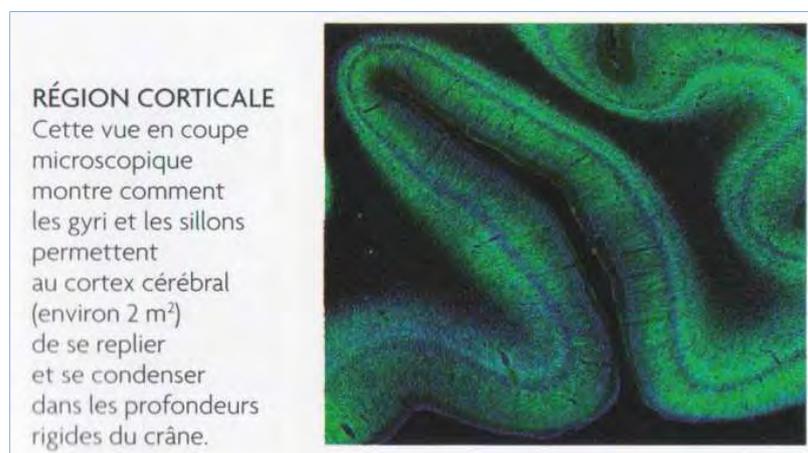
### 1.2.2. Repères corticaux

Le cortex peut être cartographié de plusieurs façons. La première que nous allons décrire repose sur l'anatomie pure, définie par les sillons ou gyri (figure 2). Les renflements du cortex sont appelés gyri ou circonvolutions. Ces plissements sont le résultat évolutif de l'augmentation de la surface corticale, on les retrouve principalement chez certains mammifères. Les rainures sont qualifiées de sillons lorsqu'elles sont superficielles et de fissures lorsqu'elles sont plus profondes.



**Figure 2 : Les différents gyri, surface externe à droite et surface interne à gauche (d'après le Grand Larousse du Cerveau 2010).**

Le cortex cérébral, illustré à la figure 3, ne mesure que quelques millimètres d'épaisseur.



**Figure 3 : La région corticale (d'après le Grand Larousse du Cerveau 2010).**

### 1.2.3. Aires de Brodmann

Les aires de Brodmann sont des régions du cortex définies en fonction de leur organisation cytoarchitecturale des neurones (densité neuronale, nombre de couches, etc.).

Les aires de Brodmann ont été initialement définies et numérotées par le neurologue allemand Korbinian Brodmann (1868-1918), sur la base de l'organisation neuronale. Brodmann publia en 1905 et 1909 (Brodmann, 1909) des cartographies du cerveau humain mais également animal (notamment, primates). Les numéros de chaque cartographie ne correspondent pas forcément : une aire ayant le même numéro chez le singe ou l'homme n'est pas forcément homologue. Ces publications contenaient d'autres observations telles que le type de cellules ou l'organisation en colonne/lamelle du cortex. Au fil du temps, les aires de Brodmann ont été renommées, débattues, affinées. Certaines se sont vues corrélées avec des fonctions cognitives, par exemple, les aires BA3, BA2 et BA1 sont régulièrement nommées Cortex somatosensoriel primaire. La zone BA4 correspond au cortex moteur primaire, les aires BA41 et BA42, au cortex auditif primaire. Les fonctions supérieures se sont également vues corrélées aux aires que Brodmann avait définies sur la base de leur cytoarchitectonie. Ainsi, les aires BA44 et BA45 gauches, ont été reliées à la production du langage et la localisation fonctionnelle connue sous le nom d'aire de Broca. Il faut noter qu'une aire fonctionnelle ne correspond pas forcément à une aire de Brodmann, et inversement. Certaines aires de Brodmann, comme l'aire BA23, ont par ailleurs été subdivisées (BA23a et BA23b) pour refléter des différences fonctionnelles mises à jour à la suite de la classification proposée par Brodmann. Par conséquent, il est important de ne considérer les aires de Brodmann, tout au plus que comme des approximations de localisation fonctionnelles, sachant bien que les fonctions impliquent dans la majorité des cas, de nombreuses aires cérébrales. Ces 96 aires (48 aires à gauche et 48 aires à droite, symétriques) ont été identifiées et numérotées pour mettre un terme à la grande confusion dont la désignation des régions du cortex faisait l'objet à l'époque (figure 4 et annexe 1 pour correspondance).

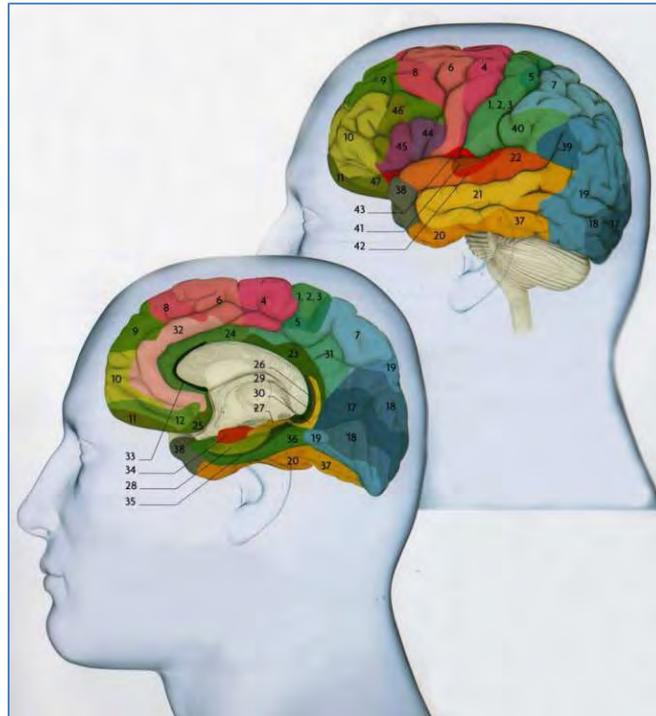
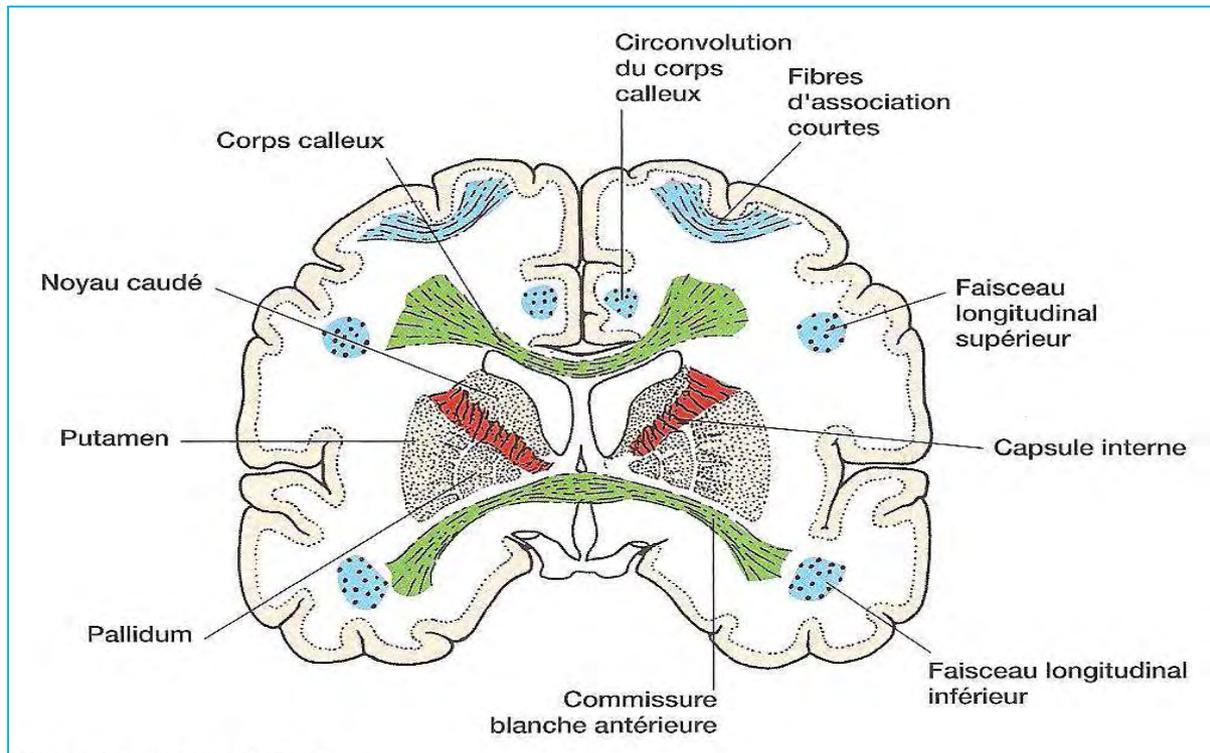


Figure 4 : Les différentes aires de Brodmann (d'après le Grand Larousse du Cerveau 2010).

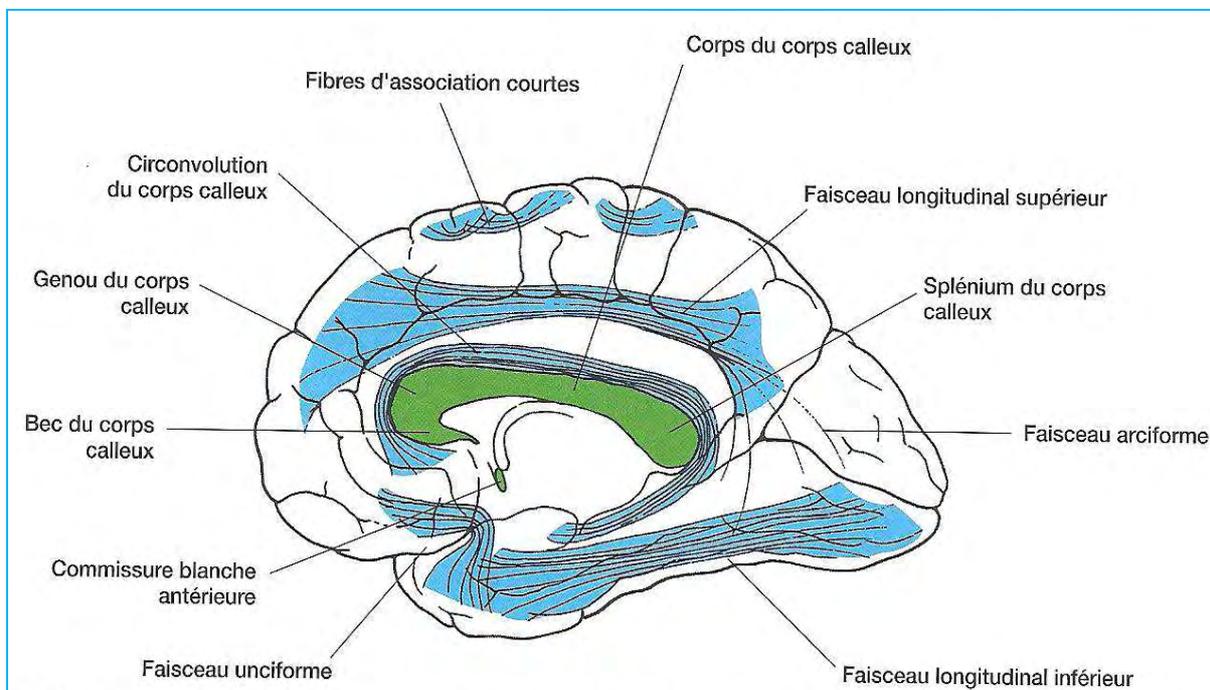
### 1.3. *La substance blanche*

La substance blanche (SB) est formée par les prolongements (axones) des neurones, entourés d'une substance appelée la myéline, qui sert d'isolant. Ces axones sont organisés en faisceaux, véritables voies de communication qui relient le cortex aux autres régions du système nerveux, ainsi que les différentes régions du cortex entre elles. Au cours de l'étude de la connectivité anatomique, nous analysons ces faisceaux de SB, il est donc nécessaire ici d'en faire une petite description.

On dénombre trois types de structures : les faisceaux d'association, les faisceaux commissuraux et les faisceaux de projection (figures 5 et 6).



**Figure 5 : Schéma des fibres de la substance blanche en coupe coronale.**  
Extrait de Neuroanatomie, Alan R. Crossman, David Neary, trad. fr. coordonnée par J.-F. Vibert. Paris : Elsevier SAS (coll. Campus Illustré) ; 2004.



**Figure 6 : Schéma des fibres de la substance blanche en coupe sagittale.**  
Extrait de Neuroanatomie, Alan R. Crossman, David Neary, trad. fr. coordonnée par J.-F. Vibert. Paris : Elsevier SAS (coll. Campus Illustré) ; 2004.

### *1.3.1. Les faisceaux d'association*

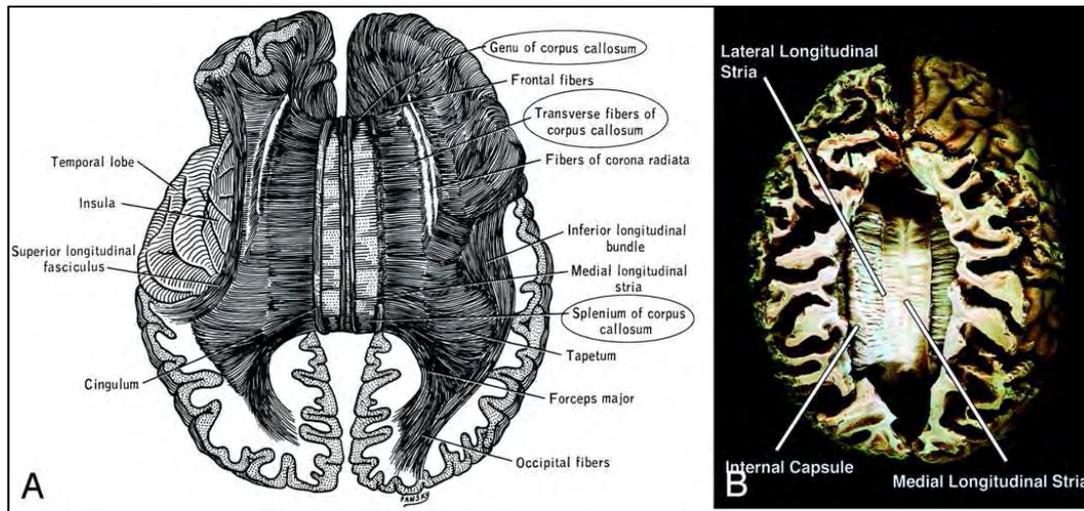
Ils permettent de relier les aires corticales au sein d'un même hémisphère. Ils peuvent être divisés en deux catégories selon leur longueur. Les tractus d'association courts relient les aires au sein d'un même lobe. Les plus petits d'entre eux, assurant la jonction entre des régions adjacentes séparées par un sillon, s'appellent les fibres en U, du fait de leur forme. Les tractus d'association longs relient quant à eux les différents lobes cérébraux et sont souvent macroscopiquement visibles. Les fibres d'association sont représentées en bleu sur les figures 5 et 6.

### *1.3.2. Les faisceaux commissuraux*

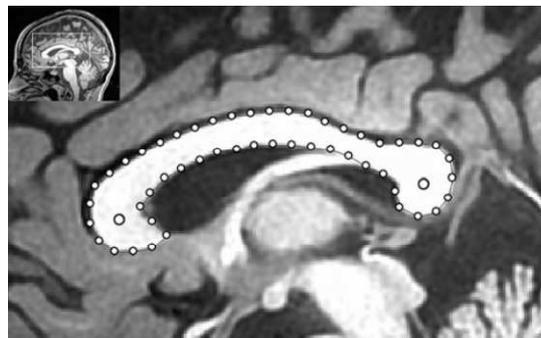
Ou appelés commissures : elles permettent de connecter une région d'un hémisphère à une autre région située dans l'hémisphère opposé. Les fibres commissurales sont représentées en vert sur les figures 5 et 6.

Le corps calleux (ou corpus callosum) est le tractus commissural le plus important. Il est la commissure transversale du cerveau. C'est un faisceau d'axones interconnectant les deux hémisphères cérébraux (figure 7). C'est la plus importante commissure du cerveau car elle relie les quatre lobes du cerveau entre eux. Le corps calleux assure donc le transfert d'informations entre les deux hémisphères et ainsi leur coordination. C'est donc une formation inter-hémisphérique impaire et médiane, de substance blanche, qui assure le transfert d'information d'un hémisphère à l'autre. Ainsi, grâce au corps calleux, les messages en provenance d'une voie afférente, unilatérale, auront une terminaison bilatérale sur les deux aires symétriques.

D'avant en arrière, on peut délimiter quatre structures (figure 8) : le Genou, le Rostrum, le Tronc et le Splenium. Le Genou et le Rostrum sont formés par les fibres qui unissent les deux cortex (lobes) frontaux. Le Tronc est formé par les fibres qui unissent les cortex pariétaux et temporaux. Et le Splenium est formé par les fibres qui unissent les deux cortex occipitaux.



**Figure 7 : Le corps calleux, (A) anatomie, (B) vision des fibres. D'après (Jellison et al., 2004).**



**Figure 8 : Imagerie IRM du corps calleux, avec en partant de la gauche le rostrum, le genou, le tronc et le splénium**

### *1.3.3. Les faisceaux de projection*

Les fibres de projection sont représentées en rouge sur les figures 5 et 6.

Ils connectent le cortex cérébral et les structures sous-corticales médullaires. On distingue deux types de faisceaux de projection : les faisceaux ascendants et descendants. Les faisceaux ascendants (spinothalamique et cordonnal postérieur) transportent l'information somesthésique (épicritique, proprioceptive et thermoalgique) des différentes parties du corps vers le cortex. Les tractus descendants transmettent les commandes motrices issues du cortex moteur.



## Chapitre 2. Le vieillissement du cerveau

« Le **vieillessement** est d'autant plus actif que l'être est plus jeune. Ce qui vieillit le moins vite, c'est le vieillard. »

Jean Rostand (1894-1977)

Notre cerveau évolue tout au long de notre vie, ce qui a des conséquences importantes sur ce que nous pouvons faire et sur notre façon de nous comporter. La formation du cerveau humain, à partir de quelques cellules, est un processus remarquable qui nécessite de nombreuses années pour atteindre son potentiel maximum en termes de compétences sensorielles, motrices et intellectuelles. Le développement du cerveau humain jusqu'à son âge dit mature (18-20 ans) est long quand on considère le monde animal, ou les mammifères en particulier. De la formation intra-utérine du tube neural, le neuro-ectoderme subira de nombreuses modifications pour atteindre le stade "cerveau" (figure 9).

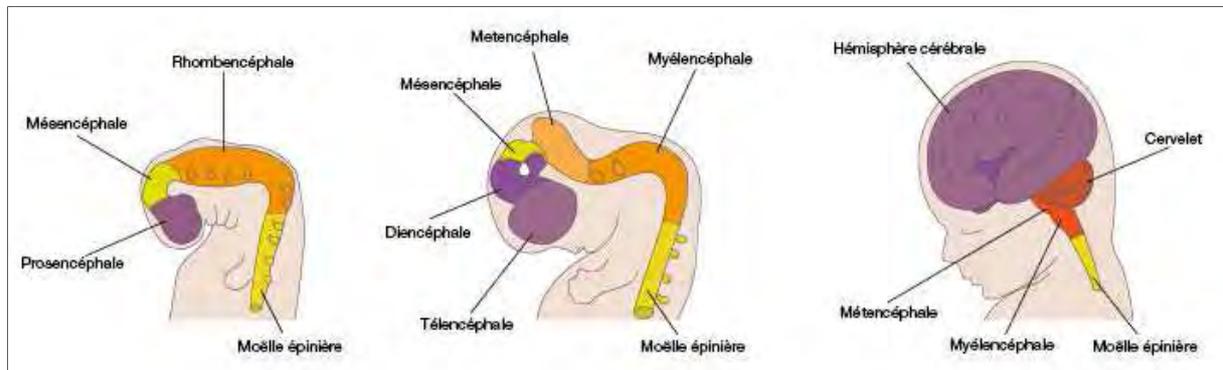


Figure 9 : Du tube neural au cerveau (d'après <http://www.scienceshumaines.com>).

Après la naissance, le cerveau a besoin encore d'une vingtaine d'années afin qu'on considère sa maturation achevée. Ainsi, on peut envisager le début du "vieillessement" du cerveau à la fin même de sa maturation. En effet, dès lors, une perte physiologique et irréversible (neuronale et cognitive) s'installe, mais nous disposons de différents mécanismes pour la compenser. On sait en effet que le cerveau a une capacité à remodeler son organisation, en interaction avec son environnement à différents niveaux. Au niveau neuronal, contrairement au dogme du stock fixe de neurones formulé par Santiago Ramón y Cajal (1852-1934) et donc de l'incapacité du cerveau adulte de se renouveler, il a été montré que de nouvelles cellules neuronales sont générées dans le système nerveux adulte

chez la plupart des espèces (Paton and Nottebohm, 1984, Taupin, 2006). La neurogénèse se déroule principalement dans deux régions du cerveau humain (Taupin and Gage, 2002, Eriksson et al., 1998) : le gyrus denté de l'hippocampe et la zone sous-ventriculaire, région située sous la paroi des ventricules latéraux. Le cerveau a également une capacité de remodelage non plus en terme de nouveaux neurones, mais en terme de modifications du réseau entier (e.g. réorganisation corticale) ou des membres du réseau (e.g. jusqu'au niveau cellulaire, "long term potentialisation").

La notion de plasticité cérébrale traduit cette capacité de remodelage (Stiles, 2000). Selon les activités réalisées, des zones du cerveau s'adaptent. Si les neurones du cerveau n'ont pas la capacité de se régénérer après une lésion, il existe néanmoins des mécanismes de compensation efficaces que l'on observe après un accident vasculaire cérébral ou un traumatisme, par exemple. Par ailleurs, les connexions cérébrales se modifient quantitativement et qualitativement tout au long de l'âge adulte, en fonction de nos expériences qui laissent des traces symboliques mais également physiques au sein de notre cerveau (Wang et al., 2010). Si le neurone ne peut pas compenser, c'est le réseau cérébral tout entier qui va pouvoir le faire.

## *2.1. Vieillesse comportementale ou cognitive*

Le terme vieillissement revêt parfois une connotation négative, alors que la réalité qu'il désigne est une notion toute relative. Pour paraphraser une maxime bien connue, on pourrait dire que chacun est plus vieux qu'hier, mais plus jeune que demain. Le vieillissement débute dès la fin de la maturation d'un être, et il est irréversible dans son aspect chronologique et biologique. Cependant, la notion de vieillissement est très généralement associée à l'âge avancé et à ses manifestations négatives, en particulier dans le domaine de la cognition.

La cognition est considérée dans son sens large comme l'ensemble des capacités mentales permettant l'acquisition et le maintien de connaissances. Elle correspond à la faculté de traiter, de transformer et d'emmagasiner des informations pour les réutiliser. D'un point de vue théorique, la cognition comprend un ensemble de fonctions qui se distinguent soit par les caractéristiques des informations à traiter (langage, orientation spatiale), soit par le type de traitement à solliciter (mémoire, attention). Ces fonctions peuvent être perturbées de façon isolée, dans la mesure où elles dépendent de zones cérébrales distinctes. Chacune de ces fonctions est elle-même décomposable en plusieurs systèmes. Ainsi, par exemple, la mémoire se décompose en (1) mémoire de travail<sup>1</sup>, (2)

---

<sup>1</sup> Mémoire de travail : capacité limitée à maintenir et à traiter plusieurs informations en même temps durant un court laps de temps.

mémoire épisodique<sup>2</sup>, (3) mémoire sémantique<sup>3</sup> et (4) mémoire procédurale<sup>4</sup> (pour ne citer que les composantes générales de la mémoire). De plus, un certain nombre de processus cognitifs comme l'attention, l'inhibition, la flexibilité mentale, ou la vitesse de traitement, ne sont pas exclusifs à une fonction, mais contribuent à l'actualisation de plusieurs de ces fonctions et systèmes, ce sont des fonctions transversales.

Le bon fonctionnement de la cognition dépend de l'intégrité de l'ensemble du cerveau. Ce dernier est un organe complexe, qui n'est ni stable ni inerte. Son organisation ne cesse d'évoluer et de s'adapter aux stimulations qu'il reçoit. Le fonctionnement du cerveau suit la croissance physique, et il ne peut atteindre un niveau optimal qu'à la fin de l'adolescence, lorsque la myélinisation est terminée. La fin de la maturation structurelle du cerveau n'est pourtant pas la fin de la maturation cognitive. En effet, si on parle de vieillissement, comme processus physiologique suivant la fin de la maturation du système nerveux, ce vieillissement comme processus biologique est un moment également de maturation cognitive. En effet, une personne ne cesse jamais de traiter des informations ; cependant la façon dont le cerveau traite les informations évolue avec l'âge. Le vieillissement peut être également considéré comme un processus organisationnel. Enfin, le vieillissement peut s'accompagner d'un déclin cognitif (Van der Linden and Hupet, 1994). Par exemple, les personnes âgées présentent des difficultés à manipuler et à traiter des informations visuelles ou spatiales, leur capacité à mémoriser diminue, elles ont de la difficulté à trouver le mot juste et parviennent plus difficilement à mener plusieurs tâches simultanément. Le vieillissement est donc également considéré comme un processus menant à un état de fragilité.

Dans la suite de cette partie, nous allons distinguer quelles sont les altérations cognitives qui apparaissent avec le vieillissement normal et les hypothèses qui expliquent ces modifications.

### *2.1.1. Modifications des compétences cognitives liées à l'âge*

Les études sur le vieillissement normal montrent que les personnes plus âgées sont souvent moins performantes que les personnes plus jeunes lorsqu'elles accomplissent des tâches qui sollicitent le fonctionnement de la mémoire, de l'attention, des capacités visuospatiales, du langage ou encore

---

<sup>2</sup> Mémoire épisodique : mémoire des faits vécus, mémoire biographique, mémoire des informations dépendantes d'un contexte précis en termes de lieu, de temps et de circonstances.

<sup>3</sup> Mémoire sémantique : mémoire des connaissances générales sur le monde, incluant les faits, les concepts et le vocabulaire.

<sup>4</sup> Mémoire procédurale : mémoire des gestes appris (à distinguer des réflexes) difficilement verbalisables.

des fonctions exécutives<sup>5</sup> (Van der Linden and Hupet, 1994). Ce déclin est relié aux changements que produit le vieillissement sur le système nerveux sur le plan neuroanatomique (diminution de la masse du cerveau (Raz et al., 2005)), neurophysiologique (diminution du nombre et de la taille des neurones et perte de l'efficacité des contacts synaptiques) et neurochimique (diminution de la concentration de neurotransmetteurs, notamment, la dopamine)(Raz, 2000). Les problèmes cognitifs observés chez les personnes âgées sont de divers ordres. D'un point de vue comportemental, les observations indiquent que les personnes âgées manifestent un ralentissement de leur vitesse de traitement de l'information, des difficultés à sélectionner les informations pertinentes, et à écarter celles qui sont moins pertinentes, des capacités diminuées à traiter deux types d'informations à la fois ; ces opérations s'accompagnent d'une augmentation du nombre d'erreurs (Salthouse, 1996). L'attention sélective serait moins efficace chez le sujet âgé, comparativement au sujet jeune. Cet effet de l'âge a été mis en évidence en utilisant différents paradigmes incluant notamment des tâches de recherche visuelle ou de barrage de cibles. Un déficit du traitement global attribué à un rétrécissement du champ attentionnel a également été rapporté (Oken et al., 1999). Malgré l'apparent consensus concernant les modifications de la cognition associées au vieillissement normal, de nombreuses questions restent ouvertes. Les principales concernent le caractère généralisé de ce déclin, sa direction et sa réversibilité (Dixon, 2003). En fait, l'évolution du fonctionnement cognitif est loin de constituer un processus simple.

### *2.1.2. Dynamique et facteurs confondants des modifications cognitives liées à l'âge*

Une baisse d'efficacité est admise pour l'ensemble des fonctions cognitives au fur et à mesure du vieillissement, les modifications observées ne revêtent pas un caractère linéaire. La dynamique des modifications cognitives n'est pas la même en fonction des compétences cognitives concernées. Certains domaines de la cognition sont altérés avant d'autres : par exemple, la mémoire est affectée avant les habiletés visuospatiales (Albert et al., 1987). Plus spécifiquement, dans certains cas, certains systèmes relevant d'une même fonction suivent un déclin différent : par exemple, la capacité de la mémoire de travail diminue avant d'autres systèmes de mémoire (Craik, 1986) et le traitement des mots, qui relève du système lexical du langage, est atteint avant le système phonologique, c'est-à-dire le traitement des sons de la langue (Balota and Duchek, 1988). En revanche, certains systèmes ne semblent pas varier au cours du vieillissement : ainsi, plusieurs aspects du langage se maintiennent avec l'âge, et il a même été montré, à de nombreuses reprises,

---

<sup>5</sup> Fonctions exécutives : capacité à adopter et à poursuivre un comportement en vue d'atteindre un but précis.

que la mémoire sémantique (incluant la richesse du vocabulaire) ne cesse d'augmenter avec l'âge (Verhaeghen, 2003). En effet, des caractéristiques positives du vieillissement ont également été soulignées comme la sagesse, la maturité émotionnelle ou, encore, la capacité de développer des stratégies d'adaptation efficace. Dans tous ces cas, l'accent est mis, même si il semble un lieu commun, sur la différence de façon d'agir entre les personnes âgées et les personnes plus jeunes. Après avoir considéré les compétences cognitives en comparant des classes de sujets jeunes et plus âgés, nous allons nous intéresser aux études comparant les personnes âgées entre elles. Ces études arrivent à la conclusion que l'évolution de leurs habiletés cognitives ne suit pas toujours un pattern temporel ou un patron similaire. Certaines personnes gardent un niveau élevé d'efficacité identique très longtemps, d'autres présentent des modifications plus rapidement (Ylikoski et al., 1999).

De plus, lorsque des altérations apparaissent, elles ne se manifestent pas toujours selon le même profil (Valdois et al., 1990) : certaines personnes présentent ainsi des difficultés dans l'exécution de tâches verbales, tandis que d'autres éprouvent plus de difficultés dans l'accomplissement de tâches visuospatiales. L'apparition de ces différents patterns de difficultés soulève différentes questions. Par exemple, faut-il considérer ces changements comme l'expression de déficits ou comme la mise en place de stratégies adaptatives ? Une première tentative de réponse consiste à rechercher un facteur commun sous-jacent à l'émergence des différents déficits. Les processus cognitifs de base, dont on considère l'altération responsable de la baisse d'efficacité cognitive générale, sont la vitesse de traitement, la mémoire de travail et la résistance à l'interférence ou capacité d'inhibition (Van der Linden et al., 1999). De nombreuses études corrélationnelles ont mis en évidence la primauté de l'un ou l'autre de ces trois facteurs, les résultats étant liés aux types de tests ou de tâches utilisés pour évaluer le fonctionnement cognitif des personnes âgées. Un quatrième facteur, plus général, a également été proposé : il s'agit des réserves de ressources cognitives dont dispose un individu pour agir. Baltes (Baltes, 1997) distingue deux types de ressources : les ressources de base et les réserves développementales. Le premier type définit la capacité des ressources sur lesquelles un individu peut compter, tandis que le second exprime le potentiel qui lui permettrait d'augmenter ses ressources de base par apprentissage ou entraînement. Ce concept a son corollaire cérébral : la plasticité.

Le découplage entre atteintes anatomiques et atteintes cognitives peut être expliqué par l'hypothèse de la réserve cognitive initialement observée par Katzman en 1989 (observation de l'absence de lien direct entre le degré d'atteinte cérébrale et les manifestations cliniques de cette atteinte dans plusieurs pathologies, notamment dans la maladie d'Alzheimer) (Katzman et al., 1989), puis nommée par Stern (Stern, 2002, Stern, 2006) : plus le niveau d'éducation d'un sujet sera élevé, plus le sujet sera à même de masquer les atteintes anatomiques sous-jacentes. La réserve cognitive peut être définie comme la capacité d'un individu à optimiser ses performances par le recrutement accru du réseau cérébral normalement impliqué, le recrutement de réseaux différents et/ou l'utilisation de

stratégies cognitives alternatives. Une réserve cognitive élevée chez les sujets âgés sains permettrait la mise en jeu de processus neurocognitifs compensatoires ; ceux-ci se traduisent par une augmentation bénéfique de l'activité frontale sur les performances mnésiques (Kalpouzos et al., 2008).

Dans cette perspective, la manifestation des effets du vieillissement dépend, en partie du moins, de caractéristiques innées ou acquises lors du développement, caractéristiques qui peuvent moduler les réserves cognitives. Il s'agit, par exemple, des styles cognitifs (analytique versus global), du genre et du niveau d'éducation, de la personnalité, de l'état de santé, du type de connaissance ou d'expérience (déterminé généralement par les études ou la profession) et du style de vie. Par ailleurs, bon nombre de travaux montrent que l'isolement social, la privation de sommeil, la dépression, l'anxiété et une faible estime de soi sont des facteurs qui contribuent à l'apparition des altérations cognitives ou à leur exacerbation.

Tous ces facteurs façonnent différemment les comportements des individus. Ainsi, des études montrent que les femmes âgées sont plus susceptibles d'avoir des problèmes visuospatiaux que les hommes âgés (Parsons et al., 2005). Inversement, les capacités verbales des femmes sont supérieures à celles des hommes. Par ailleurs, le niveau d'éducation (Herrera-Guzman et al., 2004) et le style de vie (Newson and Kemps, 2005) sont considérés comme de bons indicateurs des ressources cognitives. Ces facteurs contribuent donc à moduler les ressources disponibles chez les individus.

Pour s'affranchir de tous ces facteurs, nous avons pour notre étude recrutés des volontaires uniquement masculins de même niveau socio-culturel.

## *2.2. Vieillesse et pathologies neurodégénératives*

L'objectif de ce chapitre n'est pas de faire un état des lieux exhaustif des liens existants entre pathologies neurodégénératives et un des facteurs de risque le plus connu des épidémiologistes qui est l'âge, mais nous aborderons l'aspect pathologie pour illustrer l'importance de l'étude du vieillissement physiologique.

Les démences neurodégénératives sont des pathologies fréquentes dont la prévalence et l'incidence augmentent avec le vieillissement de la population. Du fait de l'évolution démographique dans les pays industrialisés, il s'agit d'un problème important de santé publique. Ces affections sont caractérisées par une perte progressive des fonctions cognitives, différente du vieillissement normal (Guyot et al., 2005), et peuvent mener à une perte progressive de l'autonomie de l'individu. Mieux

les traiter suppose une connaissance des mécanismes physiopathologiques à l'origine de ces troubles, en particulier dans les stades très précoces de la maladie, et de les différencier du vieillissement normal. La majorité des maladies neurodégénératives s'expriment donc à un âge avancé et c'est ce qui leur vaut encore l'appellation de maladie sénile. L'apparition de symptômes cognitifs à un âge avancé a souvent été malheureusement confondue comme l'expression du vieillissement normal. Or, il existe un vieillissement physiologique pouvant mener à un âge avancée à une certaine fragilité mais qui n'a pas de sources physiopathologiques. C'est pourquoi l'étude du vieillissement normal, en l'absence de toute pathologie est importante. De plus, il est vraisemblablement plus faisable de protéger un réseau aussi vaste et interconnecté que le cerveau que de le "réparer".

Les premiers symptômes d'un déclin cognitif dû à une pathologie (comme maladie d'Alzheimer) peuvent être confondus comme l'expression du vieillissement cérébral. Surtout dans les premiers stades de la maladie où le patient est étourdi, ses problèmes de mémoire engendrent de l'anxiété et une dépression. Les pertes de mémoires sont également des caractéristiques classiques du vieillissement cognitif physiologique et ne suffisent donc pas à diagnostiquer un stade précoce de maladie d'Alzheimer. En fait, on sait aujourd'hui que certains troubles cognitifs sont en rapport avec des processus pathologiques, certes plus fréquents chez les personnes âgées. L'étude des centenaires illustrant le vieillissement extrême est particulièrement intéressante. Ainsi, le fait que certains centenaires soit relativement préservés cognitivement démontre que la démence n'est pas le stade ultime du vieillissement.

### *2.3. Vieillesse en neuroimagerie*

Le vieillissement a été abordé principalement en neuroimagerie afin d'illustrer les modifications physiopathologiques des maladies neurodégénératives. Comme nous l'avons vu précédemment, il est possible d'observer les changements cognitifs au cours de l'âge mais ces changements ne sont que « des manifestations de surface » reflétant des processus de pertes et compensations de l'organe cerveau. Les changements liés au vieillissement du système nerveux central sont nombreux et de différentes natures : neuroanatomique (diminution de la masse du cerveau (Raz et al., 2005)), neurophysiologique (diminution du nombre et de la taille des neurones et perte de l'efficacité des contacts synaptiques) et neurochimique (diminution de la concentration de neurotransmetteurs, notamment, la dopamine(Raz, 2000)), neuroélectrique (démyélinisation). La neuroimagerie permet l'exploration *in vivo* de cette boîte noire qui est le cerveau. De nombreux travaux se sont donc intéressés à l'étude des multiples modifications liées au vieillissement du système nerveux central.

Dans un premier temps, nous aborderons les travaux qui se sont focalisées à l'étude du fonctionnement cérébral. La neuroimagerie fonctionnelle a contribué à une meilleure connaissance des liens existants entre les compétences cognitives et les substrats neuronaux sous-jacents, et fournissent des indications concernant les modifications observées chez les personnes âgées. Par exemple, lors de la réalisation de deux tâches théoriquement différentes si l'on en juge par les ressources cognitives qu'elles exigent, la neuroimagerie fonctionnelle a montré que le recours aux réserves de ressources nécessaires à la tâche plus exigeante se marque par l'activation de zones cérébrales supplémentaires. Ainsi, dans des tâches attentionnelles, Weissman et Banich (Weissman and Banich, 2000) ont observé que lorsque la demande est minimale, un seul hémisphère cérébral est activé. Lorsque la tâche se complexifie, la demande en ressources augmente et les deux hémisphères s'activent. Le cerveau s'adapte donc, et appelle la contribution de plusieurs zones si des ressources supplémentaires sont nécessaires. Comme tout système biologique, le cerveau obéit à certaines règles comme l'économie d'énergie. Les études de neuroimagerie ont donc fait émergé des modèles du vieillissement physiologique.

### *2.3.1. Modèles du vieillissement*

Des observations semblables ont été faites en comparant la réalisation d'une même tâche par des personnes jeunes et âgées : elles ont contribué à la proposition du modèle HAROLD (Hemispheric Asymmetry Reduction in OLDER adults) par Cabeza (Cabeza, 2002, Cabeza et al., 2004). Selon ce modèle, pour assurer le maintien de leurs habiletés cognitives, les personnes âgées feraient appel à un réseau neuronal distribué sur les deux hémisphères cérébraux pour réaliser certaines tâches, tandis que les personnes plus jeunes n'utilisent généralement qu'un seul hémisphère. Cabeza et ses collaborateurs proposent donc que le vieillissement réussi s'accompagne d'une dédifférenciation de la latéralisation cérébrale. Cette dédifférenciation n'est qu'apparente si l'on fait référence à l'hypothèse, proposée par Weissman et Banich, de l'activation d'un deuxième hémisphère pour augmenter les ressources disponibles. En effet, si les personnes âgées comptent moins de ressources pour la réalisation d'une tâche, elles peuvent faire appel à des ressources supplémentaires en faisant intervenir le deuxième hémisphère. Cette interprétation va dans le sens d'une adaptation des personnes âgées par l'utilisation de stratégies compensatoires, indiquant ainsi que le cerveau maintient une certaine plasticité.

Certaines études ont mis en évidence un gradient antéro-postérieur qui se manifeste au cours du vieillissement : c'est une augmentation de l'activité antérieure du cerveau et diminution des régions postérieures ; et est appelé le modèle PASA (Posterior Anterior Shift in Aging)(Davis et al., 2008). Ce modèle décrit un pattern de modifications de l'activité cérébrale avec l'âge fréquemment observé au

travers des études : les sujets âgés, comparés aux sujets jeunes, présentent une diminution de l'activité des régions corticales postérieures (cortex occipito-temporal) qui s'accompagne d'une augmentation de l'activité antérieure, notamment frontale. Dans une autre étude ayant mis en relation l'activité cérébrale durant des tâches d'encodage et de récupération en mémoire et le niveau d'études, reflétant ainsi la réserve cognitive, Springer et collaborateurs (Springer et al., 2005) sont parvenus à la même conclusion. Les sujets âgés ayant une réserve cognitive plus importante engageraient plus de régions frontales, en accord avec les théories du vieillissement qui ont montré l'implication de plus de régions frontales (et notamment une bilatéralisation de l'activité frontale) chez les sujets âgés les plus performants (effet HAROLD). Ainsi, le shift, qui se produit avec l'âge, des régions postérieures vers les régions antérieures du cerveau, semble lié à la réserve cognitive et aurait une fonction compensatoire. Cependant, des analyses complémentaires effectuées par Springer et al. (Springer et al., 2005) n'ont pas montré de lien direct (de corrélation significative) chez les individus âgés entre l'activité frontale et la performance, ni entre l'activité frontale et le niveau d'éducation. Ces résultats suggèrent que l'implication des aires frontales aurait un rôle relativement restreint dans la fonction de compensation : elle pourrait faciliter la mise en jeu d'un ensemble de processus cognitifs, sans pour autant permettre une augmentation des performances. Tout semble donc se situer dans le choix de la stratégie (et donc des régions adéquates) à utiliser en fonction des caractéristiques de la tâche.

### *2.3.2. Modifications structurelles*

Après avoir décrit des aspects fonctionnels, nous aborderons les modifications micro-et macro structurales liées au vieillissement que la neuroimagerie permet d'explorer.

Ce vieillissement qui se met en place dès la fin de la maturation, se caractérise au plan anatomique par une perte de substance grise (SG) et de substance blanche (SB), concomitante à une augmentation du LCR. Ces modifications sont liées à la perte neuronale, 85 neurones par jour d'après Pakkenberg (Pakkenberg and Gundersen, 1997), une diminution de l'arborisation dendritique et de la densité synaptique et une démyélinisation des fibres nerveuses, responsables d'une réduction de volume de la SB (Guttmann et al., 1998).

L'évaluation de la perte de la SG se fait avec l'évaluation de l'atrophie du cortex. Grâce à son excellent pouvoir discriminant tissulaire et sa haute résolution (1mm) l'IRM anatomique est l'examen morphologique de référence pour évaluer l'atrophie. Les premières études ont porté sur des études transversales, avec délimitation manuelle de régions d'intérêt au niveau des structures cérébrales (Pruessner et al., 2000). Il a ainsi été montré que le volume cérébral diminuait alors que les espaces

péricérébraux (LCR) augmentaient avec l'âge (Pfefferbaum et al., 1994, Coffey et al., 1992). Mais il s'agissait de méthodes manuelles, opérateur dépendant, très lourdes et trop peu sensibles pour détecter de petites modifications. Au fur et à mesure, des techniques automatisées, comme l'approche VBM (Voxel Based Morphometry), ou la mesure de l'épaisseur corticale (Querbes et al., 2009) ont été développées, augmentant considérablement la sensibilité de la mesure d'atrophie (Ashburner et al., 2003). C'est ainsi que, en combinant les mesures manuelles et automatiques, Sowell et collègues ont montré que les différentes régions du cerveau perdaient du volume à des vitesses différentes et de manière non linéaire (Sowell et al., 2003). En particulier le cortex préfrontal s'atrophierait plus rapidement que les autres régions. Sur un groupe de 465 personnes normales, âgées de 18-79 ans, Good et collègues ont montré qu'il existait une diminution linéaire de la SG dans l'insula, les gyri pariétaux supérieurs, le cortex cingulaire et central alors que les structures temporales internes étaient peu affectées par l'âge (Good et al., 2001). Parallèlement, cette même équipe a montré qu'il existait également une atrophie de la SB au niveau frontal, des radiations optiques, des bras postérieurs de la capsule interne alors que la SB frontale postérieure, temporale droite et cérébelleuse était relativement préservée.

Ces modifications structurelles de la SB sont particulièrement bien étudiées par l'imagerie du tenseur de diffusion. D'autres équipes étudiant la SB ont montré une détérioration plus importante de la SB en région fronto-pariétale (Pfefferbaum et al., 2005, Pfefferbaum et al., 2000, Sullivan et al., 2001). Ceux-ci font l'hypothèse que les structures qui arrivent à maturité plus tardivement dans le processus de développement cérébral sont les plus vulnérables et les plus sensibles aux effets de l'âge (Charlton et al., 2006, Damoiseaux et al., 2009). Toutefois Salat et al. (Salat et al., 2005) qui ont adopté une approche d'analyse pixel à pixel plutôt que par régions d'intérêt concluent que les modifications de la substance blanche semblent s'effectuer au niveau de certains faisceaux spécifiques sans suivre une direction antéro-postérieure.

Au cours du vieillissement, on parle aussi de démyélinisation. La gaine de myéline qui recouvre les axones des neurones est essentielle pour une transmission efficace de cellule à cellule. Cette structure à base de protéines s'abîme avec l'âge, aboutissant à des circuits cérébraux moins efficaces et induisant des problèmes d'équilibre et de mémoire.

Le vieillissement agit donc sur la SB et la SG, mais on peut l'étudier aussi à travers l'étude des réseaux anatomiques et fonctionnels que forme le cerveau. Par exemple, au sujet du réseau attentionnel, le système attentionnel postérieur (notamment les régions pariétales postérieures) impliqué dans le désengagement d'une localisation serait préservé dans le vieillissement. En revanche, les régions temporales inférieures, impliquées dans les opérations d'identification et de reconnaissance des propriétés des objets, seraient plus sensibles aux effets de l'âge et des maladies liées à l'âge, ce qui

expliquerait le trouble du désengagement d'un objet vers un autre dans le vieillissement (Siéroff and Piquard, 2004). L'étude de ces réseaux permet une nouvelle approche du vieillissement cérébral normal.

### *2.3.3. Structures résistantes*

La plupart des études se sont donc focalisées sur la mise en évidence des altérations cérébrales liées à l'âge, ne parvenant à montrer de façon consensuelle que l'atteinte à la fois morphologique et fonctionnelle du cortex frontal. Très peu d'études se sont intéressées aux structures cérébrales qui résistent le mieux aux effets de l'âge. Parmi ces structures, se trouvent l'hippocampe, au moins dans sa partie antérieure, et le cortex cingulaire postérieur, ce qui souligne le contraste entre vieillissement normal et maladie d'Alzheimer, où ces régions sont les plus touchées (Desgranges et al., 2008). Les structures cérébrales dont le dysfonctionnement est responsable des déficits de mémoire épisodique sont également très différentes entre ces deux populations, le cortex frontal étant impliqué dans le vieillissement normal et l'hippocampe dans la maladie d'Alzheimer.

### *2.3.4. Exemples de vieillissement en images*

La figure 10 illustre par des coupes coronales les modifications principales visibles en IRM entre un sujet jeune et un sujet âgé. Modifications au niveau des noyaux gris centraux, de l'espace sous-arachnoïdien, une augmentation des ventricules (appelé ventriculomégalie), et une modification des faisceaux de la substance blanche.



**Figure 10 : Images IRM illustrant le vieillissement cérébral, des noyaux gris centraux (en haut à gauche), de l'espace sous-arachnoïdien (en haut à droite), des ventricules (en bas à gauche) et des faisceaux de la substance blanche (en bas à droite). D'après le Grand Larousse du Cerveau 2010 (pages 206-207).**

## 2.4. *Résumé des points importants*

De nombreuses modifications, quelles soient comportementales ou visibles en neuroimagerie, ont été soulignées. Nous avons ici résumé les points importants :

- D'un point de vue comportemental, les observations indiquent que les personnes âgées manifestent un ralentissement de leur vitesse de traitement de l'information, et une augmentation du nombre d'erreurs.
- Au sujet du réseau attentionnel : l'attention sélective serait moins efficace chez le sujet âgé, comparativement au sujet jeune. Le système attentionnel postérieur (notamment les régions pariétales postérieures) impliqué dans le désengagement d'une localisation serait préservé dans le vieillissement. En revanche, les régions temporales inférieures seraient plus sensibles aux effets de l'âge et des maladies liées à l'âge.
- La mémoire est affectée avant les habiletés visuospatiales (Albert et al., 1987).
- La capacité de la mémoire de travail diminue avant d'autres systèmes de mémoire ( Craik, 1986).
- Notion de dédifférenciation cérébrale : hypothèse suggérée par Cabeza (Cabeza, 2002, Cabeza et al., 2004) à la suite des observations selon lesquelles les personnes âgées maintiennent un niveau de performance équivalente à celui des plus jeunes en faisant appel à des zones cérébrales distribuées sur les deux hémisphères, alors que la même tâche est latéralisée (dépend d'un seul hémisphère) chez les personnes plus jeunes. Il y aurait moins de différences entre les deux hémisphères chez les personnes âgées, en comparaison des plus jeunes, quant à l'activation des zones cérébrales lors de la réalisation d'une tâche (modèle HAROLD).
- Il y a une augmentation au cours du vieillissement de l'activité antérieure du cerveau et diminution des régions postérieures. Appelé le modèle PASA (Posterior Anterior Shift in Aging) (Davis et al., 2008).
- Les structures cérébrales qui résistent le mieux aux effets de l'âge sont l'hippocampe (dans sa partie antérieure) et le cortex cingulaire postérieur.



## Chapitre 3. Connectivité cérébrale

« Toutes choses s'enchaînent entre elles et leur **connexion** est sacrée et aucune, peut-on dire, n'est étrangère aux autres, car toutes ont été ordonnées ensemble et contribuent ensemble au bel ordre du même monde. »

Marc-Aurèle (121-180)

Dans ce chapitre nous allons définir ce qu'est la connectivité cérébrale, qu'elle soit anatomique fonctionnelle ou effective. Mais avant de la définir nous allons aborder la notion de réseau, et qu'est-ce que l'étude du réseau peut apporter à l'étude du cerveau.

### 3.1. Notion de réseau

Nous vivons dans l'ère des réseaux. Pour la plupart d'entre nous, les réseaux font partie intégrante de nos vies quotidiennes sociales et intellectuelles. Tout autour de nous est réseau. Que ce soit le réseau sanguin, le réseau social, le réseau routier, le réseau électrique, le réseau internet, le réseau économique, et bien d'autres encore... La notion de réseau est donc très générale. Un réseau est défini généralement comme un ensemble d'objets ou de personnes connectés ou maintenus en liaison. Nous allons voir dans un premier temps comment étudier les réseaux puis comment le cerveau peut être défini en tant que réseau.

#### 3.1.1. Etude des réseaux

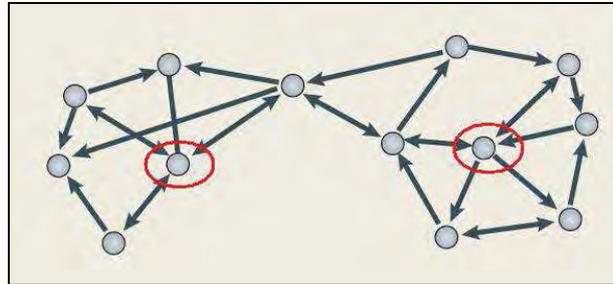
L'étude des réseaux peut être envisagée grâce à des notions provenant de la théorie des graphes (Sporns et al., 2002, Sporns and Zwi, 2004, Bullmore and Sporns, 2009). Un réseau est défini dans la théorie des graphes comme un ensemble de nœuds ou sommets reliés entre eux par des arêtes ou des lignes.

- Définition d'un "hub "

En un premier temps le réseau est constitué de tous les points de l'image, et les arêtes constituent les connexions entre les points. Dans les réseaux de connexions cérébrales, l'une des caractéristiques récurrente est l'existence de "hubs" (ou routeurs).

Un "hub" ou routeur est un nœud ayant un degré élevé de connexions et une forte centralité. La centralité d'un nœud mesure combien de chemins les plus courts entre les paires de nœuds dans le

réseau le traverse. Un nœud avec une centralité élevée est donc crucial pour l'efficacité de transport de l'information (figure 11). Un hub est caractéristique du réseau de connexion. (Bullmore and Sporns, 2009).



**Figure 11 : nœuds et nœuds avec forte centralité ou « hubs » (encerclés en rouge)**

- Coefficient de "clustering"

Une autre caractérisation du réseau de connexions cérébrales souvent utilisée est la propriété dite de "small world" (petit-monde) qui peut se définir comme la combinaison d'une faible distance moyenne entre les nœuds et d'un coefficient de "clustering" élevé. Le coefficient de "clustering" quantifie la probabilité que deux nœuds reliés à un même nœud soient eux-mêmes reliés directement entre eux.

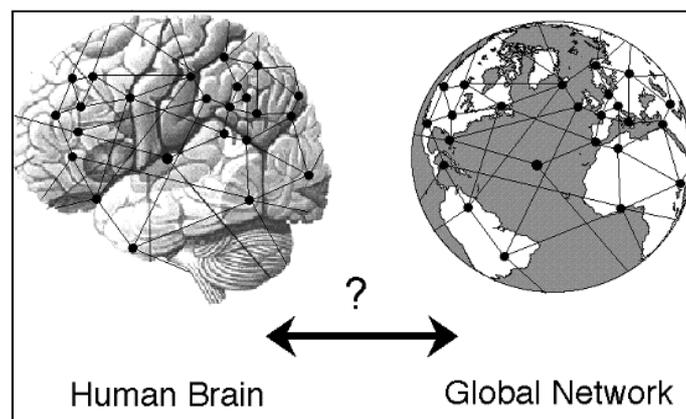
Pour juger quantitativement de l'indice de "clustering", on le compare à celui obtenu dans un réseau aléatoire (i.e. les connexions entre nœuds sont tirées au hasard). On montre que les réseaux complexes ont un coefficient de "clustering" élevé. Ceci est associé à l'efficacité locale élevée de transfert d'information et de robustesse (Milo et al., 2002).

### 3.1.2. *Le cerveau comme réseau(x)*

Dès 1769, dans *Le Rêve de d'Alembert*, Mademoiselle de l'Espinasse compare le corps humain à une toile d'araignée et le docteur Bordeu que Diderot met en scène, assimile le corps à "un réseau qui se forme, s'accroît, s'étend, jette une multitude de fils imperceptibles" et il ajoute "*les fils sont partout, il n'y a pas un point à la surface de votre corps auquel ils n'aboutissent*". Le réseau est toujours défini comme un tissu, mais un tissu vivant. La notion que le cerveau lui-même existe en tant que réseau et que ce réseau est d'une importance médicale débute à ce même moment quand Diderot dit "*Il faut rester maître du réseau avec ses méninges pour être en bonne santé, sinon c'est l'anarchie car les filets du réseau dominant le centre*". C'est bien donc bien avant l'invention de l'ordinateur et des

télécommunications qu'a été instaurée l'analogie entre le fonctionnement du cerveau et la structure réseautique (Musso, 1999).

L'anatomie du cerveau a souvent joué un rôle ambigu dans les innombrables travaux visant à dévoiler le fonctionnement de l'esprit humain. L'ambition de rapporter chaque faculté à l'activité d'une structure particulière du cerveau a d'abord donné lieu au cours de l'histoire à de nombreuses hypothèses qui ont culminé au début du 19<sup>ème</sup> siècle avec la phrénologie de Gall (Changeux, 1983, Jeannerod, 1996, Régis, 1994, Mangin et al., 1998). Cette démarche "localisationniste" s'opposait alors à une thèse "globaliste" qui prônait une localisation diffuse des fonctions mentales. La thèse défendue par Gall d'un déterminisme biologique en ce qui concerne les capacités mentales ainsi que le caractère arbitraire de sa cartographie expliquent l'existence depuis cette époque d'une difficulté encore présente aujourd'hui à établir des corrélations entre anatomie morphologique corticale et fonction. Néanmoins, l'observation de malades atteints de lésions cérébrales focales (Broca, 1861) et des stimulations électriques du cortex chez l'animal (Ferrier, 1874) puis chez l'homme pendant certaines opérations neurochirurgicales (Penfield and Rasmussen, 1950) permirent d'établir les premières cartes fonctionnelles. Les visions localisationnistes et globalistes se sont alors peu à peu unifiées pour aboutir à une vision "connectiviste" du fonctionnement cérébral qui associe chaque processus cognitif à l'activité globale d'un réseau de modules localisés (Zeki, 1993, Sporns, 2010). Le cerveau est donc vu comme un réseau (figure 12).



**Figure 12 : Le cerveau est un réseau (d'après <http://www.automatesintelligents.com>).**

Durant les dix dernières années, des études multidisciplinaires en neuroimagerie (Koch et al., 2002, Guye et al., 2008) ont fourni des méthodes basées sur l'IRM, capables d'explorer *in vivo* et de manière non invasive les connectivités structurelles et fonctionnelles de ces réseaux, à l'échelle macroscopique. L'étude du réseau cérébral grâce à la théorie des graphes en recherche en neuroimagerie est de plus en plus utilisée pour tester des hypothèses structure / fonction (Honey et

al., 2009, Honey et al., 2010, Ramnani et al., 2004, Skudlarski et al., 2008, Sporns et al., 2000), et comme outil méthodologique pour examiner le réseau cérébral, son organisation, sa typologie et sa dynamique (Bullmore and Sporns, 2009, Hagmann et al., 2008, Bullmore et al., 2009, Sporns and Zwi, 2004, Sporns et al., 2004). Il a été trouvé que le cerveau présente des propriétés de réseaux comme la centralité, des hubs, des notions de clustering, des propriétés de "small-world", une synchronisation, etc... (voir (Bullmore and Sporns, 2009) pour revue). Ces méthodes sont particulièrement intéressantes car une meilleure compréhension des réseaux du cerveau à une grande échelle est d'un enjeu crucial. En effet, ces réseaux ne sont pas seulement responsables de phénomènes cognitifs importants, ils permettraient aussi de comprendre les conséquences cliniques des maladies cérébrales. En effet, l'étude du réseau cérébral est d'un intérêt médical certain car un nombre croissant de pathologies semblent se refléter dans l'organisation de la connectivité cérébrale (Church et al., 2009, Seeley et al., 2009). Des différences dans ces propriétés de réseaux ont été trouvées entre les sujets sains et les malades d'Alzheimer (He et al., 2008, Stam et al., 2007), dans des troubles de l'attention (Wang et al., 2009), la sclérose en plaque (He et al., 2009) et la schizophrénie (Bassett et al., 2009, Bassett et al., 2008, Wang et al., 2012, Liu et al., 2008a, Rubinov et al., 2009), ainsi que des associations avec l'âge ou le sexe (Wang et al., 2010, Gong et al., 2009) ou l'intelligence (van den Heuvel et al., 2009, Li et al., 2009).

On se rend bien compte de l'extrême complexité du réseau que forme le cerveau : extraire une information résumée de l'ensemble des connexions est nécessaire. En effet, la carte de connectivité cérébrale obtenue soit par imagerie IRM de Diffusion (connectivité anatomique) soit par imagerie BOLD (connectivité fonctionnelle) est très complexe et doit être simplifiée et résumée, pour être étudiée et exploitée efficacement.

### *3.2. Notion de connectivité*

Les neurones du cerveau sont liés entre eux par des milliers de connexions convergentes (entrées) et divergentes (sorties), formant ainsi un réseau dense de connectivité. D'après une étude quantitative détaillée (Murre and Sturdy, 1995), le cerveau humain contiendrait approximativement  $8,3 \times 10^9$  neurones et  $6,7 \times 10^{13}$  connexions. La longueur de toutes les connexions dans un seul cerveau humain est estimée entre 100 000 km et 10 000 000 km (Murre and Sturdy, 1995). Malgré cette connectivité massive, les réseaux corticaux sont extrêmement éparpillés, avec un facteur de connectivité (nombre de connexions présentes sur toutes les connexions possibles) au alentour de  $10^{-6}$ . Les réseaux cérébraux ne s'organisent pas aléatoirement, mais forment des structures hautement spécifiques. Une caractéristique prédominante des réseaux cérébraux est que les neurones ont tendance à se

connecter préférentiellement avec d'autres neurones au niveau local. Ainsi, les ratios de connectivité locale peuvent être significativement plus élevés que ceux suggérés par la topologie aléatoire.

Aujourd'hui, il existe deux principes pour étudier les connexions neuronales dans le cerveau : d'un côté, les méthodes structurales telle l'imagerie par résonance magnétique du tenseur de diffusion, fondées sur l'étude anatomique du cerveau ; pour l'étude de la connectivité anatomique. Et, de l'autre, l'analyse de signaux d'imagerie ; qui peuvent être obtenu par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf), par magnétoencéphalographie (MEG) ou bien par électroencéphalographie (EEG) ; lesquelles mesurent des connexions fonctionnelles entre différentes régions cérébrales ; pour l'étude de la connectivité fonctionnelle.

### *3.2.1. Connectivité anatomique*

La connectivité anatomique réfère simplement à l'ensemble des connexions physiques ou structurelles liant des populations neuronales.

Grâce à l'IRM de diffusion, il est possible de reconstruire la trajectoire des fibres au sein de la substance blanche. Cette technique nommée tractographie (i.e. suivi de fibres, voir partie suivante) permet ainsi l'étude de la connectivité anatomique. A ce jour, elle est le seul moyen d'accéder aux fibres de la substance blanche *in vivo* de manière non invasive (figure 13).

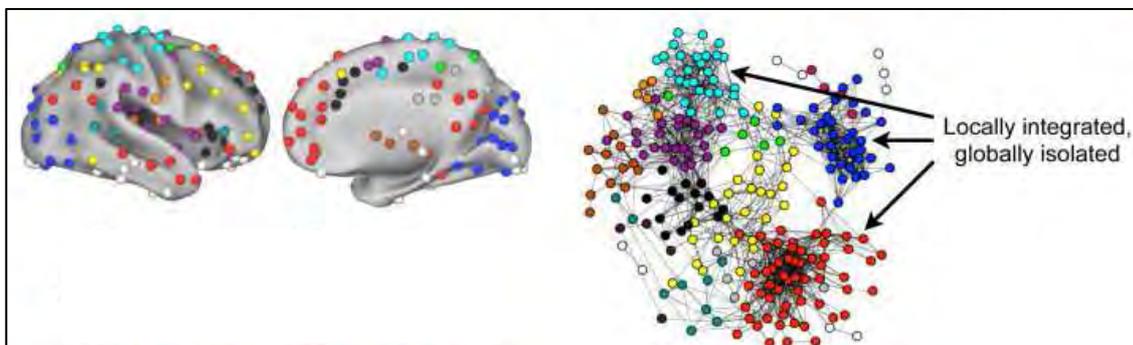


### 3.2.2. *Connectivité fonctionnelle*

La connectivité fonctionnelle réfère au concept de corrélation temporelle de l'activité qui existe entre des populations neuronales distinctes (Friston, 1994).

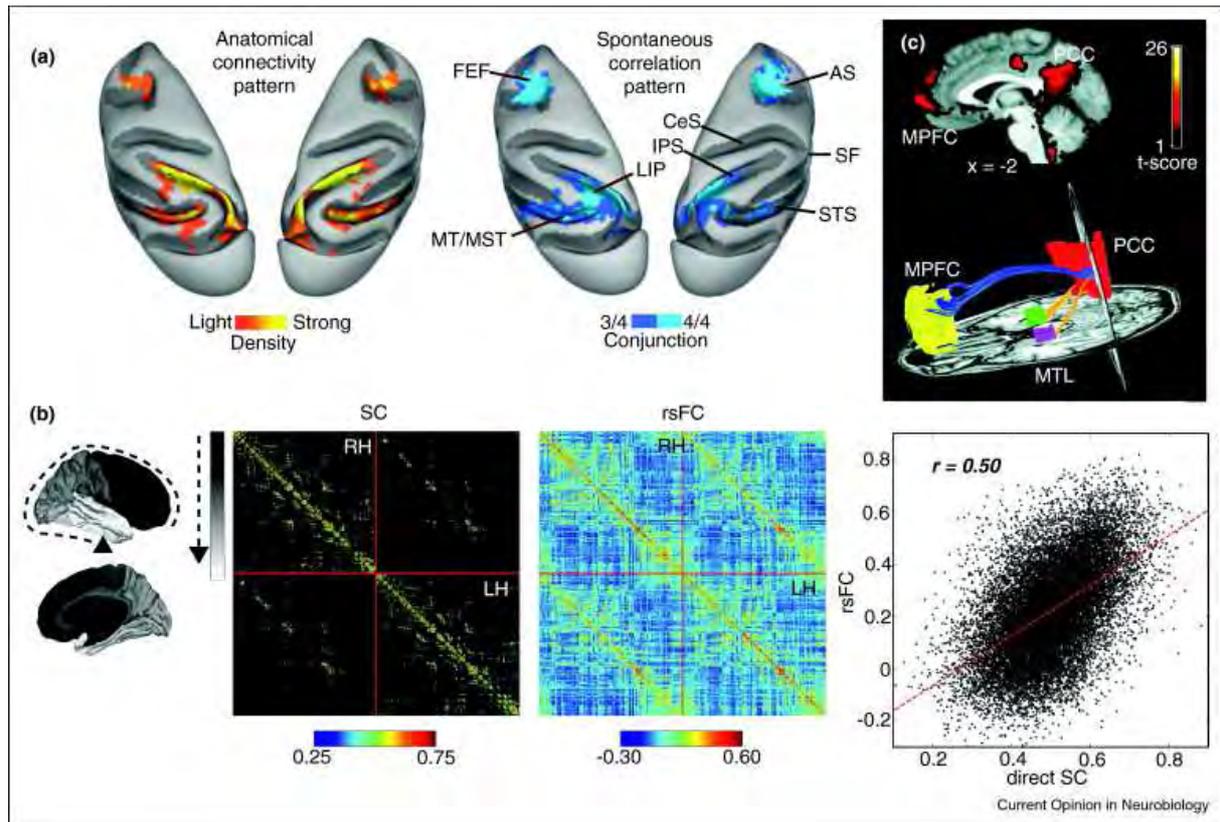
De telles corrélations temporelles sont considérées comme le résultat d'interactions neuronales à distance au sein d'un réseau à travers des connexions anatomiques. Ainsi la notion de connectivité fonctionnelle diffère de celle de connectivité anatomique dans le sens où une connexion anatomique peut être utilisée (et devenir fonctionnelle) ou non dans l'accomplissement d'une tâche. De la même manière, la connectivité fonctionnelle entre deux aires cérébrales n'implique pas l'existence d'une connexion anatomique directe entre ces deux aires, puisque la corrélation de l'activité neuronale de ces aires peut être le résultat d'une médiation par une troisième aire (ou une série d'autres aires).

Des études étudiant la connectivité fonctionnelle avec le modèle de la théorie des graphes (Power et al., 2011) ont montré que le réseau de connexions cérébrales présente un haut degré de "clustering" (figure 14) (Watts and Strogatz, 1998, Achard and Bullmore, 2007). Plusieurs aires cérébrales incluant le précunéus, l'insula, le pariétal supérieur, et le frontal supérieur présentent cette caractéristique importante (Iturria-Medina et al., 2007, Iturria-Medina et al., 2008, Achard and Bullmore, 2007).



**Figure 14 : Illustration de l'étude de la connectivité cérébrale fonctionnelle avec la théorie des graphes. Différents réseaux sont identifiés ici ; bleu ciel : réseau somatosensori-moteur, bleu foncé : réseau visuel, jaune : réseau fronto-pariétal, rouge : réseau du "default mode". D'après (Power et al., 2011).**

Des études ont mis en évidence une forte correspondance entre la connectivité fonctionnelle (synchronisation de l'activité cérébrale interrégionale mesurée en IRMf) existant entre les régions qui composent le réseau du repos et la connectivité anatomique réelle (faisceaux de substance blanche qui les relient entre elles et étudiés au moyen de l'Imagerie par Tenseur de Diffusion; (De Luca et al., 2006, Greicius et al., 2009, Vincent et al., 2007, Honey et al., 2009) (figure 15).



**Figure 15 : Image de (Behrens and Sporns, 2012) (a) Connectivité anatomique déterminée par une injection de traceur et corrélations d'imagerie BOLD chez les macaques d'après (Vincent et al., 2007) (b) Connectivité anatomique et fonctionnelle en état de repos chez des sujets sains d'après (Honey et al., 2009) (c) Réseau issu de l'analyse de connectivité fonctionnelle au repos chez 6 sujets jeunes et comprenant le lobe temporal médian, les aires pariétales médianes et le cortex préfrontal médian et tractographie de fibres en tenseur de diffusion montrant la connectivité anatomique correspondante à ce réseau chez un sujet, d'après (Greicius et al., 2009).**

### 3.2.3. *Connectivité effective*

La connectivité effective est une notion plus forte et plus précise de l'interaction entre aires cérébrales. Elle est définie comme l'influence qu'un système neuronal exerce sur un autre, directement ou indirectement (Friston et al., 1993).

Conceptuellement, la connectivité effective peut être dérivée directement de la connectivité fonctionnelle en y adjoignant un modèle qui spécifie le lien causal entre les différentes populations neuronales (Horwitz, 2003). En effet, contrairement à la connectivité fonctionnelle qui permet, seulement, d'affirmer que deux aires ont un fonctionnement coordonné, la connectivité effective introduit en plus la notion de relation de cause à effet, en indiquant quelle aire fonctionne sous la dépendance de quelle autre aire. Cette notion renvoie ainsi à celle de sens de circulation de l'information, pour peu que l'on considère le cerveau comme un organe de traitement de l'information (Levy et al., 2008, Levy et al., 2009, Treserras et al., 2009).

### 3.3. *Les réseaux cérébraux*

L'étude du cerveau en tant que réseau est donc très importante et est étudié grâce à la connectivité cérébrale par de nombreuses équipes de recherche. L'état le plus étudié est l'état de repos appelé "resting-state" qui a permis de révéler plusieurs réseaux cérébraux.

En effet, au cours d'une étude d'IRM fonctionnelle classique (différence de zones activées versus zones inactives), en 1997, Shulman et collègues (Shulman et al., 1997) se sont aperçus qu'il existe des régions du cerveau qui se "dé-activent" lors de la réalisation de différentes tâches montrant ainsi une activité plus grande quand le sujet est dans un état passif que durant la période active. Depuis ces travaux une suite d'études se sont consacrées à mieux comprendre d'une part la réalité de cette désactivation vue à travers l'hémodynamique et d'autre part l'état fonctionnel du cerveau au repos.

Il est alors rapidement apparu qu'un réseau intrinsèque et organisé subsiste dans le cerveau au repos et qui est baptisé "default mode" (Raichle et al., 2001). Le caractère organisé et cohérent de ce réseau est révélé grâce à la connectivité fonctionnelle qui met en évidence les liaisons entre les régions le composant (Greicius et al., 2003).

Il existe plusieurs façons d'envisager l'étude de l'activité cérébrale au repos. Dans certains travaux, les auteurs considèrent que les stades légers de sommeil (Fukunaga et al., 2006, Shmueli et al., 2007) ou une tâche peu coûteuse sur le plan cognitif, comme le "finger tapping" (De Luca et al., 2005) ou la vision passive d'un stimulus (Greicius et al., 2003), peuvent être considérés comme du repos. En effet, le réseau mis en évidence grâce à ce type de paradigme n'est pas qualitativement différent de celui observé au cours d'une mesure plus classique du repos. A l'inverse, d'autres auteurs considèrent que, plus le paradigme utilisé est coûteux sur le plan attentionnel, plus l'activité au sein du réseau est faible (Greicius et al., 2003). Par ailleurs, quelle que soit la technique d'imagerie choisie on peut étudier ces activations liées à la connectivité ou les désactivations par rapport à une tâche expérimentale.

Pour évaluer cette connectivité et déterminer le réseau, deux types de méthodologie ont été utilisées : la première repose sur la corrélation, la seconde est basée sur l'Analyse en Composantes Indépendantes :

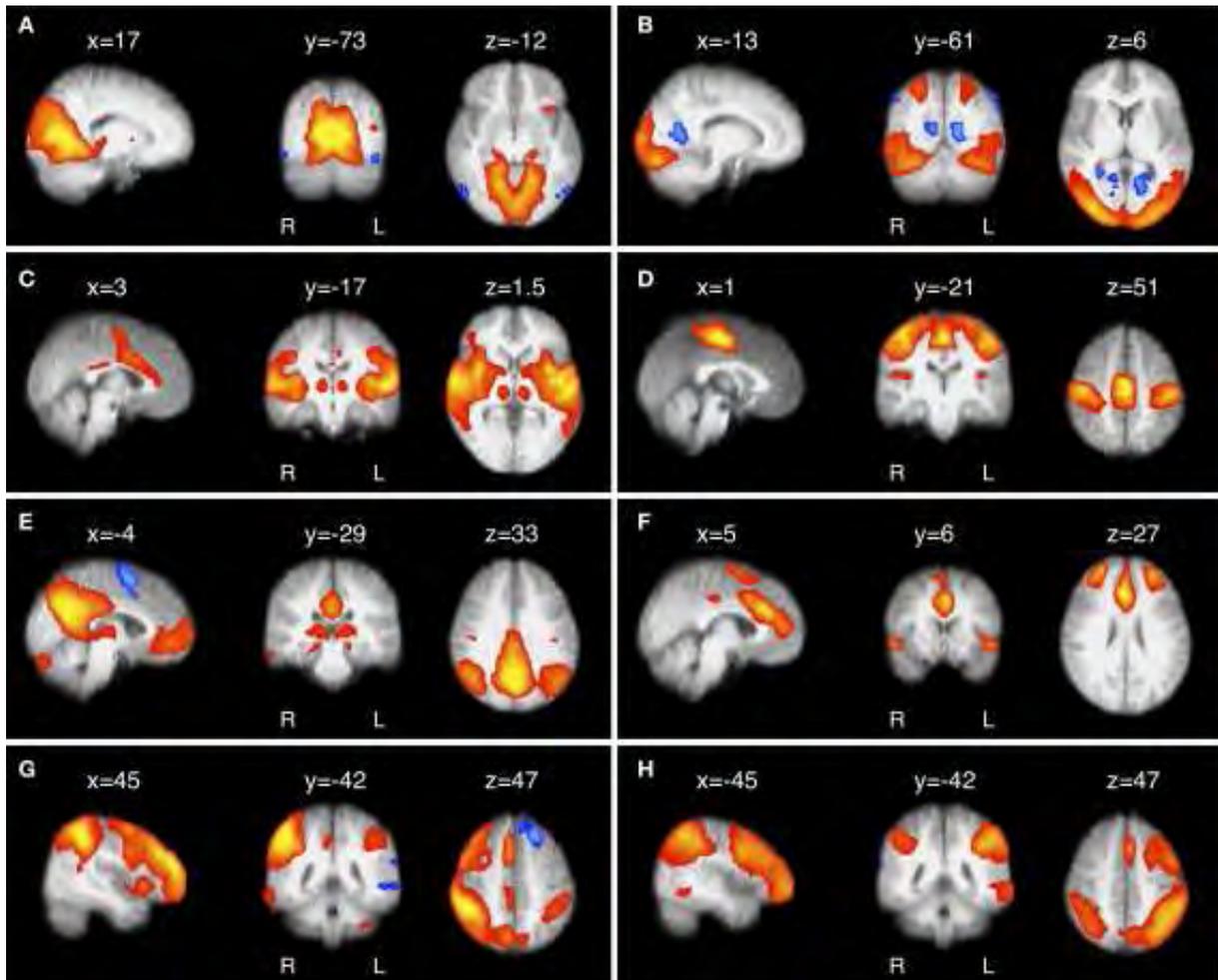
- L'analyse des corrélations a été, dans l'ordre chronologique, la première à être employée et cela dès les années 90 (Biswal et al., 1995). Son principe consiste à sélectionner une aire faisant partie d'un réseau et à déterminer tous les pixels composant ce réseau par une évaluation de la corrélation entre leur signal et celui caractéristique de l'aire prédéfinie.

- En ce qui concerne l'approche par « Analyse en Composantes Indépendantes » (ACI), dite méthode exploratoire, elle tire son origine des méthodes dites de Séparation Aveugle de Sources (SAS) apparues en traitement du signal dans les années 80 (Comon, 1994) ; son intérêt est de fournir des images de réseaux sur le critère d'indépendance statistique des pixels (indépendance spatiale le plus souvent), ainsi deux cartes différentes correspondent en principe à deux réseaux différents. La puissance de cette méthode réside dans le fait qu'aucune information ou modélisation *a priori*, ni sur le décours temporel, ni sur la localisation spatiale n'est requise. Elle a permis de broser un tableau plus complet des réseaux engagés lors d'un état de repos et permis d'étendre les travaux de Raichle et collègues (De Luca et al., 2006, Mantini et al., 2007). Voir (Thirion et al., 2006) pour revue des méthodes exploratoires utilisées. Depuis sa première application à l'IRM fonctionnelle (McKeown and Sejnowski, 1998, Calhoun et al., 2009), l'ICA a été utilisée dans de nombreuses études pour déterminer la structure spatio-temporel des signaux et peut être utilisée soit pour obtenir des signaux indépendants ou des composantes spatiales (volumes d'images) indépendants. C'est cette deuxième décomposition en cartes spatiales indépendantes qui est la plus utilisée.

Il est maintenant admis qu'il existe une activité coordonnée de certaines aires cérébrales, à l'état de repos et en dehors de toute action dirigée vers un but (Fox and Raichle, 2007).

Plusieurs réseaux indépendants ont été mis en évidence (Fox and Raichle, 2007, De Luca et al., 2006, Mantini et al., 2007, Damoiseaux et al., 2006). Ils montrent une grande similitude avec les réseaux fonctionnels obtenus lors de l'exécution de tâches. Ces réseaux sont identifiés à l'aide de l'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) standard, basée sur l'effet BOLD, et chez des sujets qui ont pour instruction de ne pas bouger et de se détendre.

En effet, 8 réseaux différents (nommés RSN pour "Resting State Network") ont pu être identifiés (Cole et al., 2010) (figure 16) :



**Figure 16 : 8 réseaux constituant le RSN identifiés par ICA , d'après (Cole et al., 2010).**

- Réseaux A et B : Cortex visuel ;
- Réseau C : Cortex auditif et cortex associatif sensitif ;
- Réseau D : Réseau sensori-moteur (Biswal et al., 1995) qui inclut les gyri précentral, postcentral, le frontal médian ainsi que l'aire motrice supplémentaire ;
- Réseau E : Réseau qui correspond à la plupart des régions du réseau du "default-mode" (Raichle et al., 2001, Raichle and Snyder, 2007), et qui comprend le lobule pariétal inférieur (bilatéral), le complexe cingulaire postérieur/précunéus, le gyrus frontal supérieur (bilatéral) et le frontal médian ;
- Réseau F : Réseau impliqué dans les tâches exécutives et le traitement de l'information ;
- Réseaux G et H : Régions droite et gauche du cortex impliquées dans la mémoire de travail et processus cognitifs attentionnels (Beckmann et al., 2005).

Nous allons dans nos travaux nous intéresser plus particulièrement aux réseaux du default-mode, au réseau moteur et au réseau attentionnel.

### 3.3.1. *Le "Default Mode Network" ou DMN*

Le réseau par défaut est composé de plusieurs régions cérébrales à présent bien identifiées qui s'activent spontanément lorsque le sujet n'est pas engagé dans une activité cognitive orientée vers un but précis, et dont le rôle cognitif fait l'objet de nombreux travaux.

Les travaux réalisés en IRMf au repos se sont rapidement intéressés à la nature de ce réseau cérébral. D'un point de vue physiologique, il est caractérisé par la présence de fluctuations basse fréquence du signal allant de 0.01 à 0.1 Hz et principalement, mais pas exclusivement, détectables au niveau du cortex cérébral. Ces fluctuations interviennent dans une bande de fréquences inférieures à celles des rythmes respiratoire (de 0.1 à 0.5 Hz) et cardiaque (0.6 à 1.2 Hz)(Cordes et al., 2001), et sont synchronisées dans le temps, ainsi qu'entre différentes régions cérébrales spatialement éloignées. En fait, ces fluctuations correspondraient à un « bruit physiologique », se reflétant au travers de variations spontanées du signal BOLD (Kruger and Glover, 2001). Elles seraient majoritairement liées aux processus physiologiques nécessaires au métabolisme du glucose du cerveau au repos (Raichle and Mintun, 2006). D'un point de vue anatomique, le réseau serait composé de plusieurs régions clés (ou hubs) telles que le cortex cingulaire postérieur (GCP), le précuneus, le cortex préfrontal médian et dorsolatéral ainsi que le cortex cingulaire antérieur ventral, invariablement retrouvées quel que soit le paradigme utilisé. Parallèlement, d'autres régions satellites telles que le cortex pariétal inférieur (Greicius et al., 2003, McKiernan et al., 2003, Buckner et al., 2005), le lobe occipital (Fransson, 2005, Christoff et al., 2004, McKiernan et al., 2003), le gyrus cingulaire médian (Laufs et al., 2003), les gyri fusiforme et angulaire (McKiernan et al., 2003) et le lobe temporal médian (Buckner et al., 2005, Greicius et al., 2004, Christoff et al., 2004, Mantini et al., 2007) ou le gyrus temporal supérieur (Gould et al., 2006) sont retrouvées mais de façon moins constante. Cette variabilité dans la localisation des régions satellites doit en grande partie résulter de la nature de la tâche expérimentale utilisée lors de la comparaison avec le repos. En d'autres termes, les régions qui se désactivent au cours d'une tâche expérimentale donnée ne sont pas les mêmes que celles mises en évidence avec un paradigme différent.

Notre groupe a déjà étudié ce réseau, notamment en déterminant les modalités de passage d'un état de repos, où le réseau DMN est actif, à un état d'activation motrice, où le système moteur prend le relais. Nous avons pu montrer que l'interaction entre le DMN et le système moteur se fait par l'intermédiaire d'une aire du pariétal supérieur médian (Treserras et al., 2009).

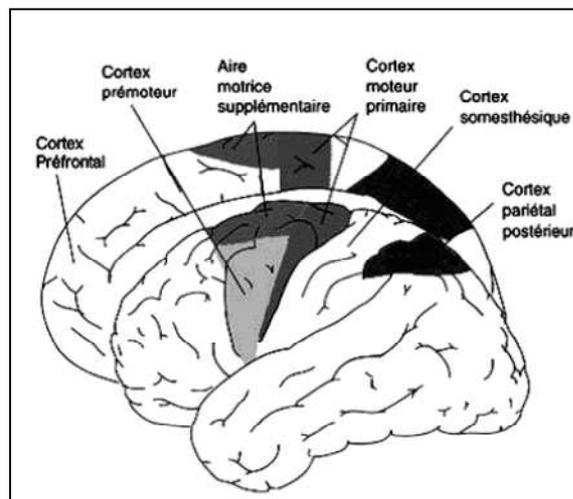
Le réseau DMN est particulièrement intéressant car il a été montré que la connectivité au sein de ce réseau peut-être altérée par certaines pathologies psychiatriques ou neurologiques (Lowe et al.,

2002, Lowe et al., 2008, Greicius et al., 2004, Greicius et al., 2007, Liu et al., 2008b, Sorg et al., 2007, Zhang et al., 2009, Anand et al., 2005, Zhou et al., 2008).

Il est ainsi susceptible de servir de biomarqueur, notamment pour la maladie d'Alzheimer (Greicius et al., 2004, Supekar et al., 2008).

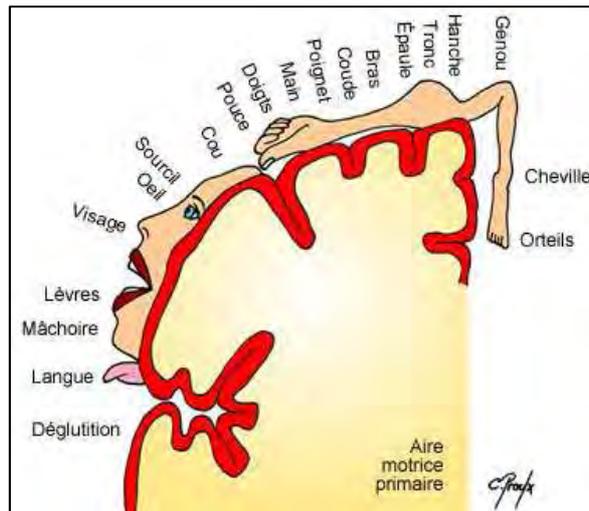
### 3.3.2. *Le réseau moteur*

Les aires motrices correspondent à la motricité volontaire et sont situées au niveau du lobe frontal. Parmi elles on trouve l'aire motrice primaire, l'aire pré-motrice, l'aire du langage (= aire de Broca) et l'aire oculo-motrice frontale. Le cerveau moteur contrôle les gestes. Les commandes de chaque muscle du corps sont situées au niveau du cortex moteur primaire. Celui-ci correspond à l'aire frontale ascendantes (aire BA4 de Brodmann), située juste en avant de la scissure de Rolando. Les régions pré-frontales (cortex pré-moteur, aire BA6) sont impliquées dans la programmation du geste (figure 17).



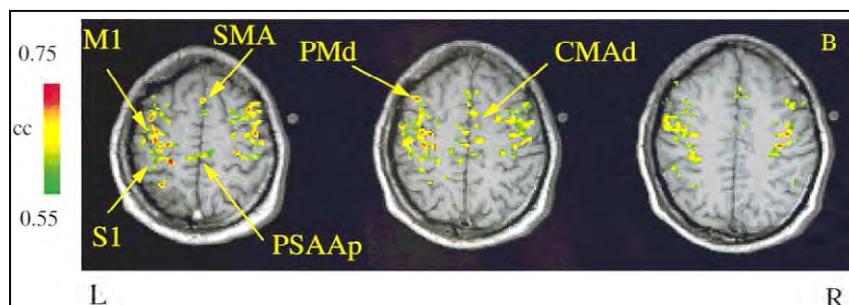
**Figure 17 : Représentation schématique des aires motrices et des aires impliquées dans la planification et l'exécution des mouvements (d'après <http://lecerveau.mcgill.ca>).**

De la même manière que les neurones sont regroupés en aires suivant leur fonction, au sein d'une aire ils sont également regroupés suivant leur zone d'action dans l'organisme. La projection du corps sur les aires permettent d'obtenir des représentations ; on parle d'homunculus moteur pour l'aire motrice primaire (figure 18).



**Figure 18 : Homunculus moteur (d'après Chantal Proulx, cours de médecine)**

La première étude révélant l'existence d'un réseau moteur cohérent à l'état de repos (Biswal et al., 1995) est antérieure à celle mettant en évidence le "default-mode". Dans cette étude, Biswal et collègues utilisent l'imagerie par résonance magnétique pour détecter les connexions reliant le cortex moteur primaire aux autres aires. Cependant ils n'ont fait l'acquisition que d'une seule image plane (10mm) du cerveau, ce qui limite considérablement le champ d'étude et par la même occasion le réseau détecté par la connectivité fonctionnelle. Plus tard, Xiong et collègues (Xiong et al., 1999) confirment et étendent ce résultat en dressant une carte de connectivité fonctionnelle liée au cortex moteur primaire plus complète (en analysant cette fois ci plusieurs coupes) au repos. Le réseau ainsi révélé comprend les régions bien connues du système moteur telles que : la région prémotrice, l'aire motrice supplémentaire, l'aire somato-sensorielle primaire mais aussi l'aire somato-sensorielle associative et l'aire cingulaire dorsale motrice (figure 19).



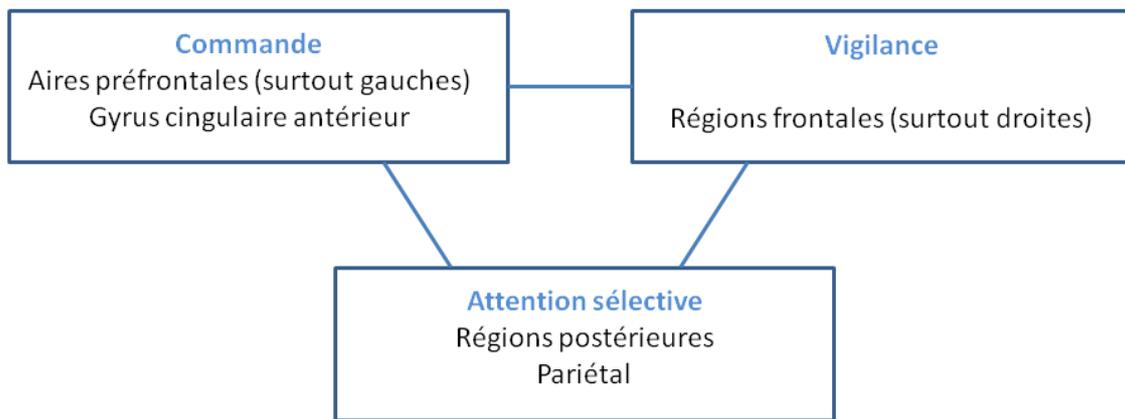
**Figure 19 : Connectivité fonctionnelle du réseau moteur au repos détecté par (Xiong et al., 1999). Les corrélations (cc) sont calculées à partir du signal temporel de la région de référence cortex moteur primaire (M1) gauche. SMA : Aire motrice supplémentaire, S1 : Aire somato-sensorielle primaire, CMAAd : aire cingulaire dorsale motrice, PSAAp : aire somato-sensorielle associative du cortex pariétal postérieur.**

Ces études montrent donc qu'il existe, au repos, un réseau cohérent et organisé du système moteur malgré le fait que les régions motrices le constituant ne soient pas « activées » au sens classique de l'imagerie fonctionnelle. Ainsi même au repos, les régions motrices entretiennent un dialogue formant un état basal du système moteur. Ce résultat est confirmé indirectement par les études réalisées sur le default-mode (Damoiseaux et al., 2006, Ma et al., 2007). Pour résumer nous savons que dans un état passif ou de repos, le réseau moteur et celui du "default mode" coexistent de manière indépendante.

### *3.3.3. Le réseau attentionnel*

L'attention est une composante importante de notre comportement. Elle est incluse dans ce qu'on appelle désormais les fonctions exécutives puisqu'elle assure une fonction de contrôle. Avec l'attention, l'individu peut développer une action appropriée à une situation donnée, c'est-à-dire prendre une décision. Cette décision est le résultat d'une analyse, d'une réflexion, d'une stratégie. Plusieurs modèles de l'attention ont vu le jour ces vingt dernières années : ils insistent tous sur ces notions de contrôle et reconnaissent, pour la plupart, l'existence d'un système attentionnel. La plupart des théories sur l'attention reconnaissent donc l'existence d'un réseau cérébral composé de plusieurs sous-systèmes attentionnels, dont le bon fonctionnement peut être évalué grâce à des expériences spécifiques.

L'attention est le produit d'un ensemble d'aires cérébrales ayant chacune un rôle distinct (mais superposable) et complémentaire. Mesulam (Mesulam, 1981) a proposé le premier système attentionnel en réseau et énoncé un certain nombre de principes. Puis Posner (Posner and Rothbart, 1991) a décrit trois sous-systèmes dans le réseau attentionnel, ces trois sous-systèmes pouvant eux mêmes avoir plusieurs composantes attentionnelles. Selon lui, ces trois sous-systèmes ont des fonctions différentes, ne se développent pas de la même manière et reposent sur des régions anatomiques distinctes (figure 20).



**Figure 20 : Réseau attentionnel composé de trois sous-systèmes (modèle de Posner), avec les régions anatomiques, les neuromédiateurs et les paradigmes expérimentaux les plus adéquats. D'après (Siéroff and Piquard, 2004).**

Le sous-système de vigilance : Posner décrit d'abord un sous-système de vigilance (incluant alerte et attention soutenue), correspondant aux voies neurochimiques ascendantes, notamment noradrénergiques, et, sur le plan cortical, aux régions frontales droites.

Sous-système d'attention sélective : Il décrit ensuite le sous-système postérieur de l'attention sélective, qui permet d'effectuer la sélection. Les régions postérieures du cerveau permettraient d'orienter l'attention de manière sélective vers les informations. Posner décrit même des composantes différentes de l'orientation faisant intervenir des structures anatomiques variées, comme le colliculus (au niveau du tronc cérébral), le pulvinar (noyau thalamique) (pour l'engagement de l'attention) ou les régions pariétales postérieures (pour le désengagement de l'attention).

Sous-système de commande attentionnelle : Enfin, le sous-système de commande (ou contrôle) ferait intervenir les régions préfrontales et la partie antérieure du gyrus cingulaire (Posner and DiGirolamo, 1998, LaBerge, 1998). Ce système permettrait de sélectionner ou de distribuer son attention en fonction des besoins (faire attention à une localisation, à un certain type d'objet, à une phrase entendue, au contenu de la mémoire de travail, à un plan d'action, etc.), de modifier son attention et de résoudre des conflits cognitifs. La notion de commande attentionnelle est très proche des notions de système attentionnel superviseur (Shallice and Burgess, 1991), de système de coordination des programmes moteurs (Mesulam, 1981) ou des actions, ou encore d'administrateur central de la mémoire de travail (Baddeley, 1992). Sa mise en jeu peut être évaluée par les tests de type double tâche ou apparentés et les tests de "conflit". Différentes composantes ont été décrites par les auteurs (comme l'inhibition comportementale, la flexibilité, la planification, etc.). Cependant,

comme le souligne Duncan (Duncan, 1995), ces composantes ne semblent correspondre ni à des régions anatomiques distinctes, ni aux performances à des tests spécifiques. Il est difficile d'affirmer, par exemple, qu'un déficit dit "d'inhibition" soit de nature fondamentalement différente d'un déficit dit "de flexibilité". En fait, les théories actuelles sur l'attention ne permettent pas encore de donner une image claire des différentes composantes de la commande attentionnelle. Selon LaBerge (LaBerge, 1998, LaBerge, 1995), le contrôle attentionnel (ou commande) repose sur la sélection de l'objet d'intérêt et son maintien. Les régions préfrontales permettraient donc la sélection et le maintien de l'attention. En ce sens, le sous-système "d'attention sélective" décrit par Posner ne serait en fait, selon LaBerge, que "l'expression" de l'attention, contrôlée par les régions préfrontales, dans un domaine précis (localisation, objet) au niveau du cortex postérieur. De plus, le maintien pourrait correspondre à l'attention soutenue (ou concentration), notion souvent confondue dans la littérature avec la vigilance ou alerte tonique. Ce maintien demanderait une forte quantité de contrôle, donc l'intervention des régions préfrontales (Siéroff and Piquard, 2004).



## PARTIE II

# *Imagerie par Résonance Magnétique*

---

Ce travail de thèse est basé sur une méthode d'imagerie médicale, l'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM).

Le phénomène de résonance magnétique nucléaire (RMN) a été décrit initialement la même année, en 1946, par deux équipes, celle de Felix Bloch à Stanford et celle de Edward M. Purcell à Harvard. Pour leur découverte, ils furent récompensés par le prix Nobel de physique en 1952. Dans un premier temps, c'est essentiellement la spectroscopie par résonance magnétique qui se développe, des années 1950 à 1970, aux mains de physiciens, chimistes et biologistes. En 1971, Raymond Damadian, en démontrant que les T1 et T2<sup>6</sup> des tissus normaux et cancéreux diffèrent, engendre déjà un engouement clinique pour cette technique. L'évolution est par la suite rapide. Paul C. Lauterbur réalise les premières images de deux tubes capillaires puis d'un poivron en 1973 en utilisant la technique de rétroprojection, identique à celle employée au scanner. William Moore et Waldo Hinshaw obtiennent les premières images humaines en 1976. Dès cette année, Peter Mansfield met au point une technique d'imagerie ultrarapide qui ne cessera de s'améliorer : l'écho planar. En 1975, Richard Ernst améliore encore la technique d'imagerie par la mise au point de l'encodage en phase et en fréquence tel qu'il est utilisé aujourd'hui. Au début des années 1980, l'IRM commence à se diffuser et à s'imposer en routine clinique, d'abord aux Etats-Unis puis ailleurs, bouleversant plus encore que toutes les autres nouvelles techniques d'imagerie les protocoles d'examen radiologiques. Par la suite, deux distinctions viennent encore récompenser des acteurs du

---

<sup>6</sup> T1 : temps de relaxation longitudinal ou spin-réseau. Constante de temps nécessaire pour que 63% des spins se réalignent le long du champ magnétique.

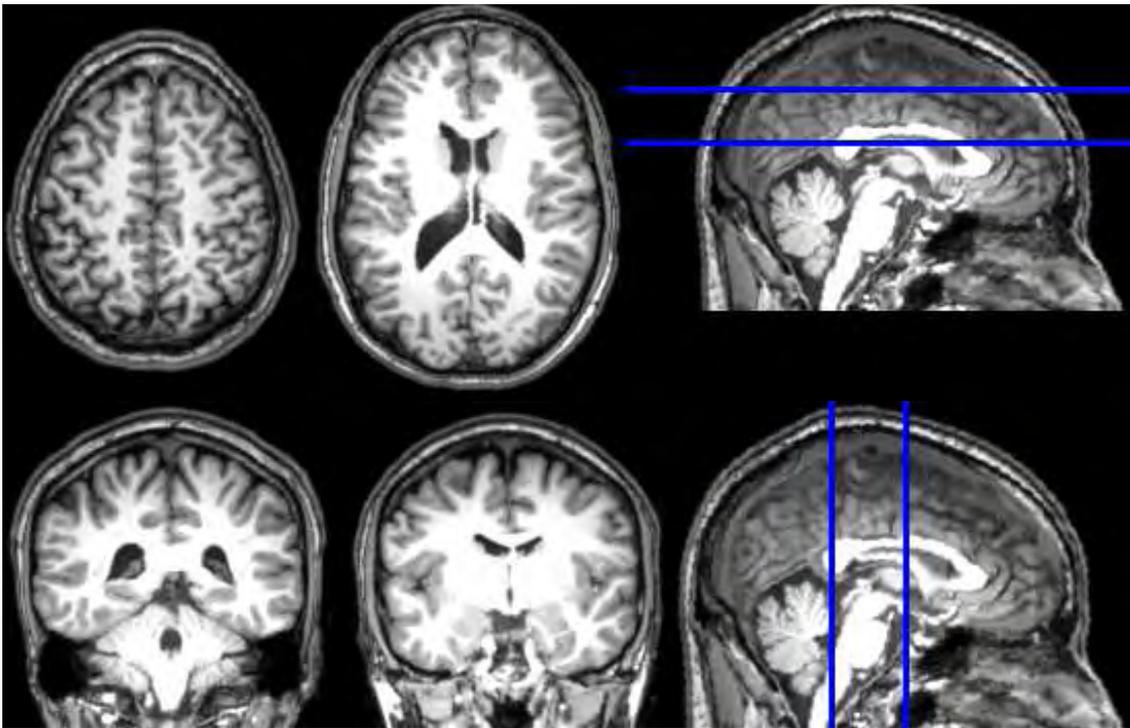
T2 : temps de relaxation transversal ou spin-spin. Constante de temps avec laquelle 63% des spins perdent leur cohérence de phase du fait des interactions spin-spin (c'est-à-dire excluant les effets causés par les inhomogénéités de champ).

développement de l'IRM : Richard Ernst obtient le prix Nobel de chimie en 1991 et Paul C. Lauterbur et Peter Mansfield celui de médecine en 2003.

Nous avons effectué une étude sur le cerveau à l'aide de cette méthode d'imagerie. Dans ce premier chapitre nous allons décrire les principes de l'IRM. Nous ne reviendrons pas sur les principes de base de l'IRM et les différentes séquences utilisées en routine clinique, mais uniquement sur les séquences spécifiques que nous avons utilisées. Nous allons décrire en première partie l'imagerie anatomique classique, en deuxième partie l'imagerie de diffusion et en troisième partie l'imagerie fonctionnelle.

## Chapitre 1. *L'imagerie anatomique classique*

Une des techniques les plus classiques en IRM est l'imagerie pondérée en T1<sup>7</sup>. Cette technique d'imagerie permet d'acquérir une image à haute résolution spatiale, c'est pourquoi elle est parfois nommée imagerie anatomique ou structurelle (figure 21).



**Figure 21 : Coupes axiales (en haut) et coronales (en bas) d'une image pondérée en T1.**

Cette imagerie pondérée en T1, anatomique, est l'imagerie la plus utilisée en IRM. En effet, elle permet de faire une acquisition structurelle du cerveau, de repérer les anomalies, elle a un bon rapport signal sur bruit, et permet de différencier la substance grise de la substance blanche. Ce bon contraste substance grise / substance blanche permet la segmentation du cortex. Cette technique d'acquisition permet donc d'étudier les modifications structurelles corticales grâce à des méthodes de mesure du volume comme la méthode de *voxel-base morphometry* (VBM) ou des méthodes de mesure de l'épaisseur corticale.

<sup>7</sup> T1 : temps de relaxation longitudinal ou spin-réseau. Constante de temps nécessaire pour que 63% des spins se réalignent le long du champ magnétique.



## Chapitre 2. *L'imagerie de diffusion*

Obtenir une image de notre cerveau, et plus particulièrement une image de la substance blanche n'était auparavant possible que par l'analyse des cerveaux humains post-mortem (dissection de cerveau) et analogie avec des études chez l'animal (chez le chat et le singe par exemple). Ces informations sont essentielles pour comprendre comment les différentes aires fonctionnelles interagissent, comment leurs connexions se modifient suite à différents processus pathologiques, ou processus normal tel que le vieillissement.

Actuellement, l'imagerie de diffusion est la seule technique non-invasive permettant de quantifier l'anisotropie<sup>8</sup> de la diffusion des molécules d'eau dans des tissus biologiques tel que la substance blanche du cerveau de l'homme.

Mais qu'est-ce que la diffusion ? Qu'est-ce que l'anisotropie de diffusion et comment pouvons nous la quantifier ? Nous allons dans ce premier chapitre revenir sur le phénomène de diffusion, son application en IRM, les mesures physiques qui peuvent en découler, et les images et informations que nous pouvons obtenir via les différentes techniques utilisées. Dans une première partie nous expliquerons le phénomène de diffusion proprement dit, puis l'imagerie pondérée en diffusion dans un deuxième temps. En troisième partie nous développerons la technique d'imagerie du tenseur de diffusion qui est la méthode d'acquisition que nous avons utilisée pour effectuer la tractographie (traitement du tenseur pour suivi de fibre), expliquée en quatrième partie. Et enfin en cinquième partie, nous citerons quelques techniques d'évolution de l'imagerie de diffusion.

### 2.1. *Le phénomène de diffusion*

En 1827, le botaniste anglais Brown découvre ce qu'il appelle le mouvement Brownien. Il observe au microscope des grains de pollen en suspension dans l'eau et constate qu'ils sont en constante agitation. Il rejette l'hypothèse d'une explication biologique en faveur d'une explication physique : la diffusion est un processus physique définissant les mouvements aléatoires de translations des molécules du fait de leur énergie thermique et suit les lois qui ont été définies par Adolph Fick en 1855. Ces lois empiriques ont reçu au début du vingtième siècle une démonstration théorique par Albert Einstein (1905). En effet, Einstein reconnaît dans ce mouvement l'existence de molécules invisibles au microscope (les molécules d'eau) heurtant de façon aléatoire les grains de pollen. Il

---

<sup>8</sup> L'anisotropie (contraire d'isotropie) est la propriété d'être dépendant de la direction. Quelque chose d'anisotrope pourra présenter différentes caractéristiques selon son orientation.

considère alors que le mouvement des grains de pollen peut se ramener à une marche au hasard : soumis aux chocs incessants des molécules d'eau, le grain de pollen produit de petits déplacements de directions aléatoires (toutes équiprobables) et de longueur aléatoire. En milieu non homogène, ces directions ne sont pas équiprobables, il y a donc des directions privilégiées de diffusion. C'est le cas des molécules d'eau présentes dans la substance blanche où la diffusion se fait préférentiellement le long des faisceaux d'axones.

En effet, dans le cerveau, il y a trois structures qui modulent la diffusion : le liquide cérébro-spinal, la substance grise et la substance blanche. La diffusion des molécules d'eau dépend de la composition et de l'agencement des tissus qui le composent. L'observation de la diffusion de l'eau permet donc de donner des indices sur la structure et l'organisation des tissus neuronaux.

## *2.2. Imagerie pondérée en diffusion*

### *2.2.1. Historique*

Les premiers travaux sur l'atténuation du signal RMN liée aux phénomènes de diffusion datent des années 1950. Hahn évalua la diminution du signal d'écho de spin due à la diffusion moléculaire en mesurant le T1 de l'eau (Hahn, 1950). En 1954, Carr et Purcell confirmèrent l'effet de la diffusion sur les mesures du T2 en comparant deux méthodes d'acquisition combinant deux ou plusieurs impulsions radiofréquence (Carr and Purcell, 1954).

Puis, l'imagerie de diffusion en tant que telle, est arrivée lorsque Denis Le Bihan a montré en 1985 que les mouvements d'agitation thermique des molécules d'eau (le mouvement brownien) pouvaient être mesurés par IRM (Le Bihan, 2006a, Le Bihan et al., 1986). Quelques années plus tard, en 1990, il a été observé que la diffusion de l'eau ralentissait lors d'un infarctus cérébral durant la phase aiguë, ce qui a apporté une méthode révolutionnaire aujourd'hui utilisée dans le monde entier, dans les Stroke Centers (centres dédiés au diagnostic et au traitement en urgence des accidents vasculaires cérébraux). Initialement, l'utilisation de la diffusion dans les phases précoces des accidents ischémiques cérébraux a permis de visualiser puis de caractériser le stade des lésions vasculaires. Aujourd'hui, l'imagerie tensorielle de diffusion est largement appliquée dans les atteintes de la substance blanche telles que les tumeurs, la sclérose en plaques, l'épilepsie ou la maladie d'Alzheimer (Le Bihan et al., 1991).

Par la suite, entre 1992 et 1994, avec Peter Basser à l'Institut américain de la santé, Denis Le Bihan a élaboré l'imagerie appelée "imagerie par tenseur de diffusion" (Mattiello et al., 1997, Le Bihan and van Zijl, 2002, Basser et al., 1994), qui est une imagerie pondérée en diffusion obtenue avec une modélisation tensorielle et des paramètres d'acquisitions plus poussés, qui rend compte du fait que la diffusion de l'eau dans le milieu cérébral n'est pas équivalente dans toutes les directions : elle est notamment plus rapide dans la direction des axones qui constituent la substance blanche. Cette méthode a permis d'établir pour la première fois des images montrant point par point l'orientation des fibres de substance blanche dans l'espace tridimensionnel du cerveau, puis dès 1999, d'obtenir des cartes des voies de communication entre différents territoires cérébraux : méthode de reconstruction de fibres des tractus cérébraux, la tractographie (Mori et al., 1999).

Le tableau 1 résume les principales découvertes et évolution pour l'IRM de diffusion.

**Tableau 1 : dates des évolutions de l'IRM de diffusion**

<b>Date</b>	<b>Evolution</b>	<b>Référence</b>
<b>1950</b>	Méthode "echo de spin"	(Hahn, 1950)
<b>1965</b>	1ère séquence de diffusion et mesure expérimentale du coefficient de diffusion	(Stejskal and Tanner, 1965)
<b>1986</b>	Imagerie pondérée en diffusion	(Le Bihan et al., 1986)
<b>1990</b>	Mise en évidence de l'anisotropie de la diffusion dans le cerveau	(Moseley et al., 1990)
<b>1992/1994</b>	Imagerie du tenseur de diffusion	(Basser et al., 1994)
<b>1999</b>	Méthode de suivi de fibres : tractographie	(Mori et al., 1999)

### *2.2.2. Principe physique*

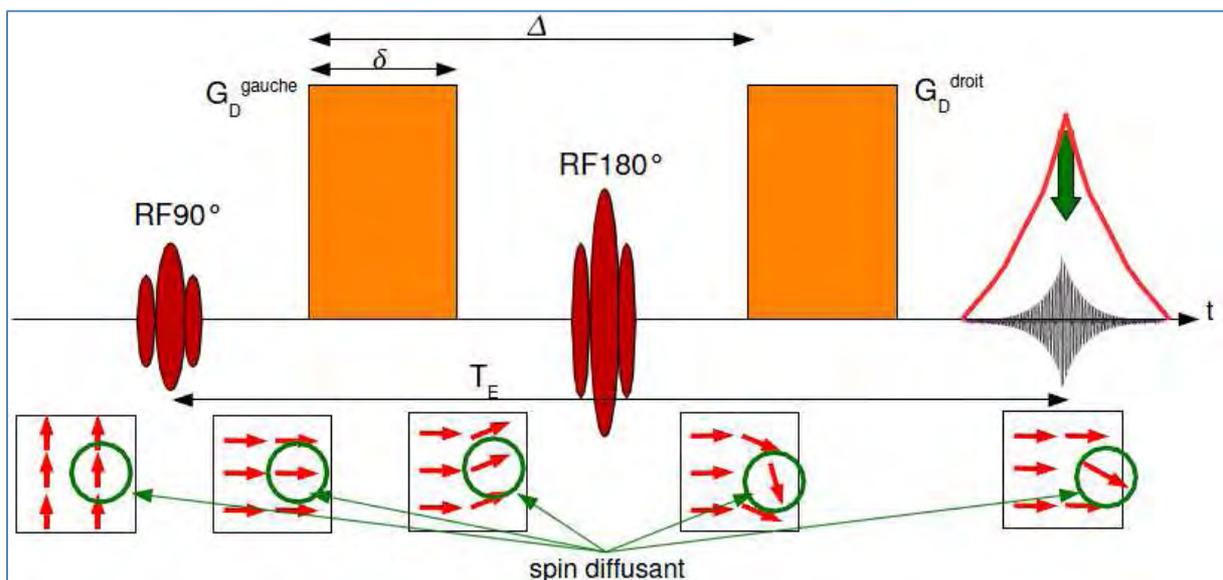
L'imagerie de diffusion a pour but de mettre en évidence les mouvements microscopiques de l'eau dans les tissus. En effet, comme nous l'avons décrit précédemment, dans un milieu biologique, les molécules d'eau ne sont pas immobiles : elles sont soumises à une agitation permanente, le "mouvement brownien". Ces mouvements moléculaires sont aléatoires et plus ou moins intenses en fonction du milieu : ils caractérisent la diffusion moléculaire. Ainsi, plus l'eau est libre dans un secteur, plus les mouvements des molécules sont faciles et plus l'agitation moléculaire est

importante (diffusion élevée). Au contraire, dans certaines parties des tissus, l'agitation moléculaire est réduite en raison des obstacles qui s'opposent à ces mouvements (diffusion réduite).

En IRM, en présence d'un gradient de champ magnétique, les mouvements des protons d'hydrogène des molécules d'eau entraînent des déphasages responsables d'une diminution du signal. Ces déphasages sont d'autant plus importants que les mouvements des protons sont rapides. L'agitation des molécules d'eau aura donc des répercussions identiques sur le signal. Avec les séquences utilisées habituellement, la perte de signal provoquée par les protons mobiles dans un voxel, en rapport avec une agitation moléculaire importante, est imperceptible (on fait abstraction du flux macroscopique).

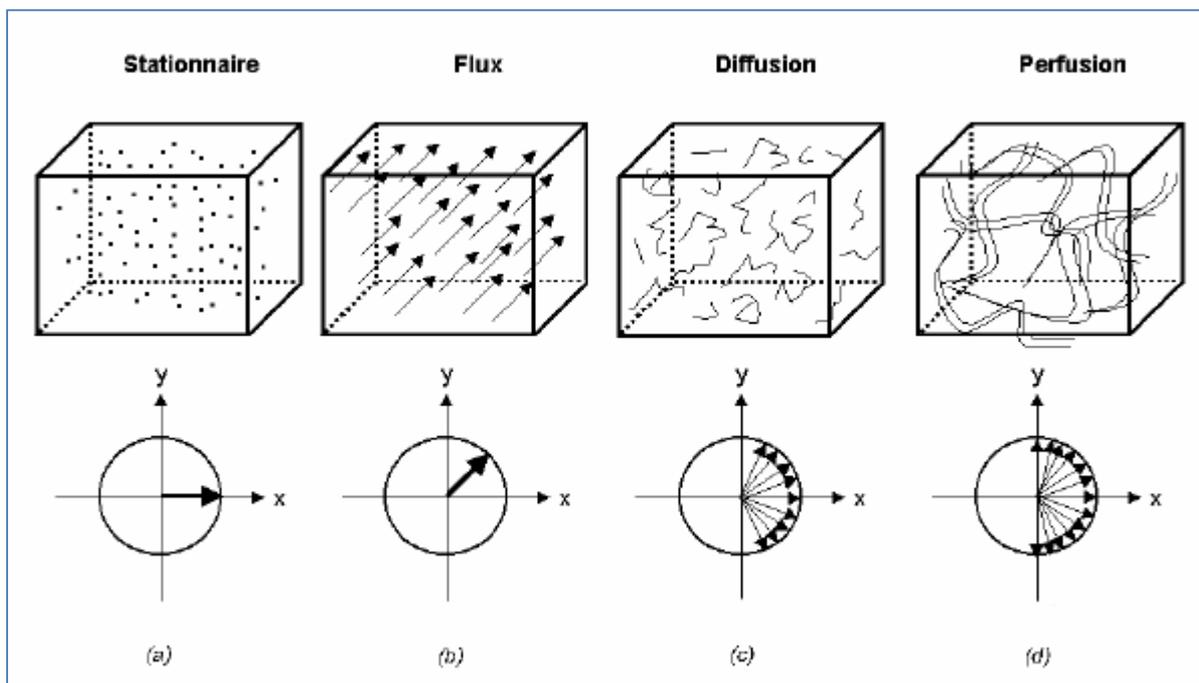
### 2.2.3. Séquence de diffusion

Pour mettre en évidence ces mouvements moléculaires microscopiques, et, par conséquent, obtenir des images "pondérées en diffusion", on ajoute dans une séquence de type EPI-SE (écho planar spin écho) des gradients supplémentaires. Ces "gradients de diffusion" sont appliqués de part et d'autre de l'impulsion RF de 180° (séquence de Stejskal et Tanner (Stejskal and Tanner, 1965) qui est la base des séquences actuelles de diffusion) (figure 22).



**Figure 22 : représentation de la séquence spin écho utilisée en diffusion (séquence de Stejskal et Tanner) et représentation du spin diffusant (d'après Poupon C., cours neurospin, CEA). Application de deux gradients bipolaires symétrique d'intensité G, de durée  $\delta$ ,  $\Delta$  étant l'intervalle de temps qui sépare l'application des deux gradients.**

Le premier gradient, introduisant un déphasage, permet de "marquer" les spins selon leur position. Pendant le temps entre l'application des deux gradients, les protons marqués peuvent se déplacer. Lors de l'application du deuxième gradient, seul le déphasage des protons immobiles est compensé : pour les protons immobiles, le déphasage provoqué par le premier gradient est parfaitement compensé par le deuxième : ainsi le signal des molécules d'eau immobiles n'est pas atténué (figure 23-a). Pour les spins animés d'un mouvement cohérent (cas des flux), le déphasage induit par les gradients de diffusion n'entraîne pas de diminution globale de l'amplitude du vecteur aimantation (figure 23-b). Par contre, les protons mobiles se déphasent plus rapidement lors de l'application du premier gradient et ce déphasage n'est pas compensé par le deuxième gradient, d'où atténuation du signal pour les mouvements aléatoires comme la diffusion et la perfusion (figure 23-c et 23-d). La diminution du signal est d'autant plus importante que les mouvements moléculaires sont rapides, entraînant un déphasage plus élevé des protons qui est encore moins compensé par le deuxième gradient, et dépend donc du coefficient de diffusion (Le Bihan et al., 1986).



**Figure 23 : effet des gradients de diffusion sur le vecteur d'aimantation : cas stationnaire (a), cas des flux (b), cas de diffusion (c), cas de perfusion (d). D'après (Cassol et al., 2004).**

Ces gradients de diffusion sont appliqués dans les trois axes  $x$ ,  $y$  et  $z$ , et intégrés dans une séquence EPI-SE. La séquence d'écho planar est particulièrement bien adaptée pour ce type d'exploration. C'est, en effet, une technique d'imagerie ultra-rapide disposant d'une excellente résolution

temporelle ce qui permet de couvrir l'ensemble du cerveau en quelques secondes (moins de 100 ms par image). Les artéfacts liés aux mouvements physiologiques s'en trouvent réduits et l'EPI est particulièrement sensible aux microflux que l'on veut détecter.

Dans la pratique, une séquence de diffusion consiste en l'application successive de trois séquences EPI comportant des gradients de diffusion respectivement dans l'axe de la sélection de coupe, du codage de phase et du codage en fréquence : trois images sont générées par coupe, pondérées en diffusion dans chaque axe correspondant.

Une diminution de diffusion dans la direction du gradient diffuseur entraîne, en principe, un hypersignal sur l'image produite à partir de cet axe de diffusion. Une quatrième image par coupe peut être reconstruite à partir de la combinaison des trois images précédentes : ce traitement consiste à effectuer un moyennage de chaque pixel provenant des trois images de diffusion et de ne conserver l'hypersignal que s'il est présent dans les trois axes.

Ainsi, sur l'image de diffusion obtenue, un hypersignal correspondra à une diminution de diffusion dans les 3 directions.

En résumé, les images pondérées en diffusion montrent un hypersignal dans les régions à diffusion moléculaire réduite (protons immobiles) et un signal d'autant plus faible que la zone explorée contient des molécules à diffusion élevée (protons mobiles).

## 2.2.4. Paramètres d'acquisition

### 2.2.4.1. Coefficient de diffusion

La séquence classique de diffusion (séquence de Stejskal et Tanner) est utilisée pour mesurer le coefficient de diffusion  $D$ . Ce coefficient de diffusion  $D$  peut être relié aux caractéristiques de la molécule en faisant des hypothèses sur la forme de cette particule. Ainsi, si la particule est sphérique, l'équation s'écrit :

$$D = \frac{kT}{6\pi\eta\rho}$$

**Équation 2.2.4.1**

Où :  $k$  est la constante de Boltzmann ( $k = 1,38.10^{-23} \text{ JK}^{-1}$ ),  
 $T$  la température,  
 $\rho$  la viscosité du milieu,  
 $\eta$  est le rayon atomique.

### 2.2.4.2. Atténuation du signal

Pour s'affranchir de tout effet T1, T2 ou densité de protons, l'atténuation (notée Att) du signal, est calculée en faisant le rapport du signal d'une image non pondérée en diffusion ( $S_0$ ) puis pondérée en diffusion ( $S$ ). Elle s'exprime comme une fonction du coefficient de diffusion  $D$  et d'un facteur de diffusion, introduit en 1985 par Le Bihan et al., noté  $b$ .

L'atténuation mesurée est donnée par la relation suivante :

$$Att = \frac{S}{S_0} = e^{-bD}$$

**Équation.2.2.4.2.1**

Où :  $S$  est le signal RMN mesuré avec application d'un gradient de diffusion,  
 $S_0$  est le signal RMN mesuré sans application d'un gradient de diffusion,  
 $D$  est le coefficient de diffusion en  $\text{mm}^2/\text{s}$ ,  
 $b$  est le facteur de diffusion en  $\text{s}/\text{mm}^2$ .

Le facteur  $b$  est un scalaire et s'exprime en  $\text{s}/\text{mm}^2$  et peut varier de 0 à environ 3000  $\text{s}/\text{mm}^2$  (voire plus sur les imageurs actuels). En augmentant la valeur de  $b$ , on accroît la sensibilité de la séquence au phénomène de diffusion moléculaire.

Le facteur  $b$  est très important car il permet de déterminer la sensibilité de la mesure, c'est-à-dire l'échelle à laquelle on se place pour observer la diffusion, et ainsi explorer la diffusion au sein des différents compartiments constituant les tissus.

Ce facteur de diffusion  $b$  appelé aussi facteur de gradient caractérise l'effet de diffusion qui dépend des performances des gradients mis en œuvre,  $b$  peut être déterminé par la relation suivante (Le Bihan et al., 1991):

$$b = (\gamma G \tau)^2 \left( T - \frac{\tau}{3} \right)$$

**Équation 2.2.4.2.2**

Où :  $\gamma$  est le rapport gyromagnétique (= 42,58 MHz/T),

G représente l'amplitude du gradient,

$\tau$  la durée d'application du gradient,

T est le temps séparant l'application des deux gradients de diffusion.

Une exploration destinée à mesurer la diffusion comporte, en général, dans un premier temps, une série de coupe en EPI avec un facteur de gradient  $b=0$  (sans gradient de diffusion), pondérée en T2, puis une série de coupes avec un facteur b compris, en général, entre 500 et 3000 s/mm<sup>2</sup> (4 images par coupe, une pour chaque axe x, y et z + une image combinée). En augmentant le facteur b (si l'on dispose des gradients adéquats), on augmente la pondération en diffusion, mais au dépens du rapport S/B qui diminue.

### 2.2.5. *Exploitation des données*

Le paramètre mesurable en imagerie de diffusion est le signal correspondant à l'atténuation du signal de diffusion, à partir duquel on peut extraire le coefficient de diffusion apparent ou ADC. Il permet d'évaluer avec plus de précision les anomalies de diffusion.

L'ADC s'exprime en mm<sup>2</sup>/s (unité opposée à celle de b). Il est inférieur à celui de l'eau pure (appelé coefficient de diffusion D) en raison des obstacles rencontrés par les molécules d'eau dans les tissus (membranes cellulaires, barrières moléculaires...) qui ralentissent la diffusion.

Pour calculer l'ADC, il faut disposer d'au moins deux acquisitions en imagerie de diffusion : une acquisition sans gradient de diffusion ( $b=0$ ), donnant un signal  $S_0$  et une acquisition comportant des gradients de diffusion d'une valeur b déterminée produisant un signal S (sachant, comme vu précédemment, qu'une valeur de b élevée permet de mieux mettre en évidence les différences de vitesse de diffusion).

La valeur de l'ADC est alors donnée par la relation suivante (suite à l'équation 2.2.4.2.1) :

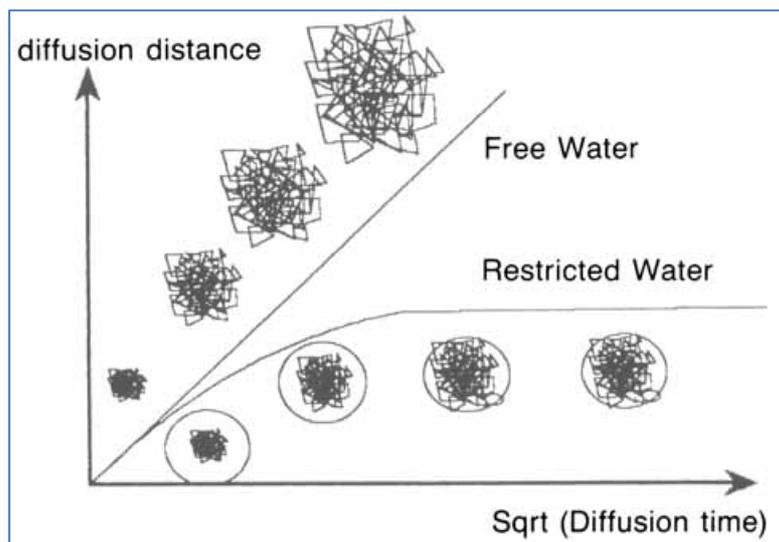
$$\log \frac{S}{S_0} = -b \cdot ADC$$

**Équation 1.2.5**

Le coefficient de diffusion dépend uniquement de la taille des molécules, de la température et de la viscosité du milieu. A titre d'exemple, dans le cas d'une population de molécules d'eau "libre"

diffusant à une température de 37°C, le coefficient de diffusion est de  $3 \times 10^{-9} \text{ m}^2 \cdot \text{s}^{-1}$ , ce qui correspond à une distance de diffusion de 17  $\mu\text{m}$  en 50 ms ; 32% des molécules ont franchi au minimum cette distance, seulement 5 % ont parcouru des distances supérieures à 34  $\mu\text{m}$  (Le Bihan, 2006b).

Mais, en 50 ms, les molécules d'eau évoluant dans les tissus cérébraux à 37°C parcourent en moyenne une distance comprise entre 1 $\mu\text{m}$  et 10 $\mu\text{m}$  seulement au lieu des 17  $\mu\text{m}$  prévus par la théorie, du fait des interactions avec les différents composants des tissus, tels que les membranes cellulaires, les fibres et les macromolécules. La présence de ces obstacles réduit la distance de diffusion. La distribution du déplacement moléculaire ne suit donc plus le modèle décrit par Einstein. Ce phénomène, appelé "diffusion restreinte", peut être observé lorsque, pour un temps de diffusion donné, le coefficient de diffusion ne dépend plus uniquement de la viscosité du milieu, mais également de la géométrie du milieu environnant (Stejskal and Tanner, 1965, Beaulieu, 2002) (figure 24). La diffusion des molécules d'eau dans les milieux biologiques est donc intimement liée à la structure des tissus qui les composent.



**Figure 24 : distance moyenne parcourue par les molécules d'eau dans le cas d'une "diffusion libre" et dans le cas d'une "diffusion restreinte" en fonction du temps de diffusion (de la racine carrée). D'après (Le Bihan et al., 1991).**

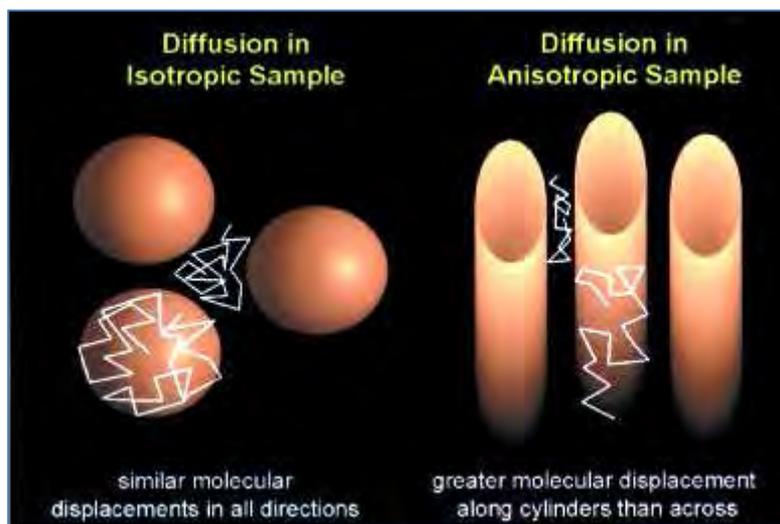
La diffusion des molécules d'eau dans le liquide cérébro-spinal peut être assimilée à la diffusion en milieu homogène de faible viscosité. Le coefficient de diffusion est donc important (environ  $3,2 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ ) et identique dans toutes les directions de l'espace.

La substance grise et la substance blanche, de natures plus visqueuses, présentent des coefficients de diffusion moins importants, compris entre  $0,6 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$  et  $0,8 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ . Cependant la

structure propre de chacun de ces tissus engendre des propriétés de diffusion très différentes. Dans la substance blanche, la diffusion est anisotrope. Cette anisotropie est sans aucun doute issue de l'arrangement en denses paquets des fibres myéliniques dans la substance blanche. En effet, les couches de myéline autour de l'axone, la membrane axonale et les neurofibrilles (formés de microtubules et de neurofilaments) sont trois structures longitudinales orientées dans la même direction susceptibles de restreindre la diffusion perpendiculairement à la fibre.

La substance grise est constituée d'un maillage dense de corps neuronaux, de dendrites et de départ d'axones, ce qui confère à la diffusion un caractère quasi-isotrope.

Dans le cerveau, la diffusion est isotrope dans la substance grise et anisotrope dans la substance blanche (figure 25).



**Figure 25 : diffusion isotrope à gauche et anisotrope à droite. D'après (Beaulieu, 2002).**

Un hypersignal peut signifier une disposition perpendiculaire des fibres de substance blanche par rapport au gradient diffuseur (artéfact d'anisotropie) d'où l'importance d'appliquer ces gradients dans les 3 plans de l'espace (l'image moyennée à partir de l'application des gradients de diffusion dans les 3 axes est également appelée "image isotrope" ou encore "image trace"). Un phénomène analogue peut-être observé lorsqu'on répand de l'eau sur une feuille de papier : en fonction du type de papier utilisé, la diffusion peut également être isotrope (même vitesse de diffusion dans toutes les directions) ou anisotrope (vitesse de diffusion différente dans une direction donnée).

### *2.2.6. Limitation et évolution de l'IRM de diffusion*

L'imagerie de diffusion permet donc de calculer l'amplitude moyenne de la diffusion des protons de l'eau dans les tissus. Une augmentation ou une diminution du coefficient de diffusion dans les tissus peut permettre de caractériser précocement certaines pathologies. Cependant, la diffusion est un processus tridimensionnel et le déplacement des molécules n'est pas obligatoirement identique dans toutes les directions. Ainsi, lorsqu'il n'y a pas d'obstacle (eau pure), ou que les obstacles ne sont pas orientés de façon cohérente (substance grise), la diffusion est la même dans toutes les directions de l'espace : elle est isotrope. A l'inverse, lorsque la présence d'obstacles limite le déplacement moléculaire dans certaines directions (substance blanche), la diffusion est dite anisotrope. La mobilité moléculaire est donc intimement liée à la géométrie du milieu environnant. L'imagerie de diffusion, qui rend compte uniquement de la diffusion moyenne, n'apporte cependant aucune information sur la direction de diffusion.

En faisant varier les paramètres d'acquisitions mis en œuvre (nombre de direction pour l'application des gradients, nombre d'acquisition et valeur du facteur de diffusion  $b$ ), plusieurs évolutions de l'imagerie de diffusion ont été découvertes. Dans la partie suivante nous allons expliquer la technique d'imagerie par tenseur de diffusion.

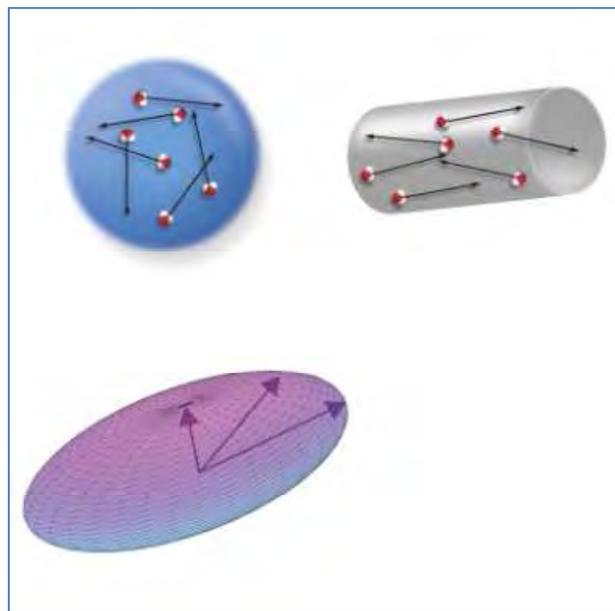
### *2.3. L'imagerie du tenseur de diffusion*

Le principe de diffusion anisotrope, tel qu'il a été décrit précédemment, peut être mis à profit dans ce qu'on appelle l'imagerie de tenseur de diffusion ou DTI (Diffusion Tensor Imaging). L'imagerie de DTI permet en effet, grâce à la mesure du coefficient de diffusion dans plusieurs directions de l'espace, de calculer un tenseur de diffusion et ainsi de caractériser complètement le phénomène. La diffusion dans la substance blanche est anisotrope et une altération des fibres entraîne une modification de l'anisotropie de la diffusion. L'imagerie tensorielle de diffusion permet donc de caractériser, *in vivo*, la structure microscopique des tissus ainsi que leur intégrité. Cette méthode a la particularité de livrer des informations sur la localisation des faisceaux de fibres de la substance blanche, constitués de groupes d'axones, les longues projections des neurones reliant les différentes régions cérébrales.

### 2.3.1. *Le tenseur de diffusion*

Pour réaliser une imagerie du tenseur de diffusion il faut effectuer la mesure du coefficient de diffusion dans plusieurs directions de l'espace, et définir le tenseur de diffusion.

Nous avons vu précédemment que dans la substance blanche, la diffusion des molécules d'eau est plus rapide dans une direction parallèle aux fibres axonales que dans la direction perpendiculaire à celles-ci. Dans ce cas, la diffusion peut être représentée schématiquement par une ellipse en trois dimensions (figure 26).



**Figure 26 : diffusion homogène dans toutes les directions de l'espace (a), le long de la fibre (b), sous forme d'ellipsoïde (c) dont la forme est déterminée par les amplitudes relatives du mouvement selon les trois directions de l'espace. L'axe le plus long définit la direction dominante du déplacement.**

Pour caractériser alors la diffusion, le coefficient de diffusion  $D$  n'est pas suffisant. Pour décrire la mobilité des molécules dans toutes les directions, il faut alors faire appel à la notion mathématique de "tenseur"<sup>9</sup> qui permet de représenter les propriétés de l'ellipse 3D dont le grand axe reflète la direction privilégiée de diffusion des molécules d'eau.

Mathématiquement, le tenseur de diffusion (Basser et al., 1994) est un tenseur du 2nd ordre positif et symétrique, qui peut être représenté dans l'espace vectoriel par une matrice ( $3 \times 3$ ) :

<sup>9</sup> Tenseur : grandeur mathématique à plusieurs composantes. Ils permettent de synthétiser une situation locale très complexe.

$$\begin{pmatrix} D_{xx} & D_{xy} & D_{xz} \\ D_{yx} & D_{yy} & D_{yz} \\ D_{zx} & D_{zy} & D_{zz} \end{pmatrix}$$

Équation 2.3.1.1

Trois éléments de cette matrice présentent des équivalences :  $D_{yx} = D_{xy}$  ,  $D_{zx} = D_{xz}$  , et  $D_{yz} = D_{zy}$  (tenseur symétrique). Ainsi, pour caractériser une diffusion anisotrope, il suffit d'acquérir, au minimum, des images présentant des gradients de diffusion dans 6 directions différentes, ainsi qu'une image en l'absence de gradient de diffusion.

Ces mesures permettent de calculer, pour une ellipse, 3 "vecteurs propres" associés à 3 "valeurs propres" de diffusion ( $\lambda_1$  ,  $\lambda_2$  ,  $\lambda_3$ ) caractérisant la diffusion dans 3 directions orthogonales (figure 27). On peut, ainsi, déterminer pour chaque ellipse, et, par conséquent, pour chaque voxel, la direction de diffusion principale.

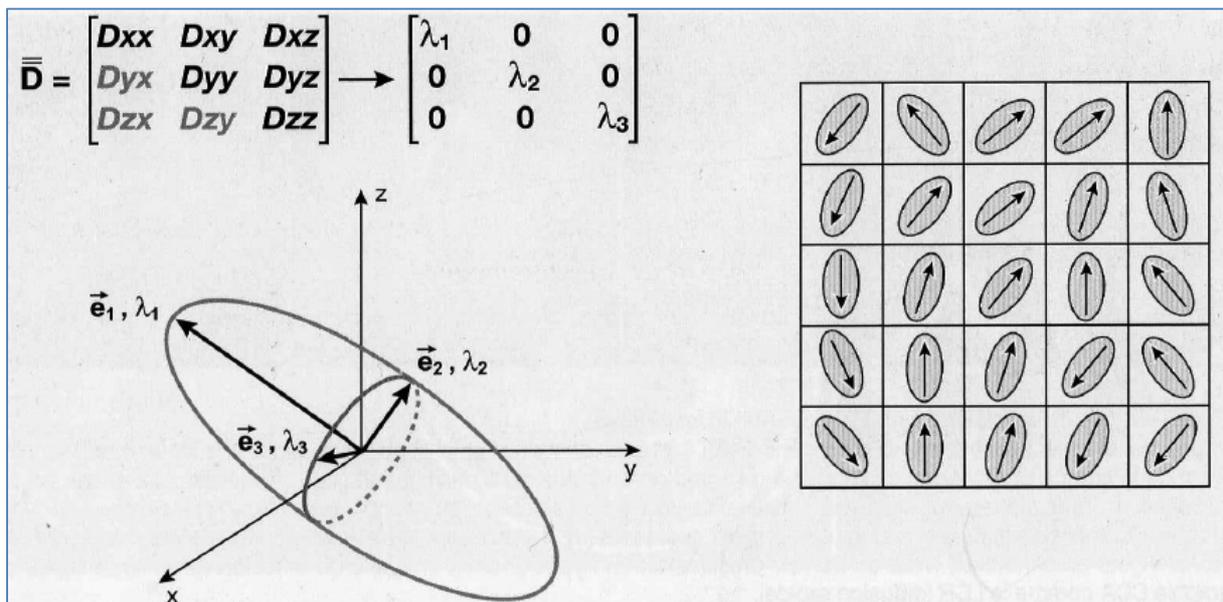


Figure 27 : principe de l'imagerie de tenseur de diffusion, représentation de l'ellipse, 3 "vecteurs propres" ( $\vec{e}_1, \vec{e}_2, \vec{e}_3$ ) associés à ces 3 "valeurs propres", et direction de diffusion principale (d'après Comprendre l'IRM, B. Kastler).

Les directions d'applications du gradient de diffusion sont habituellement choisies pour échantillonner de façon homogène l'espace. Cependant, les coordonnées exactes de chaque direction sont propres à chaque constructeur.

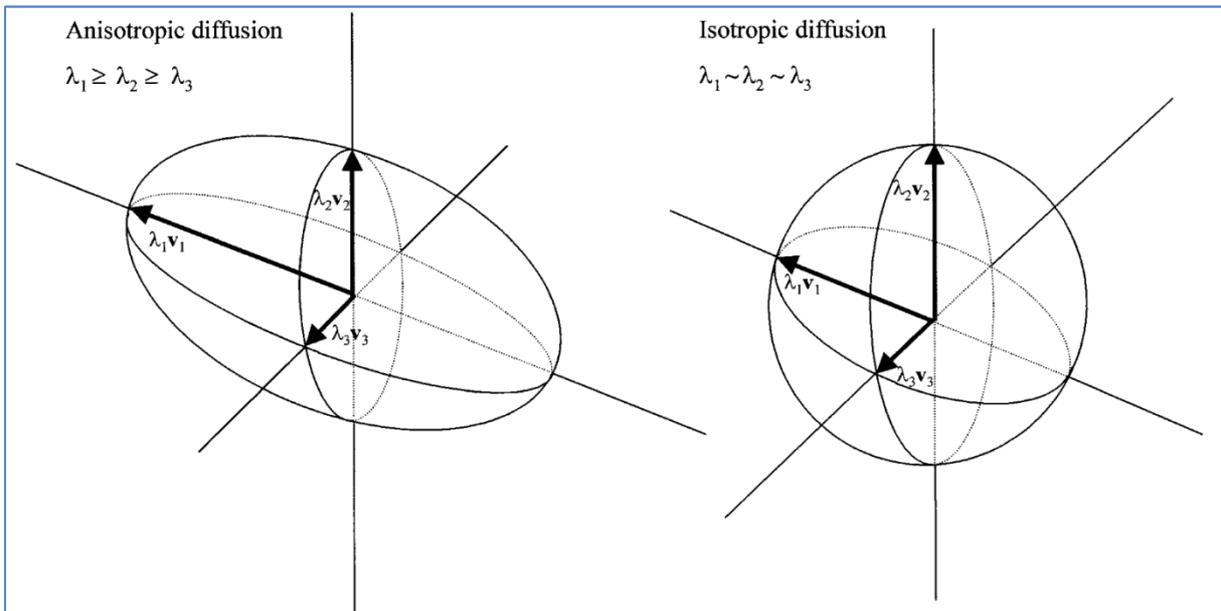
La diffusion des molécules peut être représentée par un volume de forme ellipsoïdale dans un repère cartésien  $x,y,z$  ayant pour origine son centre de gravité. Cette représentation tridimensionnelle permet de visualiser le volume qui peut être couvert par les molécules d'eau contenues dans le voxel pendant un temps de diffusion  $t_{diff}$ . L'équation de cet ellipsoïde peut être facilement calculée à partir des valeurs propres du tenseur de diffusion (Moseley et al., 1990) :

$$\frac{x'^2}{2\lambda_1^2 t_{diff}} = \frac{y'^2}{2\lambda_2^2 t_{diff}} = \frac{z'^2}{2\lambda_3^2 t_{diff}} = 1$$

**Équation 2.3.1.2**

Les axes principaux de l'ellipsoïde ( $x',y',z'$ ) indiquent les directions principales de la diffusion au sein du voxel. Le rayon de l'ellipsoïde dans chaque direction principale indique l'amplitude de la diffusion selon chacune des directions.

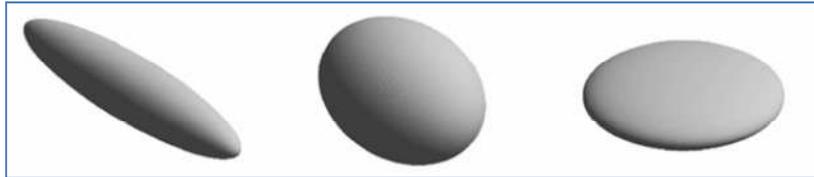
Dans le cas de diffusion isotrope, toutes les directions de diffusion sont équiprobables, la représentation graphique du tenseur est donc sphérique. Par contre, dans un milieu anisotrope, cette représentation prend alors la forme d'un ellipsoïde (figure 28). L'axe le plus long définit donc la direction dominante du déplacement.



**Figure 28 : représentation graphique du tenseur de diffusion. (A droite), dans un milieu isotrope, on obtient une sphère. (A gauche), dans un milieu anisotrope, on obtient une ellipsoïde. D'après (Wiegell et al., 2000).**

Selon le type de diffusion, l'ellipsoïde peut prendre trois allures caractéristiques (Tournier et al., 2003) :

- Lorsque la diffusion est isotrope (eau libre), alors  $\lambda_1 = \lambda_2 = \lambda_3$  et l'ellipsoïde est une sphère (figure 29 au centre).
- Lorsque la diffusion s'effectue principalement dans un plan, alors  $\lambda_1 = \lambda_2 \gg \lambda_3$  et l'ellipsoïde prend alors une forme de galette, aussi appelé pancake (figure 29 à droite).
- Enfin, si la diffusion s'effectue principalement selon une seule direction, alors  $\lambda_1 \gg \lambda_2 \approx \lambda_3$ , l'ellipsoïde est très étendue selon la direction principale et très peu étendue selon les 2 autres (forme de cigare, figure 29 à gauche).



**Figure 29 : Forme de l'ellipsoïde en fonction du type de diffusion. A droite, diffusion anisotrope, ellipsoïde en forme de cigare. Au centre, diffusion isotrope, ellipsoïde sphérique. A gauche, diffusion privilégiée dans un plan : ellipsoïde en forme de galette. D'après (Tournier et al., 2003).**

L'ellipsoïde permet d'obtenir une approche qualitative du phénomène de diffusion. Sa caractérisation quantitative est possible grâce au calcul de grandeurs invariantes telles que la diffusion moyenne et les différents index d'anisotropie.

### 2.3.2. *Index dérivés du tenseur*

L'utilisation du tenseur de diffusion permet de déterminer différents paramètres tel que la diffusivité, la fraction d'anisotropie ou la direction privilégiée de diffusion.

#### 2.3.2.1. *La trace ou la diffusion moyenne*

La diffusion moyenne ("mean diffusivity") est un indice qui permet d'obtenir une estimation de la diffusion au sein d'un voxel. Elle caractérise le déplacement global des molécules au sein d'un voxel et permet de déceler la présence d'obstacles à la diffusion.

Elle est égale à la moyenne des coefficients diagonaux du tenseur de diffusion (Le Bihan et al., 1991) :

$$DM = \frac{Tr(D)}{3} = \frac{D_{xx} + D_{yy} + D_{zz}}{3} = \frac{\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3}{3}$$

**Équation 2.3.2.1**

Pour comparer des données, l'un des deux indices est utilisé, la diffusion moyenne ou bien ce qui s'appelle la trace du tenseur,  $Tr(D)$  dans la formule.

L'équipe de Le Bihan en 1991 (Le Bihan et al., 1991) donne les coefficients de diffusion moyens pour des sujets volontaires sains (tableau 2).

**Tableau 2 : mesures de diffusion moyenne, obtenues chez des sujets sains par tenseur de diffusion. L'orientation des fibres de myéline dans la substance blanche est définie par rapport à la direction des gradients, ce qui dans ce cas correspond à la direction de  $B_0$  (le long de l'axe z). D'après (Le Bihan et al., 1991).**

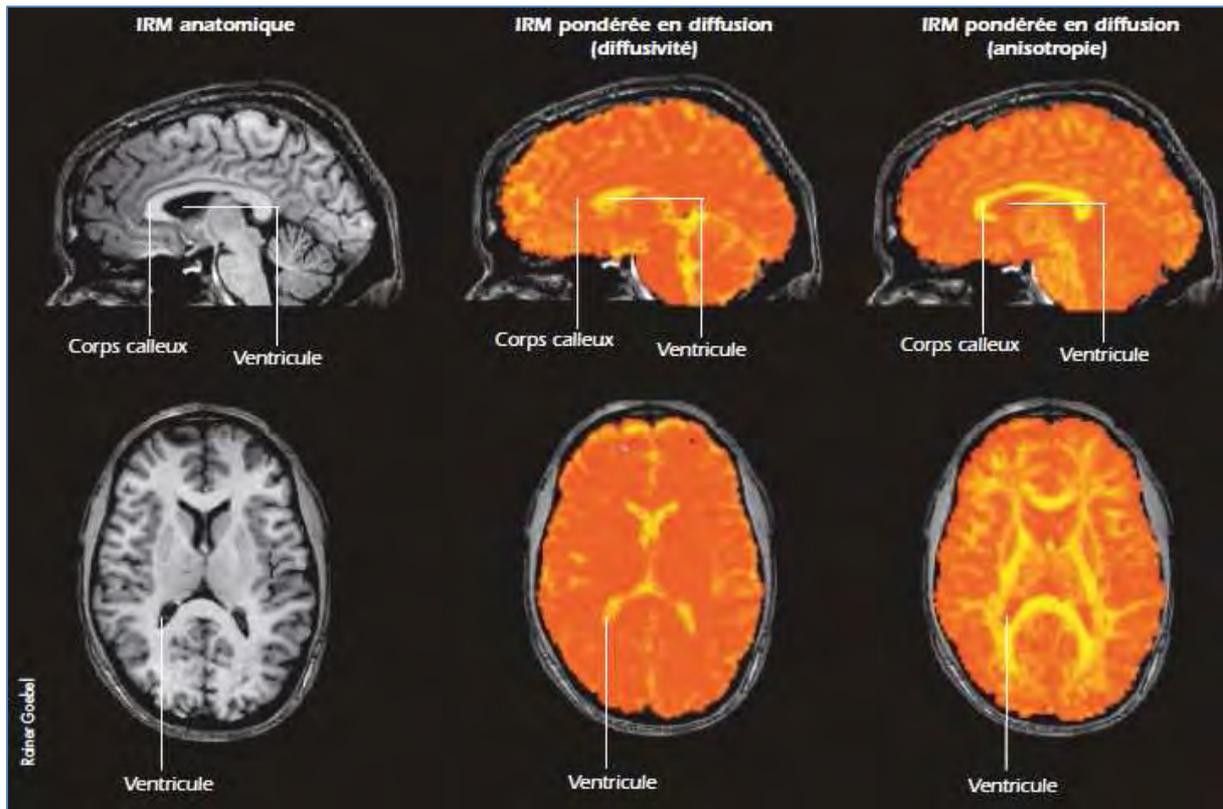
Tissu	Coefficient de diffusion moyenne ( $\cdot 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sec}$ )
LCR	$2,94 \pm 0,05$
Substance grise	$0,76 \pm 0,03$
Substance blanche : corps calleux	$0,22 \pm 0,02$
Substance blanche : fibres axiales	$1,07 \pm 0,06$
Substance blanche : fibres transverses	$0,64 \pm 0,05$

La diffusivité ou le coefficient de diffusion moyenne mesure donc l'amplitude globale du mouvement des molécules d'eau. Elle est très élevée dans les régions du cerveau présentant peu de barrières, telles les cavités cérébrales, ou ventricules. La diffusivité est faible dans les régions contenant de nombreux obstacles à la diffusion, telles les fibres nerveuses du corps calleux (figure 30).

*2.3.2.2. La fraction d'anisotropie*

Le tenseur indique également s'il existe une direction de diffusion privilégiée, ce qu'on nomme l'anisotropie fractionnelle. Cette dernière est d'autant plus élevée que les obstacles à la diffusion sont parallèles dans un voxel donné. Dans les structures plutôt tubulaires, tels les faisceaux de la substance blanche, l'anisotropie fractionnelle est élevée ; elle est plus faible dans les structures sphériques, par exemple les noyaux cellulaires de la substance grise (figure 30).

L'anisotropie indique la prédominance d'une direction de diffusion particulière. Dans les régions cérébrales contenant de nombreuses fibres nerveuses, tel le corps calleux, l'anisotropie prend des valeurs plus élevées que dans des régions où l'eau se déplace dans toutes les directions.



**Figure 30 : représentation à gauche d'un IRM anatomique puis des 2 paramètres calculés à l'aide de l'imagerie par tenseur de diffusion : la diffusion moyenne au centre et la fraction d'anisotropie à droite. Dans les régions cérébrales contenant de nombreuses fibres nerveuses, tel le corps calleux, l'anisotropie prend des valeurs plus élevées (en jaune à droite) que dans des régions où l'eau se déplace dans toutes les directions (en orange). (D'après Rainer Goebel, Pour La Science, mars 2012).**

L'anisotropie traduit les variations dans l'espace du déplacement des molécules dues à la présence d'obstacles. Plusieurs indices ont été proposés pour quantifier le caractère anisotrope de la diffusion (Le Bihan et al., 2001). Ils sont calculés à partir des valeurs propres du tenseur de diffusion.

La fraction d'anisotropie (FA) est l'indice le plus utilisé en pratique, et c'est celui que nous allons également utiliser pour notre étude. La FA est nulle lorsque la diffusion est isotrope, de valeur croissante lorsque la diffusion devient anisotrope, et est égal à 1 quand la diffusion est infiniment anisotrope (Basser and Pierpaoli, 1996).

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

**Équation 2.3.2.2**

Avec :  $\langle \lambda \rangle = \frac{\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3}{3}$

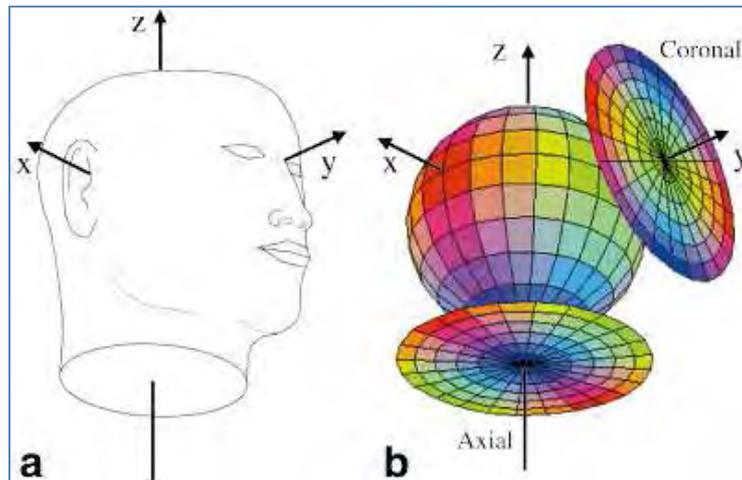
D'autres index existent également mais sont moins utilisés, tels que l'anisotropie relative ou RA, et le volume ratio ou VR. La RA est le rapport entre la partie anisotrope du tenseur et sa partie isotrope, il varie de 0 (diffusion isotrope) à  $\sqrt{2}$  (diffusion infiniment anisotrope). Et le VR est le rapport entre le volume de l'ellipsoïde et celui d'une sphère de rayon  $\langle \lambda \rangle$ , il varie de 1 (diffusion isotrope) à 0 (diffusion anisotrope).

L'imagerie de fraction d'anisotropie est donc communément utilisée pour caractériser l'anisotropie de diffusion. Cependant, les images de FA ne contiennent aucune information sur la direction principale de l'anisotropie de la diffusion, pourtant essentielle à l'étude des faisceaux d'axones de la substance blanche. Pour cela, on peut se servir de l'imagerie de direction principale.

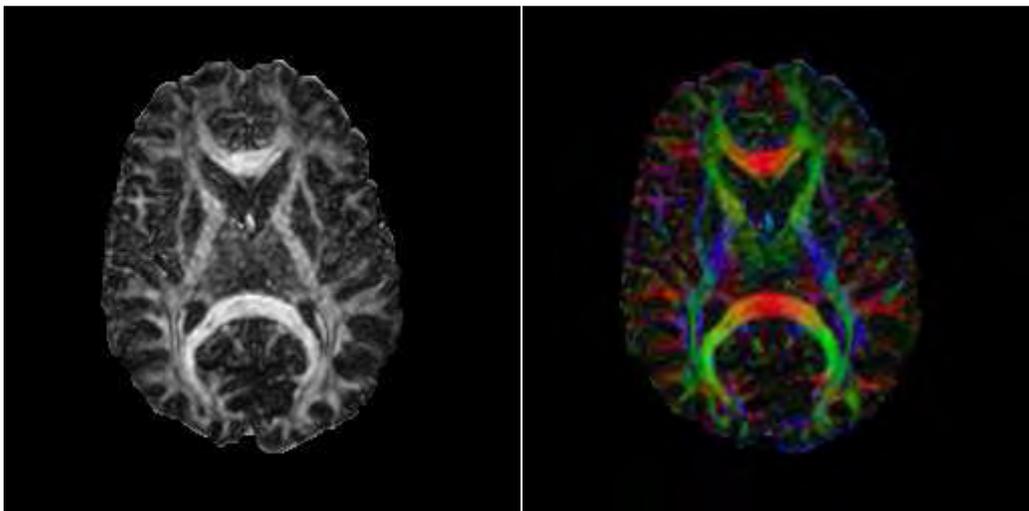
### 2.3.3. *L'imagerie de direction principale*

L'image de direction principale est une image colorée qui permet de visualiser au sein de chaque voxel la direction locale des tractus. C'est une image subjective qui permet de juger visuellement des directions de diffusion au sein de chaque voxel à partir des données de la matrice de tenseur de diffusion.

Pour obtenir une image de direction principale, on construit une image que l'on appelle "image RVB" (pour "rouge vert bleu") constituée de trois plans d'octets codant pour chacune des couleurs primaires. La valeur numérique associée à chaque plan correspondant à la valeur normalisée de chacune des coordonnées du vecteur propre principal  $\vec{v}_1$  associé à la valeur propre principale  $\lambda_1$ . La figure 31 illustre le codage des trois axes, et la figure 32 est un exemple de FA et d'image de direction principale pour une même coupe un de nos sujets.



**Figure 31** : Technique d'obtention d'imagerie de direction principale : En a, repère anatomique. Et en b, codage couleur RVB des directions principales : cranio-caudal en bleu, gauche-droite en rouge et antéro-postérieur en vert. D'après (Pajevic and Pierpaoli, 1999).



**Figure 32** : exemples d'images de FA à gauche et de direction principale à droite, obtenues chez l'un de nos participants avec le logiciel MedINRIA (Copyright INRIA 2008 - ASCLEPIOS Research Team).

### 2.3.4. *Applications cliniques*

Les médecins utilisent souvent l'anisotropie fractionnelle comme mesure de l'intégrité ou du bon fonctionnement des fibres nerveuses de la substance blanche. L'imagerie par tenseur de diffusion permet ainsi de diagnostiquer certaines maladies neurologiques. L'équipe de Laurie Cutting, de la Faculté de médecine Johns Hopkins à Baltimore, aux États-Unis, a découvert que les enfants présentant des difficultés de lecture se caractérisent par une anisotropie fractionnelle réduite au sein d'un important réseau cérébral du langage (Rimrodt et al., 2010). Chez les patients schizophrènes, l'anisotropie fractionnelle est plus faible que la moyenne dans la substance blanche d'une région

frontale impliquée dans le contrôle cognitif. L'imagerie par tenseur de diffusion peut aussi être utilisée comme outil de diagnostic précoce des accidents vasculaires cérébraux, car la diffusivité dans la région cérébrale touchée diminue souvent dès les toutes premières minutes qui suivent l'infarctus. La méthode est également utilisée dans la planification d'interventions chirurgicales difficiles : afin de ne pas endommager des faisceaux importants lors d'une intervention neurochirurgicale, les médecins commencent par reconstruire leurs trajectoires à l'aide de l'imagerie par tenseur de diffusion. Plus récemment, l'imagerie par tenseur de diffusion a été appliquée par des psychologues. Ainsi, Naama Barnea-Goraly et ses collègues de l'Université Stanford ont découvert en 2005 que l'anisotropie fractionnelle est associée au développement des capacités cognitives (Barnea-Goraly et al., 2005). Les valeurs d'anisotropie fractionnelle augmentent au cours du développement de l'enfant, notamment dans la région du corps calleux et dans les lobes frontaux. Les aires du cortex préfrontal sont impliquées dans la mémoire de travail, le contrôle comportemental et l'attention, autant de facultés que les enfants maîtrisent de mieux en mieux à mesure qu'ils grandissent. Selon les neurobiologistes, l'acquisition par les enfants de nouvelles compétences motrices nécessite l'établissement de connexions entre les deux hémisphères, ce qui expliquerait l'augmentation concomitante de l'anisotropie fractionnelle. De même, l'équipe de Natalie Zahr, également de l'Université Stanford, a montré en 2009 que la dégradation des capacités cognitives et motrices avec l'âge s'accompagne d'une dégénérescence de faisceaux dans la substance blanche (Zahr et al., 2009).

L'imagerie par tenseur de diffusion est aussi utilisée pour étudier les bases neuronales de certaines caractéristiques de la personnalité. En 2008, par exemple, Michael Cohen et ses collègues de l'Université de Bonn en Allemagne ont découvert que la recherche de nouveauté et la recherche excessive d'approbation sociale sont liées au développement de certains faisceaux nerveux reliant l'amygdale cérébrale, le striatum ventral et l'hippocampe (Cohen et al., 2008). L'équipe de Hikaru Takeuchi, de l'Université Tohoku à Sendai au Japon, a décrit un lien entre la créativité d'une personne et la densité de substance blanche dans certaines régions cérébrales, notamment le cortex frontal, les ganglions de la base et la frontière entre les lobes temporaux et pariétaux (Takeuchi et al., 2010).

### *2.3.5. Exploitation des données*

Comme nous venons de le voir, la technique DTI permet de trouver la direction principale de diffusion des fibres de la substance blanche.

Un traitement de ces données peut permettre de faire du suivi de fibres plus communément appelé "tractographie".

La tractographie, qui est donc une exploitation particulière des résultats, peut être réalisée grâce à l'imagerie du tenseur de diffusion. Nous allons développer cette méthode dans la partie suivante. D'autres évolutions des méthodes d'acquisitions pondérées en diffusion seront citées dans la dernière partie.

## 2.4. *La tractographie*

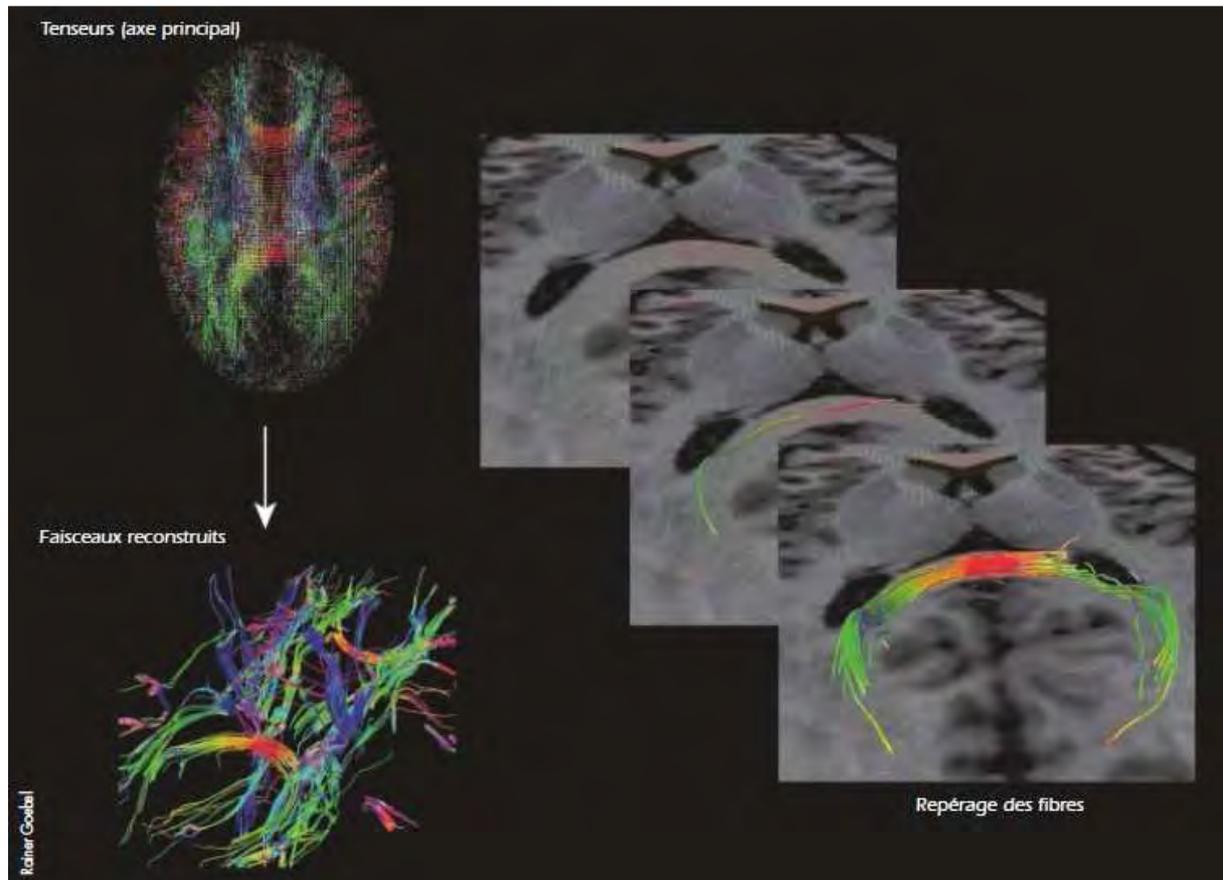
A partir des données d'IRM de diffusion, il est possible de reconstruire la trajectoire des fibres au sein de la substance blanche. Ces trajectoires sont souvent représentées par des faisceaux filiformes plus ou moins épais, ressemblant à des spaghettis. Bien entendu, cette forme de représentation est purement visuelle, puisqu'à ce jour, aucun algorithme de tractographie ne prétend retrouver les véritables trajectoires axonales : la mesure de diffusion ne reflétant que de manière indirecte la structure de la substance blanche, les fibres reconstruites correspondent plutôt à des trajectoires de faisceaux d'axones au moins aussi gros qu'un voxel, c'est-à-dire de plus d'un millimètre de diamètre, et pouvant ainsi contenir jusqu'à dix mille axones. Cela dit, la tractographie apporte véritablement une révolution dans le domaine de l'étude du cerveau. A ce jour, elle est le seul moyen d'accéder aux fibres de la substance blanche in vivo et de manière non invasive (Crick and Jones, 1993).

### 2.4.1. *Introduction*

Dans le cerveau, la structure ordonnée des axones des membranes cellulaires et des gaines de myéline influence la diffusion des molécules d'eau. Il existe donc un lien étroit entre la diffusion de l'eau d'une part, et l'orientation et l'intégrité axonale d'autre part. En effet, lorsque l'imagerie tensorielle de diffusion est réalisée dans un ensemble compact d'axones (comme un faisceau par exemple), le tenseur de diffusion est fortement anisotrope et son vecteur propre principal peut être assimilé à la direction locale du faisceau de fibres.

C'est à partir de ces observations qu'ont été développées les méthodes de tractographie cérébrale (figure 33). Les algorithmes de tractographie ont pour objectif, à partir des données d'IRM tensorielle de diffusion, de reconstruire la trajectoire des fibres de la substance blanche. La tractographie cérébrale est à ce jour la seule technique non invasive permettant d'étudier la trajectoire des tractus cérébraux in vivo (Mori et al., 1999). Depuis le développement des premiers algorithmes à la fin des années 1990, de nombreuses autres méthodes ont été proposées dans la littérature. Les méthodes de tractographie s'articulent pratiquement toutes autour d'une structure générale comprenant des

étapes communes. La première consiste en la détermination d'un point ou d'une zone de départ de l'algorithme. Il s'agit du point "germe" ("seed point") ou d'une région "germe" ("seed region"). La deuxième est l'étape de reconstruction tractographique proprement dite. Le suivi de fibres ne pouvant se poursuivre indéfiniment, un ou plusieurs critères d'arrêts doivent être définis. Enfin, la dernière étape est la représentation graphique des résultats.



**Figure 33 : illustration d'un exemple de tractographie, à partir de données du tenseur. L'image en haut à gauche montre les axes de diffusion (tenseurs) présents dans une coupe du cerveau. La direction de diffusion de l'eau en chaque point est codée par une couleur particulière. À partir de ces données, on reconstruit les faisceaux, plan par plan (à droite), avant de reconstruire une image tridimensionnelle (en bas à gauche). (D'après Rainer Goebel, Pour La Science, mars 2012).**

Ces trajectoires reconstruites suite à la tractographie sont souvent représentées par des faisceaux filiformes plus ou moins épais. Cette forme de représentation est purement visuelle. La mesure de la diffusion ne reflète que de manière indirecte la structure de la substance blanche ; il existe plusieurs ordres de grandeur entre la résolution des acquisitions IRM et le diamètre des axones. Les fibres reconstruites correspondent plutôt à des trajectoires de faisceaux d'axones du même ordre de grandeur qu'un voxel, c'est-à-dire de plus d'un millimètre de diamètre. Par conséquent, la tractographie est en mesure de cartographier seulement les larges faisceaux de la substance blanche.

## 2.4.2. Méthodes de tractographie

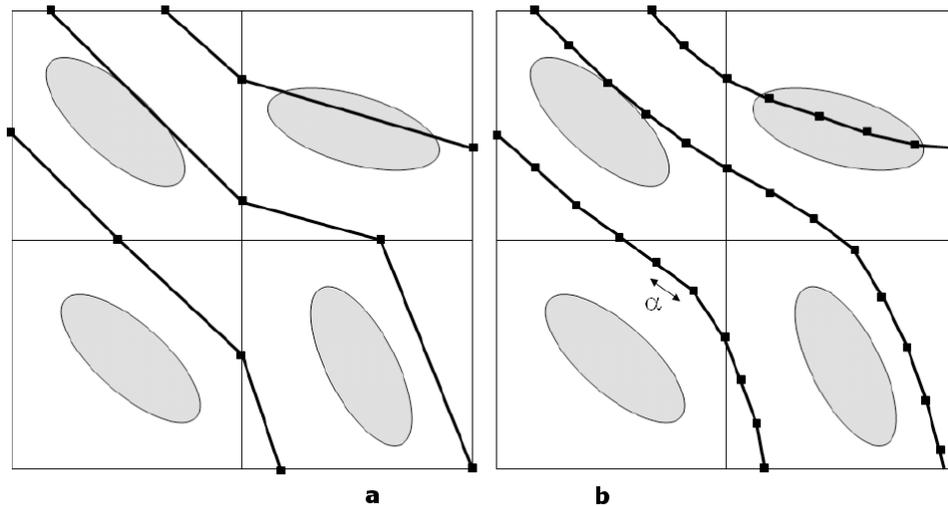
De nombreux algorithmes de tractographie ont été proposés dans la littérature, ce qui démontre le grand intérêt que cette méthode d'analyse des données a soulevé dans la communauté scientifique.

Un algorithme de tractographie est essentiellement défini par trois caractéristiques globales :

- La première est le type de données utilisées pour calculer les trajectoires (quelles types d'imagerie pondérées en diffusion sont acquises et utilisées : DTI, Q-Ball, DSI (Diffusion Spectrum Imaging), ou d'autres méthodes à haute résolution angulaire).
- La deuxième est la technique employée pour générer les trajectoires. A partir d'un modèle de reconstruction local, un grand nombre d'algorithmes de tractographie ont été développés. Ils peuvent être classés en deux catégories principales. Les algorithmes déterministes et les probabilistes. Schématiquement, les algorithmes déterministes suivent les directions principales des fibres telles que révélées par le modèle de diffusion et génèrent des séquences de points pour former une trajectoire. Les algorithmes probabilistes simulent plusieurs fois la version déterministe par une perturbation aléatoire de la direction principale, et produisent des cartes de connectivité en donnant pour chaque voxel la probabilité d'être connecté à une position de référence.
- Enfin, la troisième caractéristique d'un algorithme de tractographie est la méthode de sélection des tractus de fibres.

### 2.4.2.1. Méthodes déterministes

Les données d'IRM du tenseur de diffusion, peuvent être assimilées à un simple champ de vecteurs obtenu par calcul en chaque voxel qui représente l'orientation principale de la diffusion (calcul du vecteur propre principal du tenseur de diffusion). Ce champ de vecteurs est supposé représenter l'orientation des tractus. Une façon simple de construire en trois dimensions les trajectoires dans ce champ de vecteurs consiste à choisir un point germe, laissant ensuite la ligne (fibre) s'étendre ou se propager le long de l'orientation locale du champ de vecteurs. Dès que la fibre entre dans un nouveau voxel, l'orientation est mise à jour pour correspondre à l'orientation locale, comme l'illustre la figure 34a.



**Figure 34 : Schéma 2D de la tractographie par suivi de vecteur. a. Méthode FACT. b. Méthode par interpolation. Les carrés représentent les voxels de l'image, les ellipses illustrent l'orientation locale des tenseurs de diffusion, et les traits la trajectoire des faisceaux reconstruits, d'après (Jbabdi, 2006).**

Cette approche de propagation linéaire, appelée FACT (Fiber Assignment by Continuous Tracking), est considérée comme la première technique de tractographie publiée (Mori et al., 1999). En dépit de sa relative simplicité, elle est encore largement utilisée. D'autres ont proposé de propager les lignes de la trajectoire en utilisant un petit pas constant (figure 34b), l'orientation à chaque étape étant calculée par interpolation du champ des vecteurs, ou de façon plus rigoureuse par interpolation des tenseurs de diffusion eux-mêmes (Conturo et al., 1999, Basser et al., 2000, Poupon, 1999). Beaucoup d'autres algorithmes basés sur le tenseur de diffusion existent comme Tenseur Deflection (Lazar et al., 2003) ou Tensorline (Weinstein et al., 1999), ces méthodes se sont révélées générer des tractus plus lisses.

Ces algorithmes déterministes peuvent être adaptés aux techniques de diffusion à haute résolution angulaire (voir partie suivante 2.5). Dans ce cas, au lieu d'avoir un vecteur d'orientation unique par voxel, il existe des vecteurs multiples à l'intérieur d'un voxel qui peuvent par exemple correspondre à l'ensemble des maxima locaux de l'ODF (distribution d'orientation des fibres, méthode HARDI). Pendant le processus de propagation en ligne, la fibre se propage le long du vecteur qui est le plus colinéaire à l'orientation précédente de la fibre. Cette approche a été utilisée avec succès pour la reconstruction de fibres complexes dans divers travaux de recherche.

Les algorithmes déterministes basés sur les techniques HARDI montrent que le suivi de fibres est amélioré. Toutefois, ces algorithmes héritent les limites classiques des algorithmes déterministes tels que le choix de l'initialisation (Jones and Pierpaoli, 2005), la sensibilité lors de l'estimation de la

direction de diffusion et le manque des informations de connectivité entre les régions du cerveau (Tuch et al., 2002). Pour surmonter ces limites des algorithmes probabilistes ont été proposés.

#### *2.4.2.2. Méthodes probabilistes*

Le développement des méthodes de calcul de tractographie probabilistes provient essentiellement des limites intrinsèques des algorithmes déterministes à gérer le bruit, notamment dans les régions de faible anisotropie. Les algorithmes probabilistes nécessitent des temps de calcul plus élevés que les algorithmes déterministes, mais traitent mieux le problème de volume partiel et l'incertitude liée au bruit. Plus important encore, le résultat de ces algorithmes est généralement conçu pour donner un indice de connectivité mesurant une probabilité de connectivité entre deux voxels. Les algorithmes probabilistes sont apparus dès 2002, (Koch et al., 2002, Parker and Alexander, 2003, Behrens et al., 2003, Lazar and Alexander, 2005, Friman et al., 2006, Ramirez-Manzanares and Rivera, 2006, Lenglet, 2006, Jbabdi et al., 2004, Jbabdi et al., 2008, Descoteaux et al., 2009).

Le concept de l'approche probabiliste consiste à exploiter l'incertitude dans l'orientation de la direction principale du tenseur. Cette incertitude est directement intégrée dans le processus de propagation de ligne. À chaque étape de la propagation, au lieu de se propager le long du vecteur propre principal du tenseur, l'orientation est perturbée par un facteur aléatoire pour former une fonction de densité de probabilité (PDF), qui représente le modèle d'erreur. Cette PDF peut être construite en utilisant diverses techniques. Elle peut par exemple être modélisée à partir du tenseur de diffusion lui-même, tel que proposé par Hagmann (Hagmann et al., 2003). Dans l'approche PICO (Parker and Alexander, 2003), une PDF est construite de telle sorte que l'orientation ayant la probabilité maximale est alignée avec le vecteur propre principal du tenseur. Sa forme est dictée par la fraction d'anisotropie : plus la fraction d'anisotropie est faible plus la PDF est large, ce qui représente la plus grande incertitude. Les fibres sont ensuite utilisées pour créer une carte de probabilité de connexion. D'autres ont utilisé un cadre bayésien pour estimer la PDF, en modélisant la distribution des fibres sous-jacentes (Behrens et al., 2003).

Une autre façon de cartographier la connectivité est de suivre les trajectoires qui ont la probabilité la plus élevée (index de connectivité le plus élevé ; (Hagmann et al., 2003).

Les techniques probabilistes ont été appliquées avec succès aux techniques de diffusion, afin de recouvrir les configurations complexes de fibres et améliorer les résultats de la tractographie. Nous avons, dans nos travaux, utilisé ces méthodes probabilistes.

### 2.4.3. Point de départ et critères d'arrêt

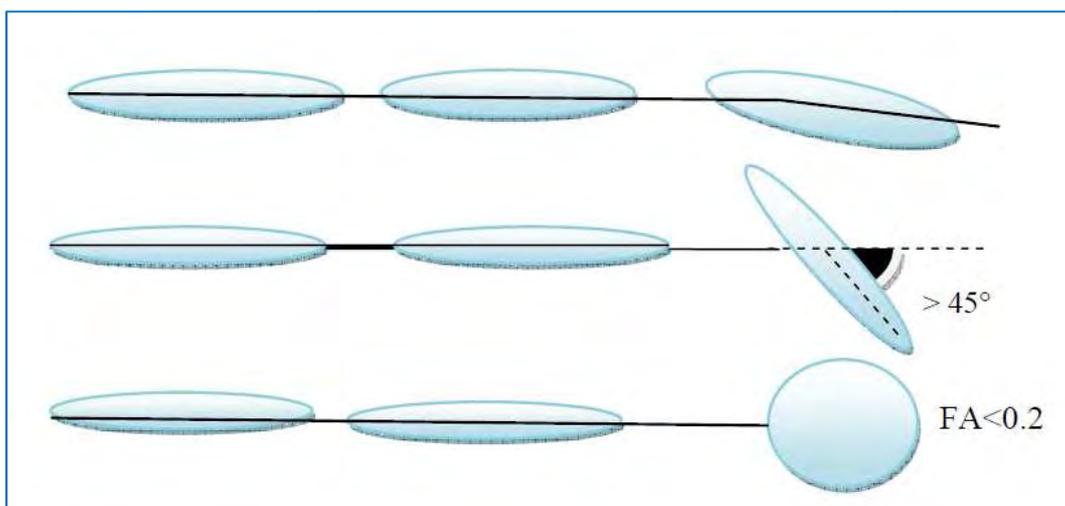
Comme nous l'avons vu précédemment, la première étape de calcul de suivi de fibre consiste en la détermination d'un point ou d'une zone de départ de l'algorithme : il s'agit du point ou de la région « germe ». Le suivi de fibres ne pouvant se poursuivre indéfiniment, un ou plusieurs critères d'arrêts doivent être définis.

#### 2.4.3.1. Point de départ ou point « germe »

Il existe deux méthodes d'initialisation. Une dans laquelle les trajectoires sont initiées à partir de points germes placés « a priori » selon les connaissances anatomiques du faisceau à reconstruire, si on souhaite reconstruire tel ou tel faisceau. L'autre dans laquelle des points germes sont initiés uniformément ou aléatoirement dans l'ensemble de la substance blanche, selon les données que l'on veut étudier. Nous avons, dans notre travail, voulu étudier les modifications de la connectivité notamment anatomique au cours du vieillissement. C'est pourquoi, grâce à une imagerie en IRM avec de multiples acquisitions, nous avons pu définir des régions d'intérêt qui présentent des modifications dues à l'âge (modifications de structure, modifications d'anisotropie, de connectivité fonctionnelle) et nous nous sommes servis de ces régions comme points germes pour les méthodes tractographiques de suivi de fibres.

#### 2.4.3.2. Critères d'arrêt

La propagation des fibres ne pouvant se poursuivre indéfiniment, un ou plusieurs critères d'arrêts doivent être définis (figure 35).



**Figure 35 : Critères d'arrêts des algorithmes de tractographie utilisant l'imagerie par tenseur de diffusion. La trajectoire de la fibre reconstruite est arrêtée si l'angle entre la fibre et le tenseur est supérieur à un seuil donné (ici 45°) ou si la fraction d'anisotropie est inférieure à un seuil donné (0,2). D'après (Jbabdi, 2006).**

Le critère le plus intuitif est celui basé sur l'anisotropie. Dans une région de faible anisotropie telle que la substance grise, l'information d'orientation supportée par le tenseur est dominée par le bruit et n'apporte pas d'éclairage quant à l'orientation des fibres. La valeur de la FA dans la SG est typiquement de 0,1 à 0,2.

Un critère simple pour stopper la propagation des fibres est de s'arrêter dès que la FA descend en dessous d'un certain seuil (0,2).

Un deuxième critère d'arrêt prend en compte une propriété importante des fibres de la substance blanche, les faisceaux d'axones forment en général des courbes lisses. Ainsi, l'orientation de ces faisceaux ne devrait changer que légèrement lors du passage d'un voxel à son voisin. Lors de la construction des fibres par un algorithme de tractographie, le suivi est arrêté lorsque la direction indiquée par le tenseur de diffusion est très différente de la direction tangente à la fibre. En conséquence, si une forte déviation se produit au cours de la propagation, il est fort probable qu'elle soit due au bruit, à un effet de volume partiel, ou à tout effet indésirable, et qu'elle ne reflète pas véritablement la trajectoire des faisceaux d'axones.

En pratique, le choix de l'angle maximum de déviation dépend du type du tractus à étudier, ainsi que de la résolution spatiale des images. En général, la reconstruction est interrompue lorsque l'angle entre la direction principale de diffusion et la direction tangente à la fibre est supérieur à 45°. Bien entendu, d'autres critères d'arrêt peuvent être utilisés, en fonction de l'algorithme utilisé ou du problème que l'on cherche à résoudre.

#### *2.4.4. Applications cliniques*

La tractographie cérébrale, en permettant de suivre, in vivo et de manière non invasive, les faisceaux de la substance blanche, offre une perspective nouvelle dans la compréhension du fonctionnement normal et des processus pathologiques qui affectent le cerveau humain.

Cette technique a de nombreuses applications cliniques dans :

- L'accident vasculaire cérébral (AVC)
- La sclérose en plaque
- L'épilepsie
- La maladie de Parkinson
- La maladie d'Alzheimer
- Des applications neurochirurgicales

### *2.4.5. Vers d'autres modèles ?*

Des précautions doivent être prises lors de l'interprétation des données d'imagerie de tenseur de diffusion appliquée à la tractographie, car il peut y avoir des zones du cerveau où les hypothèses sous-jacentes ne sont pas réunies. Les limites intrinsèques du modèle du tenseur de diffusion ont amené la communauté scientifique à proposer d'autres modélisations que nous citerons dans le paragraphe suivant.

## *2.5. Autres modèles d'imagerie pondérée en diffusion : exemple de l'imagerie HARDI*

L'amélioration de la qualité et de la rapidité d'acquisition des appareils d'imagerie à résonance magnétique a permis d'augmenter la résolution angulaire en imagerie de diffusion. De nos jours, il n'est pas rare d'atteindre des résolutions angulaires supérieures à 32 directions. Avec une telle précision angulaire, même si le modèle du tenseur de diffusion classique utilisant 6 directions reste valide lorsqu'il y a une direction de diffusion privilégiée, le modèle a cependant des limites. En effet, il est sous dimensionné par rapport aux données acquises et par rapport à l'hypothèse de base de ce modèle, qui suppose une diffusion locale gaussienne, cette dernière ne se vérifie pas lors d'un croisement de fibres. Ceci implique les conséquences suivantes :

- La représentation d'un croisement ou tout autre phénomène subvoxelique complexe est la même qu'une diffusion isotrope. Il n'est donc pas possible d'apprécier la diffusion locale précisément.
- La tractographie basée sur le tenseur ne permet pas de suivre les fibres lors de croisements, d'embranchements ou de fibres qui se touchent et s'en trouve donc limitée.

Le modèle du tenseur n'est donc pas en mesure de représenter complètement le phénomène.

Certaines méthodes proposent de résoudre ce problème, c'est le cas des modèles à haute résolution angulaire appelé méthode HARDI (pour "High Angular Resolution Diffusion Imaging").

Le principe de cette méthode est d'augmenter la résolution d'échantillonnage, non pas en diminuant la taille des voxels, mais en augmentant considérablement le nombre de directions d'application des gradients de diffusion. Cette technique d'acquisition permet donc d'augmenter la résolution angulaire des données et le but est donc de retrouver une ou plusieurs directions de fibres à chaque voxel de l'image. Il existe deux manières de traiter les données de type HARDI :

- Les méthodes consistant à estimer le profil de diffusion (à estimer la distribution d'orientation des fibres (ODF)), ou fonction de distribution des orientations : telle que la technique DSI pour "Diffusion Spectrum Imaging" (l'échantillonnage de l'espace  $q$  remplacé par un échantillonnage sur une grille cartésienne (Wedeen et al., 2000) ; ou la technique appelée Q-ball (échantillonnage sur une sphère de l'espace  $q$ , méthode qui nécessite de l'ordre de 200 directions de diffusion à  $b \geq 3000$  s/mm<sup>2</sup> (Tuch et al., 2003, Tuch, 2004)). Ce qui donne des temps d'acquisition peu compatibles avec une utilisation régulière et intensive, en plus des problèmes de mobilité des sujets. En contrepartie ces techniques permettent de répondre au problème de la détection de plusieurs fibres traversant un voxel. (Descoteaux et al., 2009, Ghosh et al., 2011, Savadjiev et al., 2008). Notons cependant que certains travaux introduisent la notion de calcul temps réel de la tractographie (Deriche et al., 2009) qui permettent au clinicien de contrôler le résultat et d'arrêter les acquisitions lorsque les images sont satisfaisantes.
- Les méthodes basées sur un modèle multi-tenseur, où l'on suppose que la diffusion en un voxel suit un modèle de mélange de lois gaussiennes dont on estime les variances et les contributions relatives (Tuch et al., 2002). C'est une extension du modèle DTI : le signal HARDI est modélisé à partir d'une mixture de gaussiennes.



## Chapitre 3. *L'IRM fonctionnelle*

L'imagerie fonctionnelle permet d'analyser l'organisation fonctionnelle des régions impliquées au cours d'une tâche expérimentale. L'extrême majorité des études d'activation sont fondées sur la comparaison statistique entre un état dit "actif" dans lequel le cerveau est sollicité pour accomplir une tâche expérimentale et un état de contrôle ou "baseline" dans lequel il est maintenu dans un état neutre. La comparaison entre ces deux états permet alors de révéler les régions cérébrales qui "s'activent" durant la réalisation de la tâche expérimentale. Cette méthode, largement utilisée dans la neuroimagerie fonctionnelle offre la possibilité d'associer des régions cérébrales à certains types de processus.

### 3.1. *Principe*

L'IRM fonctionnelle (IRMf) a pour but de visualiser, sur une image d'IRM, les aires cérébrales qui sont activées lors de la réalisation d'une tâche : on peut faire appel à des fonctions motrices, sensibles, sensorielles ou cognitives.

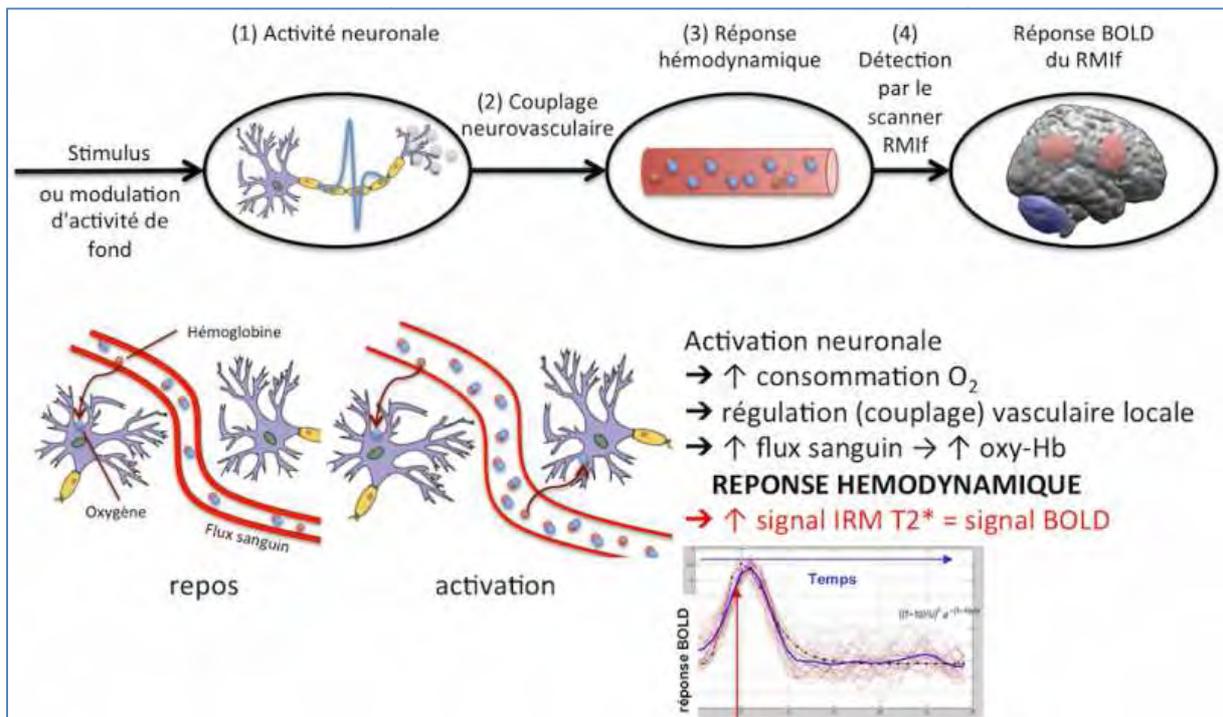
Le principe de l'IRMf repose sur la méthode BOLD (pour "Blood Oxygenation Level Dependant") qui permet de visualiser les variations de perfusion cérébrale. En effet l'activation cérébrale entraîne, localement, à la fois :

- une augmentation conséquente du débit sanguin cérébral ;
- une augmentation de la consommation d'oxygène proportionnellement moins importante.

Il en résulte un excès d'oxyhémoglobine ( $HbO_2$ ) des les capillaires veineux de l'aire activée et, par conséquent, une diminution relative de la concentration en déoxyhémoglobine (Hb) (figure 36). La déoxyhémoglobine est paramagnétique et possède donc une susceptibilité magnétique plus élevée que l'oxyhémoglobine (qui est diamagnétique). En effet, la déoxyhémoglobine, produit de désoxygénation de l'hémoglobine, possède quatre électrons du fer non appariés (liés à l'oxygène dans l'oxyhémoglobine) ce qui induit son caractère paramagnétique et provoque, habituellement, une baisse de signal par effet de susceptibilité magnétique.

Ainsi, la baisse de concentration de déoxyhémoglobine va entraîner une faible augmentation du signal dans le territoire activé sur les séquences pondérées en  $T2^{*10}$  (par allongement du  $T2^*$  du sang dans les capillaires).

Le réhaussement de signal obtenu dans les zones activées est très faible (environ 2 à 5%) ce qui implique une multiplication des mesures à effectuer. Le "contraste BOLD" augmente avec l'intensité du champ magnétique  $B_0$  en raison d'une meilleure perception des différences de susceptibilité magnétique lorsque  $B_0$  est plus élevé. Habituellement, ces explorations nécessitent un imageur d'au moins 1,5 Tesla. L'effet BOLD permet donc une augmentation de la susceptibilité magnétique.



**Figure 36 : principe de l'effet BOLD : L'imagerie BOLD pour "Blood Oxygenation Level Dependant", est une technique d'IRM fonctionnelle qui repose sur la détection des variations d'oxygénation et de flux sanguin en rapport avec une activité neuronale. Le contraste BOLD est obtenu grâce aux propriétés magnétiques de l'hémoglobine (d'après cours d'IRM, M. Peterdeli).**

Les séquences mises en œuvre sont de type écho de gradient (afin d'obtenir une pondération en  $T2^*$ ) plus sensibles aux phénomènes de susceptibilité magnétique : il s'agit, en général, de séquence EPI<sup>11</sup> qui permettent de couvrir tout le cerveau avec une bonne résolution temporelle et en réduisant le risque d'artéfacts de mouvement.

<sup>10</sup> Le  $T2^*$  est identique au  $T2$  mais en tenant compte des effets causés par les inhomogénéités de champ.

<sup>11</sup> Les techniques EPI (Echo Planar Imaging) proposé par P. Mansfield dès 1977 sont actuellement les plus rapides (quelques dizaines de millisecondes).

Les acquisitions réalisées en IRMf nécessitent un certain nombre de précautions. Ainsi, concernant les séquences utilisées, le choix du temps d'écho est déterminant pour améliorer la sensibilité du contraste BOLD. En technique EPI-EG, il doit se situer aux alentours du  $T2^*$  des tissus environnants. En effet, l'effet de susceptibilité magnétique augmente avec le  $TE^{12}$  mais au détriment du rapport signal sur bruit (figure 37). D'autre part, pour pouvoir comparer le signal voxel par voxel, entre périodes d'activation et périodes de repos, il faut obtenir des images parfaitement superposables, donc exemptes d'artéfacts de mouvements. Dans ce but, le recalage permet de corriger les mouvements ayant lieu durant l'acquisition.

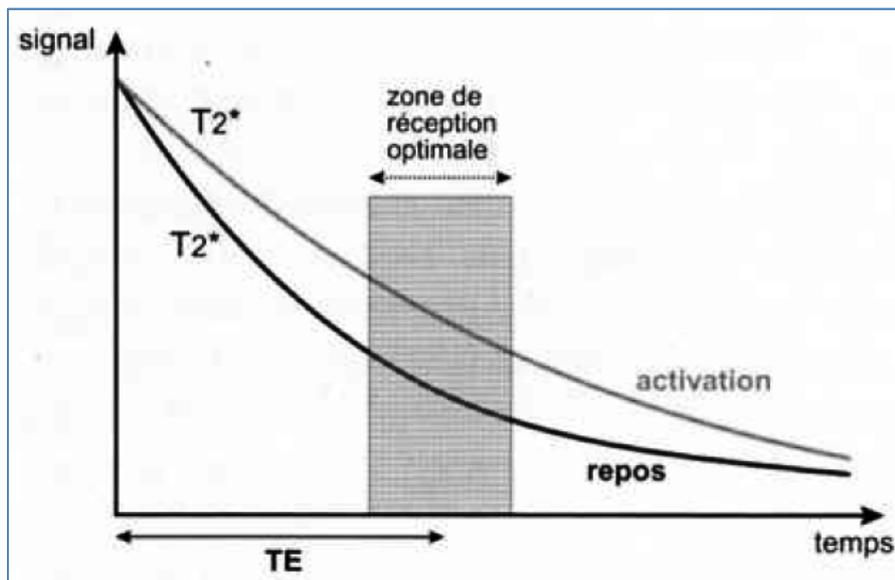


Figure 37 : intérêt du choix du temps d'écho en IRMf (d'après Comprendre l'IRM, B. Kastler).

Enfin, la séquence EPI-EG permet des acquisitions ultrarapides, avec une bonne résolution temporelle, mais on peut être gêné (comme en imagerie de diffusion ou de perfusion) à proximité de structures présentant de fortes variations de susceptibilité (rochers, cavités aériques). On peut donc parfois lui préférer une séquence EPI-SE, qui permet également de réduire les effets de flux liés aux grosses veines de drainage situées à proximité des zones activées, tout en sachant que l'on diminue le contraste obtenu par l'effet BOLD.

<sup>12</sup> TE (temps d'écho) : durée qui sépare le milieu de l'onde radiofréquence d'excitation et le milieu du temps de lecture. En écho de spin, TE est court pour les images pondérées en T1 (avec un TR, temps de répétition, court), TE est long pour les images pondérées en T2 (avec un TR long).

### 3.2. *Réalisation d'un examen d'IRMf*

Le choix des conditions expérimentales détermine la façon dont on procède à l'analyse du signal IRMf obtenu. Ainsi, le dessin expérimental peut être "paramétrique" ; dans ce cas le signal va être analysé en corrélation avec un facteur changeant de manière continue (ex. fréquence de stimulation, temps de réponse, etc.), ce qui ne nécessite pas de condition contrôle. Ou bien on peut réaliser un dessin "catégoriel" ; dans ce cas on dit que le résultat est issu d'une "soustraction cognitive" qui correspond à la soustraction des signaux obtenus entre deux conditions qui diffèrent par un processus d'intérêt.

Pour les protocoles catégoriels, le signal BOLD peut être mesuré à travers deux modes d'acquisition distincts (le cycle de présentation choisi est appelé un paradigme) :

- On parle d'acquisition "par blocs" ou en "mode bloqué" lorsqu'une condition "active" que l'on veut soustraire à la condition "contrôle" est présentée de manière répétée pendant quelques dizaines de secondes. Ainsi, on engendre une sommation de la réponse hémodynamique pour des trains de stimuli du même type. De plus, entre les blocs "condition cible" et "repos", le temps est suffisant pour que le signal redescende complètement. Ceci évite qu'à un instant  $t$  le signal soit une composante des différentes conditions. Le résultat est que le contraste entre conditions et par conséquent le rapport signal sur bruit, est optimal. Toutefois, ce type d'acquisition pose le problème de l'habituation pour les participants et ne convient donc pas à toutes les tâches comportementales. Par exemple, si l'on prend une activation motrice en mode "bloqué" (mouvements d'opposition du pouce et des doigts de la main), cette tâche sera effectuée pendant une durée de 30 secondes suivie d'un repos de 30 secondes, puis de nouveau effectuée pendant 30 secondes etc.
- Le second est dit en mode "événementiel", où les différentes conditions de la tâche sont présentées de manière successive. Contrairement au mode bloqué, le mode d'acquisition "événementiel" permet une plus grande souplesse dans le dessin expérimental. En effet, ce type d'acquisition permet d'alterner rapidement les stimuli de différentes conditions et ce de manière aléatoire. Ceci évite au participant l'anticipation et l'habituation, condition *sine qua non* à l'étude de certains processus cognitifs. Cependant, ce type d'acquisition présente plusieurs contraintes. Premièrement, contrairement au mode bloqué, il n'y a pas de sommation du signal. Ceci implique l'augmentation du nombre de stimuli à présenter par condition pour augmenter le rapport signal sur bruit. Par conséquent les protocoles en mode événementiel sont généralement plus longs que

ceux en mode bloqué. Ensuite, il existe un recouvrement important des réponses hémodynamiques issues de différentes conditions, ce qui rend plus difficile l'extraction du signal propre à chaque condition. Pour minimiser l'effet de ce recouvrement il est possible d'ajouter un délai variable entre les stimuli (en anglais *Intertrial Interval* ou ITI), (Dale and Buckner, 1997). Par exemple, en utilisant un ITI variable de 1, 2, 3 ou 5s, il est possible d'échantillonner la réponse hémodynamique plusieurs fois à différents moments avant qu'un nouvel événement ne survienne. Cet échantillonnage variable de la réponse hémodynamique permet d'extraire le signal BOLD spécifique à chaque condition malgré le recouvrement partiel et de compenser en partie la perte de sensibilité par rapport au mode bloqué.

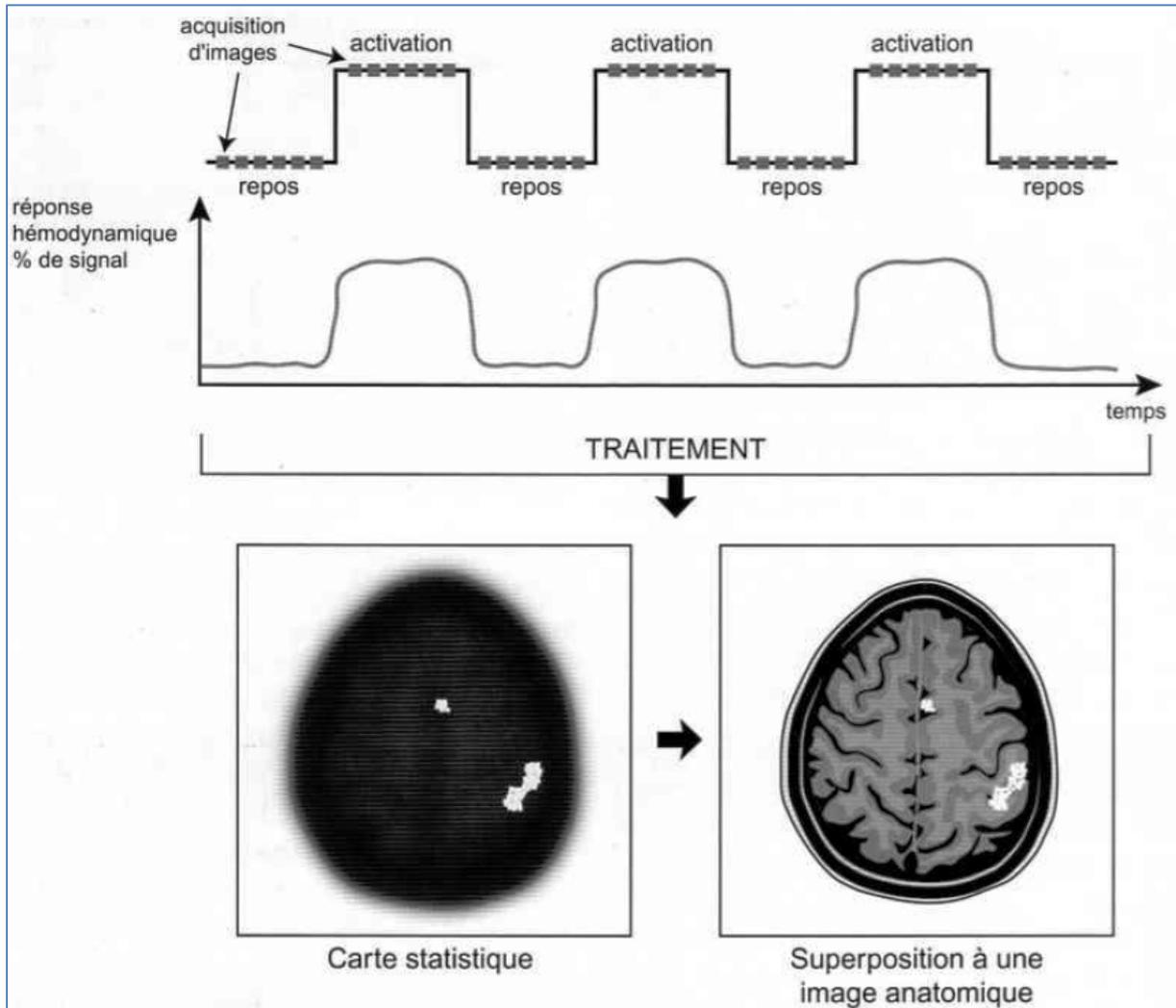
Quel que soit le type d'acquisition, on comprend donc que le signal BOLD est une mesure indirecte de l'activité neuronale et présente une latence et une durée (de l'ordre de la seconde) relativement éloignées des processus temporels qui en sont à l'origine (de l'ordre de la milliseconde).

Une acquisition, en général de type EPI-EG (plus sensible aux effets de susceptibilité que l'écho de spin) sera effectuée durant l'ensemble du paradigme. Comme nous l'avons vu précédemment, les modifications de signal dues à l'effet BOLD étant très faibles, cette multiplication des mesures est indispensable, ce qui implique l'acquisition d'un très grand nombre d'images.

### *3.3. Données acquises*

Le traitement des données consiste à établir une corrélation, voxel par voxel, entre les images acquises durant les périodes activation/repos et la réponse hémodynamique obtenue, qui se manifeste par une augmentation du signal par effet BOLD (figure 38). Il ne s'agit pas d'une simple soustraction, mais d'un traitement statistique réalisé par un logiciel spécifique. Ce test statistique (il en existe plusieurs types, par exemple, le test de student (t) ou t-test) a pour but de comparer, pour chaque voxel, la variation moyenne de signal entre période d'activation et de repos et de ne retenir que les voxels qui présentent une différence statistiquement significative. Un post-traitement permet d'éliminer les zones d'activation dues à des vaisseaux de gros calibre (pourcentage d'activation supérieur à 5%) et ainsi de retenir uniquement l'activation correspondant à la microcirculation. Les résultats sont ensuite présentés sous forme de cartes statistiques qui sont

superposées si on le souhaite à une image anatomique haute résolution, réalisée au préalable, ou bien à une image template.



**Figure 38 : principe du déroulement d'un examen d'IRMf, et carte statistique obtenue (d'après Comprendre l'IRM, B. Kastler).**

Contrairement à l'imagerie de diffusion, qui trace les liens physiques entre territoires cérébraux, ces cartes montrent l'interaction de ces régions. Certaines s'activent simultanément pour une tâche donnée, même si elles ne sont pas directement connectées par des fibres nerveuses.

Certaines régions fonctionnellement associées tendent à s'activer en tandem lorsque le cerveau est au repos, on va parler de réseau de repos (voir partie du réseau du "resting-state").

### 3.4. *Application de l'IRMf*

Rappelons que l'IRMf ne permet pas de mesurer directement l'activité neuronale, mais qu'elle met en évidence les variations de flux sanguin liées à cette activité. Elle est encore essentiellement un outil de recherche mais certaines applications peuvent actuellement s'effectuer en routine clinique.

L'IRMf est déjà mise en œuvre pour le repérage préchirurgical des aires fonctionnelles motrices, sensibles ainsi que des aires du langage dans le cadre de résections de tumeurs. Les activations motrices, par exemple, peuvent être réalisées facilement, sans matériel particulier. De la même manière, cette technique est utilisée dans le cadre de l'épilepsie et est une alternative fiable au test de Wada<sup>13</sup>.

En ce qui concerne l'étude du cortex visuel ou auditif, il faut disposer d'un matériel adapté ainsi que des logiciels permettant la synchronisation entre les paradigmes et l'acquisition des séquences. Pour les stimulations visuelles, on peut utiliser un système de projection sur un écran associé à un miroir fixé sur l'antenne ou des lunettes spéciales permettant la transmission des images. Les stimulations auditives sont transmises par l'intermédiaire d'écouteurs (ou d'un casque).

Dans le domaine de la recherche, on peut encore citer des applications de l'IRMf dans le domaine de la psychiatrie ainsi que dans l'étude des fonctions cognitives, en particulier celles touchant la mémoire, le langage, et toutes les fonctions cognitives. Dans le domaine de la recherche en général, on ne compte plus maintenant le nombre d'études utilisant les caractéristiques de l'IRMf.

---

<sup>13</sup> Le test de Wada consiste à injecter un anesthésique dans l'une des artères carotides internes (droite ou gauche) de façon à déterminer quel est l'hémisphère cérébral dominant pour une fonction cognitive donnée. Le nom de cette procédure vient du Docteur Juhn Wada qui inventa ce procédé à la toute fin des années 1940 au Japon.



PARTIE  
EXPERIMENTALE



# PARTIE I

## *Protocole expérimental*

Dans cette partie nous allons décrire le protocole expérimental ainsi que la population étudiée (critères d'inclusion et d'exclusion).

### *Chapitre 1. Population étudiée*

#### *1.1. Critères d'inclusion*

Les critères d'inclusion sont les suivants :

- Obtention du consentement éclairé écrit du participant ;
- Sujets masculins droitiers âgés entre 20 et 85 ans ;
- Affiliation à un régime de sécurité sociale ;
- Score au test MMSE compris entre 30 et 27 :  $30 \geq \text{MMSE} \geq 27$

Les sujets doivent avoir une performance au test MMSE ("Mini Mental State Examination") comprise entre 27 et 30<sup>14</sup>. Le MMSE (ou test de Folstein) est une évaluation brève composée de 30 questions visant à l'évaluation du fonctionnement cognitif de patient adulte (Folstein et al., 1975). Le MMSE évalue 6 domaines cognitifs : l'orientation, l'attention et le calcul, l'apprentissage, le rappel, le langage et les praxies constructives (Derouesne et al., 1999).

- Autonomie parfaite dans la vie quotidienne ;
- Evaluation neuropsychologique ne mettant pas en évidence d'altération des performances cognitives.

---

<sup>14</sup> Score permettant l'évaluation rapide de l'état cognitif des sujets, un score supérieur ou égal à 27 correspondant à un état sain.

## 1.2. Critères d'exclusion

Les critères d'exclusion sont les suivants :

- Sujets présentant une contre-indication à l'IRM (porteurs d'un pacemaker ou d'un défibrillateur cardiaque, d'un matériel implanté activé par un système électrique, magnétique ou mécanique, porteurs de clips hémostatiques des anévrismes intracérébraux ou des artères carotides, porteurs d'implants orthopédiques, claustrophobes) ;
- Sujets ayant un tour de tête supérieur à 60 cm (mesure prise au-dessus des sourcils) ;
- Sujets présentant une pathologie cliniquement significative gastro-intestinale, rénale, hépatique, endocrinienne, ou cardiovasculaire ;
- Sujets présentant une pathologie psychiatrique ou neurologique évolutive ;

La vérification de l'intégrité structurale du cerveau et de l'absence de lésions cérébrales est faite pour chaque sujet par un médecin neuro-radiologue. L'évaluation par les tests neuropsychologiques des altérations cognitives éventuelles est également systématique pour chaque sujet.

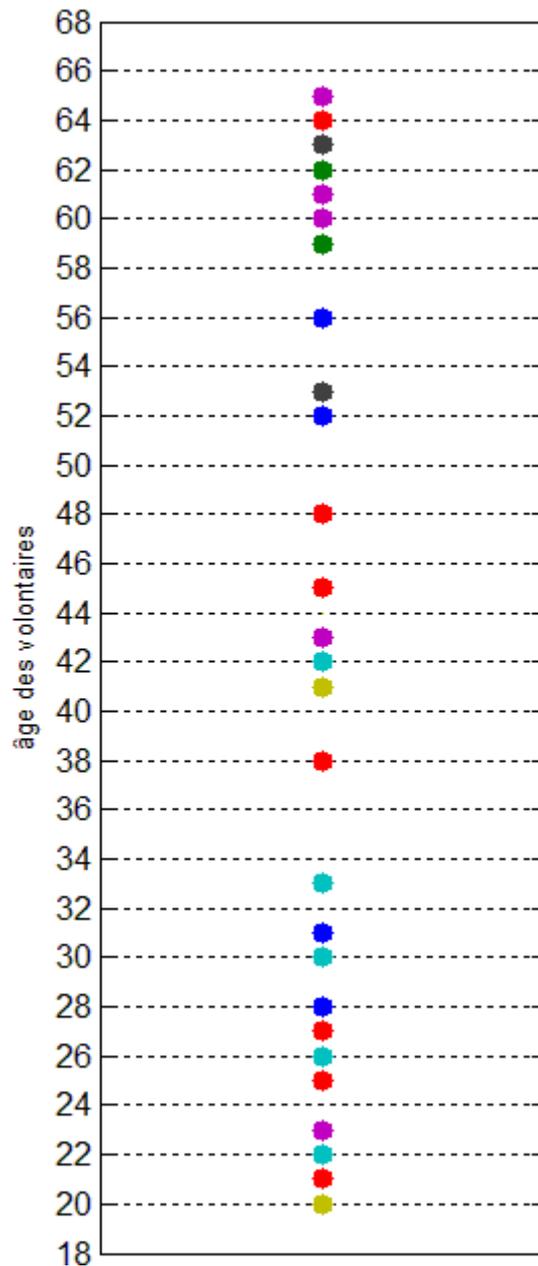
- Sujets présentant un niveau linguistique en français insuffisant pour participer de manière convenable à l'évaluation neurophysiologique ;
- Sujets présentant une éducation inférieure à 5 années (niveau de compréhension insuffisant pour participer à l'étude). Dans notre population, le niveau d'étude des participants est compris entre 9 et 20 années d'études (comptabilisées à partir de la classe préparatoire), la durée moyenne étant de  $14,76 \pm 2,58$  années.
- Sujets présentant des problèmes administratifs : impossibilité de donner au sujet des informations éclairées, pas de couverture par un régime de Sécurité Sociale, refus de signer le consentement, patient sous tutelle ou sous curatelle ;
- Sujets participant à un autre protocole de recherche ;
- Sujets refusant d'être informé d'une anomalie détectée lors de l'examen IRM ;
- Sujets présentant des symptômes de claustrophobie.

L'étude concerne donc une population de sujets sains droitiers.

Le point crucial dans notre plan expérimental est l'échantillonnage de l'âge des participants. En effet pour étudier l'effet du vieillissement nous avons décidé de recruter les participants non pas selon

deux ou même trois groupes comme cela est le cas dans la majorité des études, mais de façon linéaire.

Pour cela, quarante-sept hommes volontaires ont été recrutés entre 20 et 65 ans, âge moyen  $42,83 \pm 14,80$  (voir figure 39 pour la répartition de l'âge des sujets).



**Figure 39 : Répartition de l'âge des volontaires recrutés pour l'étude**

Deux sujets ont été exclus de l'étude, un sujet pour la totalité du protocole, et un autre pour l'évaluation par neuroimagerie IRM seulement (atteinte de claustrophobie). Nous disposons donc de 46 sujets inclus pour l'exploration neuropsychologique et de 45 sujets pour l'exploration en IRM.

## *Chapitre 2. Réalisation du protocole*

Le protocole auquel sont soumis tous les participants est composé de deux parties (1) tests neuropsychologiques et (2) un examen IRM. La durée de participation pour chaque sujet est d'une heure pour les examens IRM et 1 heure et 30 minutes pour l'exploration neuropsychologique. La durée totale est donc de 2 heures et 30 minutes auxquelles il faut ajouter 30 minutes pour la visite d'inclusion (faite par le médecin investigateur).

# *PARTIE II*

## *Exploration neuropsychologique*

---

### *Chapitre 1. Méthodologie*

Pour chaque participant une batterie de tests neuropsychologiques d'une durée de 1 heure et 30 minutes a été réalisée. Ces différents tests nous permettent d'évaluer l'état cognitif du sujet.

#### *1.1. Acquisition des données*

L'exploration neuropsychologique comporte un premier test qui est l'un des critères d'inclusion ( $30 \geq \text{MMSE} \geq 27$ ) puis si l'inclusion est décidée un bilan neuropsychologique complet est réalisé.

Le bilan a porté sur des fonctions mnésiques, exécutives, attentionnelles, de planification et instrumentales et comporte les tests suivants :

- RL/RI et DMS 48 pour les fonctions mnésiques ;
- fluences verbales littérales et catégorielles, test BREF, empans auditivo-verbaux, et TMT-B pour les fonctions exécutives ;
- TMT-A pour fonctions attentionnelles ;
- figure de Rey pour fonctions de planification ;
- praxies pour fonctions instrumentales.

### 1.1.1. *RL/RI : Rappel libre/rappel indicé*

(Van der Linden et al., 2004)

L'épreuve du RL/RI-16 items est un test qui consiste en l'apprentissage d'une liste de 16 mots appartenant à 16 catégories sémantiques différentes, dont l'encodage et la récupération sont contrôlés et favorisés par un indicage sémantique. Les 16 mots à mémoriser sont inscrits 4 par 4 sur des fiches en carton, présentées une à une ; le patient est invité à lire le mot correspondant à l'indice catégoriel fourni : par exemple "gilet" pour "vêtement". Un rappel indicé immédiat est effectué pour chacune des 4 fiches. Après une tâche interférente de comptage à rebours pendant 20 secondes, le sujet procède à un rappel libre des 16 mots dans n'importe quel ordre durant deux minutes, délai après lequel tout item non fourni est indicé par sa catégorie sémantique. Cette procédure de rappel, précédée de la tâche distractive, est répétée trois fois. Pour chaque série, le total des items fournis en rappel libre et en rappel indicé donne lieu à un score de rappel total. Le sujet doit réaliser la même procédure (rappel libre et indicé 20 minutes plus tard, après une tâche de reconnaissance et une tâche distractive d'environ 15 minutes. L'épreuve de reconnaissance en « oui/non » est effectuée immédiatement après le troisième rappel indicé. La tâche du sujet consiste alors à identifier les 16 items cibles mélangés parmi 16 distracteurs neutres et 16 distracteurs sémantiques. Ce test permet d'évaluer la mémoire épisodique antérograde et notamment les différents processus mnésiques en jeu tels que la récupération, le stockage et la consolidation.

### 1.1.2. *DMS48 (a visual Delayed Matching-to-Sample task)*

(Barbeau et al., 2004)

Le test du DMS 48 est composé en deux temps. Dans une première partie, on présente 48 images une à une, et on demande au patient de dire simplement s'il y a plus ou moins de 3 couleurs sur l'image présentée. A la fin de l'encodage implicite des 48 images, une tâche interférente de fluence verbale phonologique, réalisée en deux minutes, est proposée au patient. Dans un second temps, on propose une tâche de reconnaissance visuelle d'images : on présente au sujet 48 planches une à une, où sur chacune d'elle deux images sont présentées. La tâche du sujet est alors de déterminer laquelle de l'image A ou B a été rencontrée précédemment.

### *1.1.3. Fluences verbales littérales et catégorielles*

(Godefroy, 2008)

Dans les tâches de fluences verbales, le patient doit produire en un temps donné (2 minutes par catégorie) le plus de mots appartenant à une certaine catégorie sémantique (animaux) puis dans un second temps de mots commençant par une même lettre (P). Pour les deux fluences, il est précisé au patient qu'il est interdit de donner des répétitions, des mots de la même famille et des noms propres.

### *1.1.4. Batterie Rapide d'Évaluation Frontale (BREF)*

(Dubois et al., 2000)

Cette échelle est destinée à permettre une évaluation rapide des fonctions exécutives du patient. Elle comprend les items suivants : similitudes, évocation lexicale, séquences motrices, consignes conflictuelles, go-nogo, recherche du comportement de préhension. Chaque item est coté de 0 à 3, permettant un score total de 0 à 18. Pour des sujets ayant au moins le niveau culturel 2 de Poitrenaud, un score < 16 peut être considéré comme pathologique ; lecut-off est < 15 pour des patients de niveau culturel 1.

### *1.1.5. Empans auditivo-verbaux*

(Wechsler, 1997)

Des séries croissantes de chiffres (par exemple : 5-8-2) sont présentées une à une au patient qui doit les rappeler dans l'ordre de présentation. Les items sont énoncés auditivement par l'examineur et le patient doit effectuer un rappel sériel immédiat à l'oral. Cette tâche comporte une condition d'empan droit (dans laquelle le sujet rappelle la série dans l'ordre de présentation) et d'empan envers (dans laquelle la série est rapportée à rebours). Le nombre de chiffres composant le pattern verbal à reproduire est progressivement augmenté et permet ainsi d'estimer les capacités verbales en mémoire de travail.

### *1.1.6. Trail Making Test, formes A et B*

(Godefroy, 2008)

Ce test permet d'apprécier la flexibilité du patient dans le contrôle du déroulement d'une activité portant sur deux types de cibles. Dans un premier temps (TMT-A), on demande au patient de relier par un trait les nombres allant de 1 à 25 en respectant leur ordre chronologique ascendant, en maintenant le crayon sur la feuille et ce, le plus rapidement possible. Dans un deuxième temps (TMT-B), le patient doit relier les nombres allant de 1 à 13 et les lettres allant de A à L ; tout en alternant les deux types de stimuli dans leur succession ascendante : 1 A 2 B 3 C, etc. Il est également précisé que la pointe doit être maintenue sur la feuille et qu'il faut travailler le plus rapidement possible sans se tromper.

Pour les deux versions du TMT, le sujet s'exerce sur une feuille d'exemple : TMT-A : 1 à 8, TMT-B : 1A à 13. Outre le nombre d'erreurs éventuellement commises, la comparaison du temps nécessaire à la réalisation des deux parties de l'épreuve, qui chacune comprend un nombre d'items, permet d'évaluer la flexibilité attentionnelle du sujet, c'est-à-dire l'aisance avec laquelle il peut passer d'un type d'item à un autre tout en inhibant les processus de simple comptage ou d'énonciation automatique de l'alphabet.

### *1.1.7. Copie et restitution de la figure de Rey*

(Rey and Osterrieth, 1959)

La figure complexe de Rey est à la fois une épreuve d'organisation perceptive et une épreuve de mémoire. Le sujet doit copier une figure géométrique complexe, puis, après un délai n'excédant pas 3 minutes, il doit la reproduire de mémoire sans avoir été alerté au préalable. Grâce à l'utilisation successive de crayons de différentes couleurs, le praticien peut analyser le processus de reproduction utilisé. La cotation distingue d'une part, des types hiérarchisés de reproduction et d'autre part, tient compte du nombre de détails correctement reproduits.

### *1.1.8. Praxies*

(Mahieux-Laurent et al., 2009)

Praxies gestuelles symboliques : l'expérimentateur demande au sujet de faire des gestes symboliques comme montrer que ça sent mauvais, dire que quelqu'un est fou, etc... Le geste est considéré comme « bon » s'il est globalement reconnaissable par un observateur extérieur.

Praxies gestuelles mimes d'action : l'expérimentateur demande au sujet de mimer une action comme planter un clou, boire un verre, etc...

Gestes abstraits : l'expérimentateur demande au sujet de reproduire différents gestes.

## 1.2. Méthodes d'analyse des données comportementales

Suite à l'acquisition de ces données neuropsychologiques, nous avons établis 20 scores cognitifs pour chaque sujet :

- le score RL/RI Rappel Immédiat : nombre de mots rappelés par le sujet en rappel indicé immédiatement après l'encodage, c'est un score sur 16.
- le score RL/RI Total 3 Rappels libres : somme totale des 3 rappels libres des 16 mots. Score maximal 48.
- le score RL/RI Total 3 Rappels Totaux : somme totale des 3 rappels (libres et indicés) des 16 mots. Score maximal 48.
- le score RL/RI Rappel Libre Différé : nombre de mots rappelés par le sujet en rappel libre après une tâche distractive de 20 minutes. Score maximal 16.
- le score RL/RI Rappel Total Différé : nombre total de mots rappelés par le sujet en rappel libre et indicé après la tâche distractive de 20 minutes. Score maximal 16.
- Ile score RL/RI Reconnaissance des mots : nombre de mots du RL/RI reconnus parmi une liste de distracteurs. Score maximal 16.
- le score de reconnaissance du DMS48 : nombre d'images reconnues sur 48, 2 minutes après l'encodage implicite des images.
- le score de reconnaissance différée du DMS48 : nombre d'images reconnues sur 48, 1 heure après l'encodage implicite des images.
- la fluence verbale littérale : nombre de mot commençant par la lettre "P" dits par le sujet en 2 minutes.
- la fluence verbale catégorielle : le nombre de mot correspondant à un animal dits par le sujet en 2 minutes.
- le score BREF : score de évaluation rapide des fonctions exécutives, sur 18.
- le score Empans Endroits : nombre de chiffres rappelés de façon correcte dans le bon ordre.
- le score Empans Envers : nombre de chiffres rappelés de façon correcte à rebours.
- le score Durée TMT-A : durée en seconde de l'exécution du test TMT-A.
- le score (durée TMT-B) - (durée TMT-A) : durée en seconde du temps de l'exécution du test TMT-B moins le temps d'exécution au test.
- le score (erreur TMT-B) - (erreur TMT-A) : nombre d'erreurs non corrigées effectuées lors du test TMT-B moins le nombre d'erreurs non corrigées effectuées lors du test TMT-A.

- le score Figure de Rey Copie : score de mémoire à la copie de la figure de Rey, cotation basée sur 36 points.
- le score Figure de Rey Rappel Immédiat : score à la reproduction de la figure de Rey 3 minutes après la copie, cotation basée sur 36 points.
- le score Figure de Rey Rappel Différé : score à la reproduction de la figure de Rey 15 minutes après la copie, cotation basée sur 36 points.
- le score Praxie total : score à l'évaluation totale des praxies gestuelles du sujet. Score sur 23.

Avant de réaliser les analyses statistiques des scores neuropsychologiques précédemment cités, nous avons vérifié la normalité avec le test de W de Shapiro-Wilk.

Pour les analyses statistiques nous avons utilisé le logiciel STATISTICA (StatSoft, Inc.).

Pour chaque sujet et pour chaque test, nous avons fait, dans un premier temps, la vérification que le sujet peut bien être considéré comme sain, en comparant ses performances à celles qui sont jugées normales par les procédures de normalisation des tests (chaque test ayant sa spécificité de cotation).

Nous voulons connaître la variable qui permet de mieux prédire la performance cognitive, pour cela nous avons effectué une approche par régression multiple pas à pas ascendante avec l'âge et le niveau d'étude sur les scores de nos tests neuropsychologiques.

Enfin, nous avons effectué la corrélation partielle de tous les tests avec la variable qui permet de prédire au mieux la performance cognitive.

## Chapitre 2. Résultats comportementaux

Nous avons réalisé dans un premier temps une vérification de notre population puis une approche par régression et enfin une analyse par groupe.

### 2.1. Etude de la population

La performance de chaque participant à un test a été comparée à la performance moyenne d'un groupe de sujets considérés comme sains. Les résultats obtenus, exprimés en Z-score, ont permis d'attester de la normalité de notre population. C'est ainsi que les neuropsychologues en pratique clinique peuvent attester de la préservation ou de l'altération d'une fonction cognitive.

$$Zscore = \frac{\text{performance sujet} - \text{performance moyenne des sujets contrôles}}{\text{déviatiion standard du groupe de sujets contrôles}}$$

Le Z-score suit une loi normale et nous permet de décider si un sujet donné peut être considéré comme sain. En effet, une performance est considérée comme pathologique si la différence (performance sujet - performance moyenne des sujets contrôles) est supérieure en valeur absolue à 2 fois la déviation standard (ce qui correspond à une probabilité de faux-négatif  $p$  comprise entre 0.01 et 0.05).

Tous nos sujets ont été considérés comme sains.

### 2.2. Approche par régression

#### 2.2.1. Résultats

Nous avons analysé les données avec une approche par régression multiple pas à pas ascendante. Nous disposons de deux variables prédictives : l'âge et le niveau d'étude ; et nous voulons connaître quelle est la variable qui permet de prédire au mieux la performance cognitive établie selon les 20 scores aux tests neuropsychologiques.

Selon le test de Wilk la variable qui permet de prédire au mieux la performance cognitive est l'âge (tableau 3).

**Tableau 3 : Résultat du test de Wilk**

variable prédictive évaluée par test de Wilk	valeur de F	valeur de p
âge	2,673	0,015

Les seuls tests cognitifs influencés par l'âge sont la somme des 3RL au RL/RI-16 items et la Durée au test du TMT-A (tableau 4). L'âge est donc la variable prédictive qui est corrélée avec le RL/RI Total 3 Rappels libres, et la Durée TMT-A. Pour connaître le sens de corrélation, nous avons calculé les coefficients de corrélation partielle.

Tableau 4 : Résultats des corrélations avec l'âge des paramètres évalués, les données en rouge et en gras sont significatives.

Régression multiple des performances aux tests avec la variable prédictive : l'AGE			
type de test	performance testée	valeur de R <sup>2</sup>	valeur de p
<b>Test de F</b>	DMS48 Reconnaissance	0,004	0,692
	DMS48 Différé	0,080	0,069
	Fluence Verbale Littérale	0,015	0,441
	Fluence Verbale Catégorielle	0,040	0,202
	RL/RI Rappel Immédiat	0,006	0,622
	<b>RL/RI Total 3 Rappels libres</b>	<b>0,128</b>	<b>0,019</b>
	RL/RI Reconnaissance des mots	0,057	0,127
	RL/RI Rappel Libre Différé	0,051	0,149
	RL/RI Rappel Total Différé	0,061	0,114
	RL/RI Total 3 Rappels Totaux	0,065	0,104
	Figure de Rey Copie	0,002	0,793
	Figure de Rey Rappel Immédiat	0,035	0,235
	Figure de Rey Rappel Différé	0,065	0,102
	BREF	0,031	0,264
	Score Praxie Total	0,059	0,118
	(durée TMT-B) - (durée TMT-A)	0,034	0,244
	(erreur TMT-B) - (erreur TMT-A)	0,001	0,892
	Empans Endroits	0,026	0,306
	Empans Envers	0,009	0,548
	<b>Durée TMT-A</b>	<b>0,158</b>	<b>0,009</b>

Les corrélations partielles nous permettent de déterminer le sens du lien entre l'âge et le RL/RI Total 3 Rappels libres et la Durée TMT-A. Le RL/RI Total 3 Rappels libres diminue donc avec l'âge, tandis que la Durée TMT-A augmente avec l'âge (tableau 5).

**Tableau 5 : Corrélations partielles des variables significatives**

type de test	performance testée	coefficient de corrélation partielle
<b>Corrélation partielle</b>	RL/RI Total 3 Rappels libres	- 0,358
	Durée TMT-A	0,397

### 2.3. Vérification des résultats par analyse de groupes

Pour cela trois groupes d'âge sont élaborés : sujets âgés de moins de 35 ans (n=17), sujets âgés de 35 à 50 ans (effectif 12), et sujets de plus de 50 ans (effectif 17). Nous avons effectué une analyse ANOVA de Kruskal-Wallis par Rangs, des différentes variables selon le paramètre groupe.

Les résultats obtenus sont regroupés dans le tableau 6.

**Tableau 6 : Résultats du test ANOVA de Kruskal-Wallis par Rangs**

type de test	performance testée	valeur de p
<b>ANOVA de Kruskal-Wallis par Rangs</b>	DMS48 Reconnaissance	0,211
	DMS48 Différé	0,292
	Fluence Verbale Littérale	0,915
	Fluence Verbale Catégorielle	0,786
	RL/RI Rappel Immédiat	0,627
	<b>RL/RI Total 3 Rappels libres</b>	<b>0,031</b>
	RL/RI Reconnaissance des mots	0,174
	RL/RI Rappel Libre Différé	0,440
	RL/RI Rappel Total Différé	0,227
	RL/RI Total 3 Rappels Totaux	0,677
	Figure de Rey Copie	0,532
	Figure de Rey Rappel Immédiat	0,422
	Figure de Rey Rappel Différé	0,258
	BREF	0,112
	Score Praxie Total	0,426
	(durée TMT-B) - (durée TMT-A)	0,463
	(erreur TMT-B) - (erreur TMT-A)	0,590
	Empans Endroits	0,324
	Empans Envers	0,306
<b>Durée TMT-A</b>	<b>0,041</b>	

Nous retrouvons les mêmes résultats, ils sont donc robustes.

### 2.3.1. *Discussion*

L'âge est donc la variable qui permet de prédire au mieux certaines performances cognitives. Ces résultats ne sont pas surprenants puisqu'il est connu que globalement les performances cognitives vont décliner avec l'âge, la mémoire et les fonctions exécutives déclinant le plus rapidement (Van der Linden et al., 1999, Van der Linden and Hupet, 1994).

Le niveau d'étude quant à lui n'intervient pas dans nos données. Cependant, on aurait pu s'attendre à une corrélation des empan et de la fluence verbale avec le niveau d'étude. Mais comme notre sélection des sujets était relativement homogène d'un point de vue niveau socioculturel, nous n'obtenons pas ces résultats. Nous avons opté en effet pour la sélection d'une population homogène en termes de niveau d'étude, pour étudier uniquement l'effet de l'âge.

Plus spécifiquement nous obtenons une corrélation négative de l'âge avec le RL/RI Total 3 Rappels libres et une corrélation positive de l'âge avec la durée du TMT-A. Ces résultats montrent que chez nos sujets comme dans la population globale les performances mnésiques (et plus généralement les fonctions exécutives) déclinent avec l'âge ainsi que l'atteste la corrélation négative, tandis que la corrélation positive montre que les temps d'exécution de la tâche motrice augmentent.

Les résultats obtenus peuvent cependant avoir une limite car les variables analysées ne suivent pas une loi de distribution normale (test de de W de Shapiro-Wilk pour vérification de la normalité des données).

Pour vérifier la robustesse des résultats, nous avons réalisé des tests non-paramétriques après avoir séparé notre population en 3 groupes. Nous avons montré avec ces tests là aussi que les mêmes performances cognitives varient selon le groupe d'âge.

## 2.4. *Conclusion*

Nous pouvons conclure que l'âge influe sur ces 2 variables qui sont le RL/RI Total 3 Rappels libres et la Durée TMT-A, de façon robuste.

Comme nous l'avons vu dans le contexte des travaux, les modifications des compétences cognitives liées à l'âge se retrouvent dans les capacités visuospatiales, la mémoire, l'attention ou les fonctions exécutives (Van der Linden and Hupet, 1994, Keefover, 1998). Une augmentation du nombre d'erreur en fonction de l'âge lors de tâche d'exploration visuelle, comme le TMT-A est normal (Salthouse, 1996).

Les autres tests que nous avons réalisés (DMS48, figure de Rey, Praxies, Empans, Fluence verbale ou catégorielle) ne sont pas des tests dont le score varie avec l'âge. En effet, si nous avions trouvé une différence chez l'un de nos sujets, cela traduirait une pathologie et nous aurait amené à l'exclure de l'étude.

L'ensemble de ces tests neuropsychologiques nous a donc permis de vérifier que nos participants répondaient bien à nos critères de sélection : ce sont des sujets sains avec des fonctions cognitives inscrites dans la norme, aucun sujet n'a été exclu de l'étude suite à ces tests cognitifs.

Nous allons également nous servir de ces résultats aux deux tests : le RL/RI Total 3 Rappels libres et la Durée TMT-A, pour les corrélérer avec certains de nos résultats en imagerie (voir partie III).

## *PARTIE III*

# *Exploration en imagerie*

---

Pour chaque participant, un examen IRM d'une durée de 1 heure environ a été réalisée.

Les images ont été acquises par IRM Philips 3T dédiée recherche.

Quatre techniques d'acquisition ont été utilisés :

- Une imagerie anatomique pondérée en T1 ;
- Une imagerie du tenseur de diffusion ;
- Une imagerie fonctionnelle BOLD ;
- Une imagerie FLAIR.



## *Chapitre 1. Imagerie FLAIR*

L'imagerie FLAIR (pour "Fluid Attenuated Inversion Recovery") est une séquence de suppression des liquides basée sur une séquence d'inversion-récupération. Le contraste obtenu est de type T2 (sauf pour l'eau dont le signal a été annulé).

### *1.1. Paramètres d'acquisition*

Les paramètres d'acquisition sont les suivants :

- nombre de coupes : 45
- technique : Inversion Récupération
- shot mode : multishot
- résolution en mm : 1.00 / 1.00 / 3.00
- FOV en mm : FH=210, AP=174, RL=135
- durée totale d'acquisition : 04'24"

### *1.2. Exploitation des données*

La séquence FLAIR est réalisée pour détecter les atteintes de la substance blanche. Elle est utilisée par le médecin neuro-radiologue, qui vérifie les images IRM du cerveau de tous les participants. Tous les sujets ont été déclarés sains par le médecin par l'intégrité de leur substance blanche.



## *Chapitre 2. Imagerie anatomique T1*

L'imagerie pondérée en T1, est acquise pour avoir une image anatomique du sujet. C'est une imagerie structurelle.

Cette imagerie anatomique T1 nous permet d'identifier les aires cérébrales, d'évaluer l'atrophie cérébrale, et de calculer l'épaisseur corticale.

### *2.1. Paramètres d'acquisition de l'image T1*

Les paramètres d'acquisition sont les suivants :

- nombre de coupes : 160
- scan mode : 3D
- technique : FFE (écho de gradient)
- contraste : T1
- shot mode : multishot
- résolution en mm : 1.00 / 1.00 / 1.00
- FOV en mm : FH=240, AP=240, RL=160
- durée totale d'acquisition : 10'14"

### *2.2. Traitement des données issues du T1 : Voxel-Based Morphometry (VBM)*

Nous avons analysé cette imagerie T1 voxel à voxel pour étudier l'atrophie cérébrale.

#### *2.2.1. Introduction*

L'IRM structurelle, le T1, permet entre autre de calculer l'atrophie cérébrale. Une atrophie est le reflet de la perte neuronale. L'acquisition IRM tridimensionnelle pondérée en T1 fournit un contraste important entre la substance grise et la substance blanche en maintenant une haute résolution spatiale (taille de voxel de l'ordre de 1 mm<sup>3</sup>). Des méthodes automatiques d'analyse d'images permettant de détecter l'atrophie sur l'ensemble des régions du cerveau ont été développées ces dernières années. En particulier, la voxel-based morphometry (VBM) est devenue un outil très

répandu afin d'évaluer des différences en terme d'atrophie cérébrale entre deux populations. VBM est une méthode entièrement automatique qui permet d'étudier les différences de concentration locale de substance grise et de substance blanche via des tests statistiques réalisés en chaque voxel (Colliot et al., 2008).

## *2.2.2. Evaluation de l'atrophie*

Nous avons utilisé le logiciel SPM8 sous Matlab afin de réaliser les cartes VBM sur notre ensemble de sujets. Nous avons pu ainsi déterminer s'il existe une atrophie corticale liée à l'âge dans notre échantillon et le cas échéant sa localisation anatomique. Nous avons aussi effectué des corrélations entre les cartes VBM et les tests neuropsychologiques sensibles à l'âge.

### *2.2.2.1. Prétraitement des images*

Le prétraitement des images pour le calcul de l'atrophie est spécifique (figure 40). Nous avons utilisé la méthode appelée "VBM optimisé" (figure 41) d'après (Good et al., 2001) :

- Nous avons normalisé les images, elles sont recalées par une transformation non linéaire dans un référentiel commun dit référentiel MNI (Montreal Neurological Institute) ;
- Puis nous avons segmenté les images, pour extraire la substance blanche et la substance grise ;
- Nous avons ensuite effectué une "modulation" ; en effet si le recalage est effectué parfaitement, toutes les différences entre substance blanche et substance grise sont compensées, c'est pourtant cette différence qui est le cœur de l'analyse VBM. Il est donc nécessaire de faire une "modulation" (correction des changements spatiaux introduit par la normalisation) des cartes de segmentation à l'aide de la matrice de normalisation et de son inverse (modulation des variations locales du volume induites par la transformation) ;
- Les images sont ensuite lissées à 8 mm dans chaque axe ;
- Une analyse statistique voxel à voxel est effectuée, comparaison voxel à voxel de la concentration locale des tissus cérébraux (substance grise ou blanche).

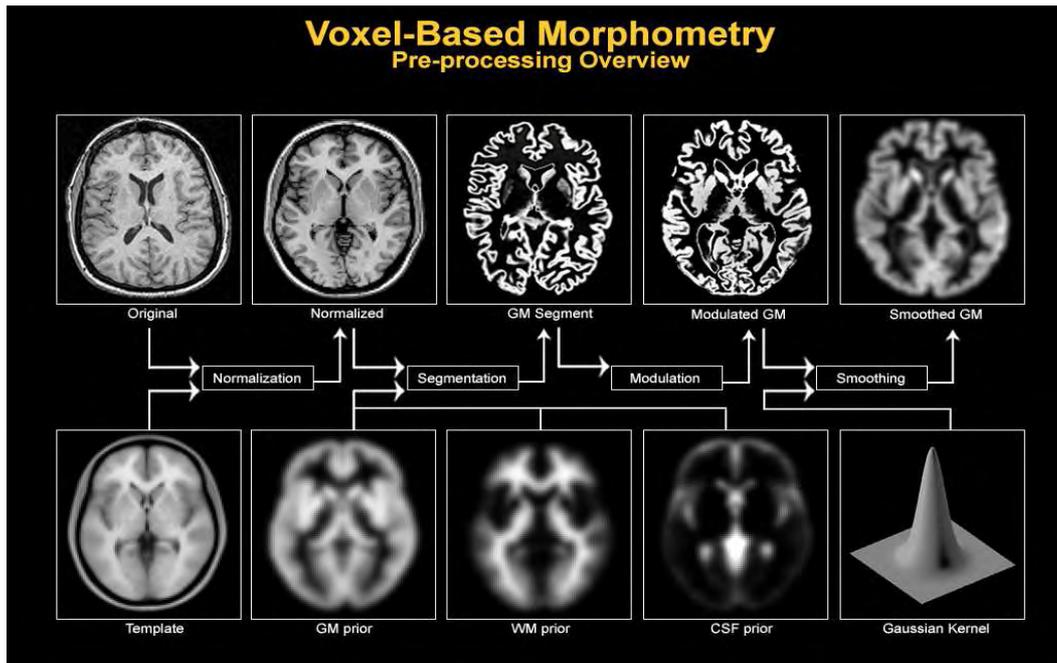


Figure 40 : Etapes de pré-traitement des images T1, en vue d'une analyse de l'atrophie cérébrale. D'après "VBM course de Hobbs et Novak".

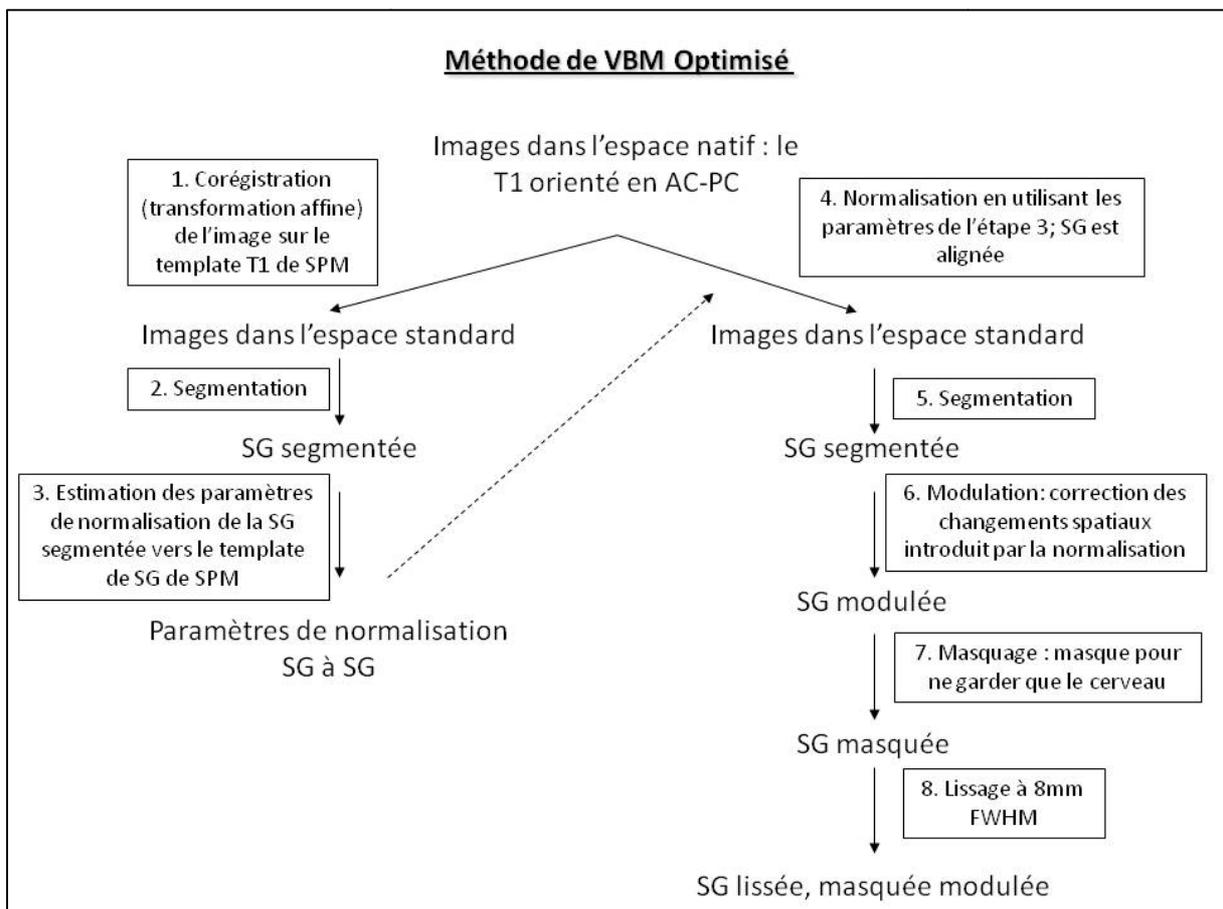
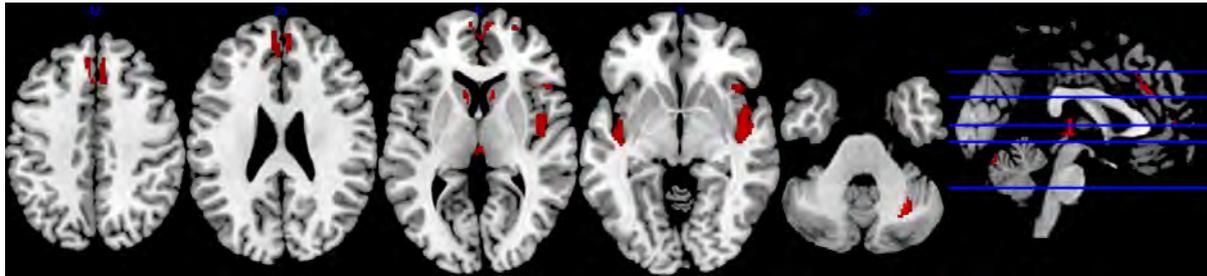


Figure 41 : Schéma de procédure de prétraitement pour analyse en VBM. Adapté de "VBM course de Hobbs et Novak".

### 2.2.2.2. *Corrélation avec l'âge*

La corrélation des cartes d'atrophie avec l'âge est réalisée. Nous avons analysé voxel à voxel la corrélation entre les cartes VBM et l'âge. Nous n'obtenons aucune corrélation positive en fonction de l'âge mais certaines corrélations négatives (analyse effectuée sous SPM8). En seuillant les corrélations à  $p < .001$  et sur la taille des "clusters" ( $> 20$  voxels), nous obtenons les résultats illustrés en figure 42.



**Figure 42 : Coupes axiales de la carte statistique de la corrélation négative de VBM en fonction de l'âge ( $p < .001$  niveau pixel et  $p < .05$  niveau cluster).**

Les régions concernées se situent principalement dans l'insula région droite et gauche, l'opercule Rolandique droit et gauche, région temporale supérieure droite et gauche, régions frontales droite et gauche, régions pré et post centrales droite et gauche, cervelet à droite, cingulum médian antérieur droite et gauche, le thalamus, et le précuneus.

Les deux clusters les plus importants sont localisés dans la partie droite de l'insula (cluster de 516 voxels) et dans la région frontale supérieure médiale droite et gauche (cluster de 568 voxels).

Pour juger de la qualité de la corrélation, nous avons extrait la valeur moyenne des images VBM de chacun de ces deux "clusters", grâce à la toolbox de SPM8 appelée MarsBaR (region of interest toolbox for SPM). Les figures 43 et 44 montrent le graphe des valeurs en fonction de l'âge.

Notons que les valeurs obtenues par VBM représentent la probabilité d'appartenir à la substance grise, ce sont donc des valeurs relatives et non pas des valeurs absolues de quantité de substance grise.

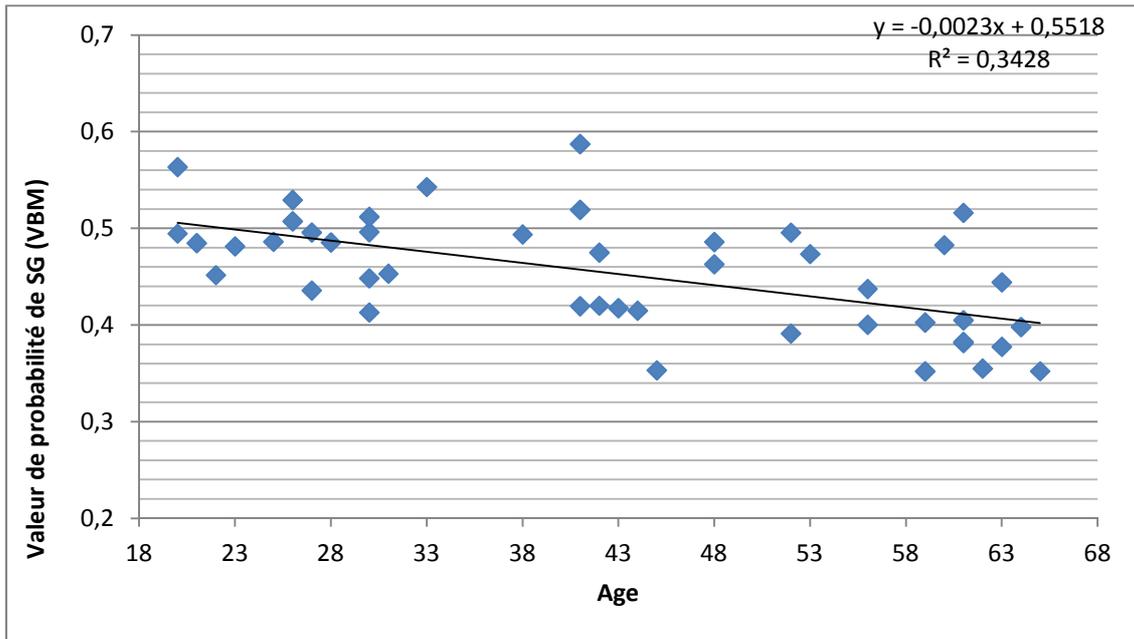


Figure 43 : Evolution de la valeur de la probabilité d'appartenir à la SG (VBM) en fonction de l'âge pour le cluster situé dans la région insula droite.

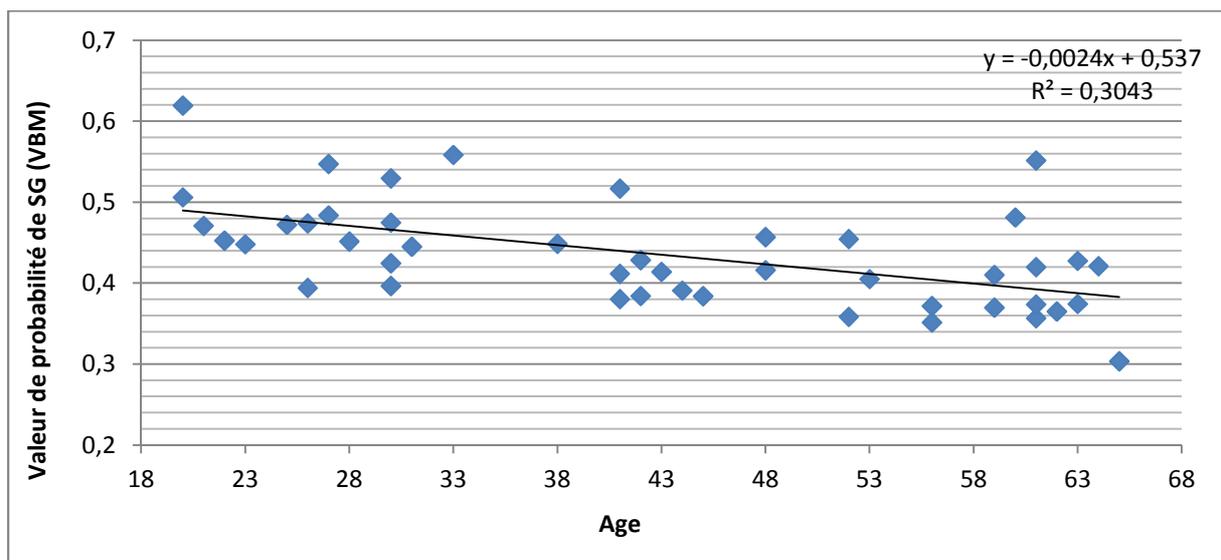


Figure 44 : Evolution de la valeur de la probabilité d'appartenir à la SG (VBM) en fonction de l'âge pour le cluster situé dans la région frontale supérieure médiale

### 2.2.2.3. *Corrélations avec les données neuropsychologiques*

Nous avons effectué une corrélation des valeurs VBM avec les résultats aux tests RL/RI Total 3 Rappels libres et la Durée TMT-A. Nous n'obtenons aucune corrélation avec ces tests. La performance à ces tests n'est donc pas corrélée à une variation de valeur d'atrophie.

## 2.3. *Traitement des données issues du T1 : calcul de l'épaisseur corticale*

Le calcul de l'épaisseur corticale est une autre méthode qui permet d'évaluer la quantité de substance grise. Elle est différente de l'approche VBM et peut être plus précise (Querbes et al., 2009).

### 2.3.1. *Méthode de calcul*

Parmi les méthodes de mesure de l'épaisseur corticale, l'unité Inserm U825, sous la direction de Pierre Celsis, a développé une méthode entièrement automatisée et d'une grande rapidité (Querbes et al., 2009). Olivier Querbes, lors de sa thèse dans notre unité de recherche, a implémenté une méthode de mesure de l'épaisseur corticale en utilisant l'équation de Laplace. Cette méthode est entièrement adaptée à des problèmes de localisation et de quantification d'atrophie. Etant donné une maladie, l'indice correspondant permet de placer un sujet donné sur le continuum sujet sain -> sujet pathologique. Nous allons également utiliser cette méthode pour analyser l'épaisseur du cortex au cours du vieillissement normal.

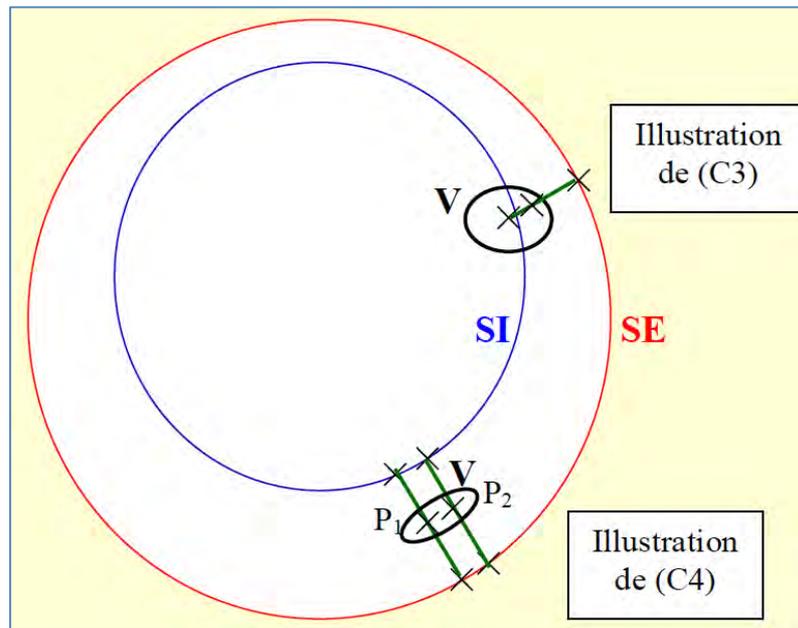
Le ruban cortical est assimilé à un volume délimité par deux surfaces fermées, une surface interne SI (interface substance grise / substance blanche) et une surface externe SE (interface substance grise / liquide céphalorachidien). Pour calculer l'épaisseur corticale, nous utilisons une transformation  $F$  qui permet de passer de SI à SE et sert de base pour le calcul de l'épaisseur corticale. Cette transformation doit conserver les angles, et doit faire correspondre à tout point de SI un seul et unique point de SE (et réciproquement) ; autrement dit,  $F$  doit donc être une transformation conforme. Ainsi, l'épaisseur corticale est définie comme la longueur du chemin qui lie chaque paire de points réciproques.

Ces chemins répondent à certaines contraintes (figure 45) :

- Ils doivent être inclus dans le ruban cortical. (C1)
- Ils doivent être continus. (C2)
- Soit un chemin liant deux points réciproques et  $V$  un voisinage. Il existe au moins un point du chemin appartenant à ce voisinage  $V$ . (C3)
- Soit un chemin reliant deux points réciproques,  $P1$  un point du chemin et  $V$  un voisinage de  $P1$ . Soit  $P2$  un point quelconque du ruban inclus dans  $V$ . Il existe alors une paire unique de

points réciproques et un chemin les reliant tel que P2 appartienne à ce chemin. D'autre part, les points réciproques de ce chemin doivent appartenir au voisinage des points initiaux. (C4)

- Tout point du ruban cortical appartient à un et un seul chemin.



**Figure 45 : Illustration des contraintes C3 et C4, d'après la thèse d'Olivier Querbes, 2009.**

Sans entrer dans les détails mathématiques, nous voyons que ces contraintes conduisent à baser le calcul de la transformation F sur la résolution de l'équation de Laplace. Cette équation définit une fonction  $\Psi$  vérifiant :

$\Delta \Psi = 0$  dans le ruban cortical, avec  $\Psi$  partout définie dans ce ruban,

$\Psi = \Psi_0$  sur SI,

$\Psi = \Psi_1$  sur SE.

Les surfaces intermédiaires sont déduites des lignes isopotentielles de cette fonction  $\Psi$ , et les chemins qui relient SI et SE sont les lignes de champ de  $\Psi$ .

Le schéma général de la méthode que nous avons suivi, a été établi lors de la thèse d'Olivier Querbes (Querbes et al., 2009) et est maîtrisé maintenant par notre équipe.

La mesure de l'épaisseur corticale par l'équation de Laplace comprend quatre étapes principales, que voici :

- La résolution de l'équation de Laplace suppose de savoir à quelle classe tissulaire chaque voxel appartient, de manière à identifier clairement le ruban cortical, la substance blanche et le liquide céphalo-rachidien. Cette segmentation est effectuée lors de l'étape de prétraitement.
- Une fois le ruban cortical identifié, la méthode de résolution de l'équation de Laplace est appliquée. A la fin de cette étape, un champ scalaire  $\Psi$  est obtenu et vérifie l'équation de Laplace dans le ruban cortical.
- A partir de la fonction  $\Psi$ , les lignes de champ à l'intérieur du ruban cortical sont déterminées et l'épaisseur corticale peut être calculée en tout point.
- Enfin, l'étape de représentation des informations permet de calculer des indices locaux à partir des épaisseurs corticales brutes.

Nous avons calculé pour chacun des 45 participants, l'épaisseur corticale.

La substance grise a été partagée selon les 96 (48 aires à gauche et 48 aires à droite) aires de Brodmann (Brodmann, 1909). Mais aussi selon 22 (11 par hémisphère) zones qui représentent un regroupement d'aires de Brodmann (regroupements effectués sur des considérations anatomopathologiques orientées vers la maladie d'Alzheimer par trois neurologues de l'unité (les Drs. Jean- François Démonet, Jérémie Pariente et Michèle Puel) (tableau 7).

**Tableau 7 : correspondances des 22 zones étudiés avec les aires de Brodmann**

<b>Les 22 zones</b>	<b>Aires de Brodmann correspondantes</b>
<b>Sensorimoteur</b>	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7
<b>Frontal</b>	8, 9, 10, 11, 12, 25, 46
<b>Broca</b>	44, 45, 47
<b>Auditive</b>	41, 42
<b>Temporal médial</b>	27, 28, 34, 35, 36, 48
<b>Parietal</b>	39, 40
<b>Temporal Lateral</b>	15, 20, 21, 22, 37, 38
<b>Cingulaire Postérieur</b>	23, 29, 30, 31
<b>Cingulaire Antérieur</b>	24, 32
<b>Occipital</b>	17, 18, 19
<b>Insula</b>	13, 14, 43

### 2.3.2. Résultats

Dans un premier temps, à titre de vérification, nous avons comparé nos résultats avec les résultats de l'étude précédente d'Oliver Querbes. Et dans un deuxième temps nous avons effectué une corrélation partielle de l'épaisseur corticale de chacune des zones ou aires en fonction de l'âge.

#### 2.3.2.1. Comparaison de nos résultats avec ceux obtenus sur la population ADNI

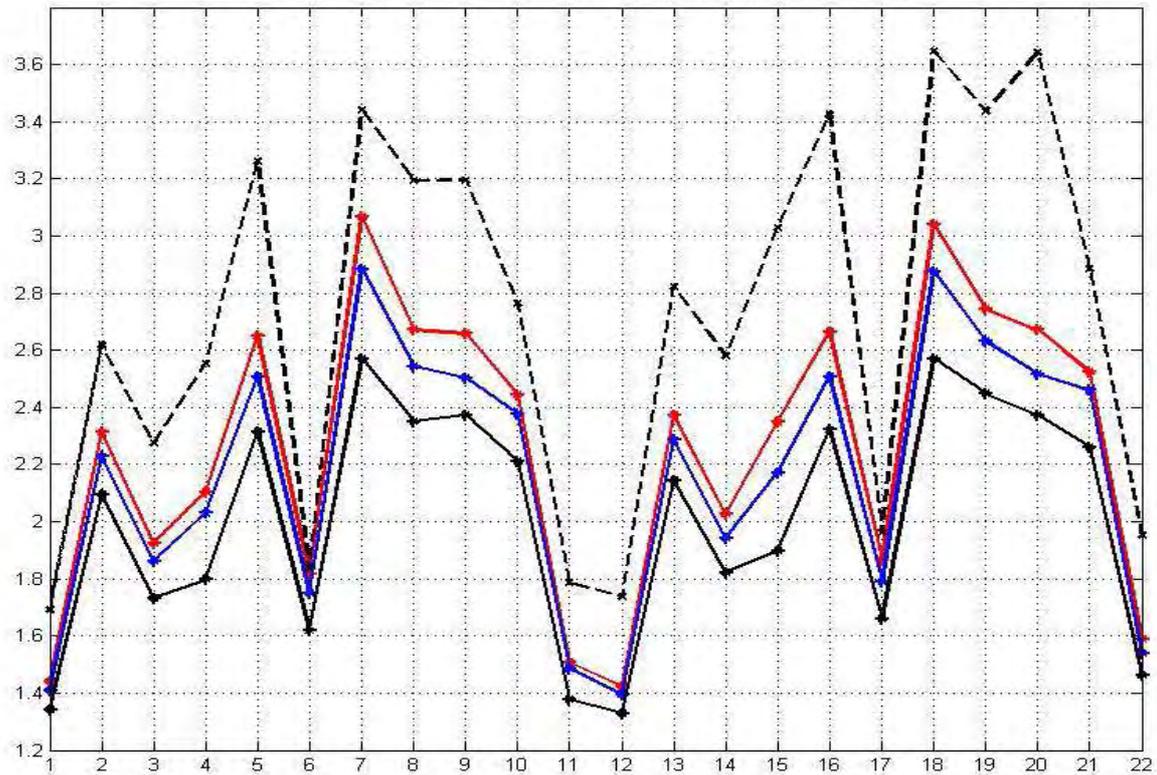
Nous avons comparé (figure 46) les épaisseurs corticales pour les 22 zones chez nos 45 sujets (sujets sains âgés de 20 à 65 ans, âge moyen de  $42,83 \pm 14,80$ ) avec les sujets utilisés lors de l'étude de Querbes : une vaste population tirée de la base de données de l'Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI).

Une population composée de :

- 212 sujets sains avec un âge compris entre 60 et 90 ans, âge moyen de  $75,7 \text{ ans} \pm 5,1$  ;
- 397 patients MCI (Mild Cognitive Impairment)<sup>15</sup> avec un âge compris entre 54 et 90 ans, âge moyen de  $74,7 \text{ ans} \pm 7,4$  ;
- 191 patients atteints de la maladie d'Alzheimer avec un âge compris entre 55 et 91 ans, âge moyen de  $75,5 \text{ ans} \pm 7,8$ .

---

<sup>15</sup> Cette classe est définie comme un stade transitionnel entre vieillissement normal et démence, et regroupe en particulier les sujets souffrants de troubles isolés de la mémoire suffisamment légers pour ne pas entraver leurs activités quotidiennes : les MCI à prédominance mnésique. Ces sujets présentent un risque plus élevé de développer par la suite une maladie d'Alzheimer, et leur suivi permettrait de mieux appréhender la phase préclinique de la maladie. Cette classe regroupe les sujets présentant des déficits cognitifs dont l'intensité est trop faible pour qu'ils puissent être considérés comme déments.



**Figure 46 : Valeurs de l'épaisseur corticale selon les 22 zones, pour nos sujets (pointillés noirs), sujets sains très âgés (rouge), patients MCI (bleu), et patients Alzheimer (noir trait plein).**

Les sujets issus de la base de données ADNI étant plus âgés que nos participants, nous mettons en évidence, comme il est attendu, que dans toutes les zones l'épaisseur corticale moyenne chez nos sujets est plus importante que celle des sujets de la base ADNI.

De plus, ce premier résultat constitue une validation des données d'épaisseur corticale obtenues chez nos sujets. En effet :

- la variation de l'épaisseur corticale selon les zones suit bien la même évolution,
- nos sujets présentent une différence notable avec les sujets sains très âgés.

### 2.3.2.2. *Corrélation avec l'âge selon les aires de Brodmann*

Pour simplifier l'analyse de l'épaisseur corticale nous avons partagé la substance grise selon les 96 aires de Brodmann. Pour chacune de ces aires et pour chaque sujet, l'épaisseur corticale moyenne a été calculée.

Nous avons effectué une corrélation non paramétrique (test de Spearman) avec l'âge et nous avons corrigé les p-values obtenus avec la méthode de correction de Bonferroni-Holm (Sankoh et al., 1997).

Sur les 96 aires de Brodmann, 75 aires ont une corrélation négative significative avec l'âge au seuil de  $p < .05$ . Ce sont les aires suivantes, classées par significativité décroissante :

BA72 (Cortex cingulaire ventral antérieur, cingulum), BA96 (insula, opercule de Rolandique), BA32 (Cortex cingulaire dorsal antérieur, région frontale supérieure médiane), BA24 (Cortex cingulaire ventral antérieur, cingulum), BA75 (Cortex piriforme, subcalloux), BA62 (cortex insulaire), BA80 (Cortex cingulaire dorsal antérieur, région frontale supérieure médiane), 61, 52, 73, 51, 74, 58, 25, 64, 79, 89, 77, 3, 48, 63, 76, 14, 71, 78, 92, 27, 83, 26, 50, 49, 31, 10, 66, 65, 53, 95, 54, 60, 94, 17, 35, 15, 84, 29, 6, 12, 2, 46, 81, 91, 13, 4, 88, 5, 93, 18, 69, 41, 85, 57, 11, 36, 56, 68, 59, 23, 86, 22, 38, 37, 47, 33, 67, 43.

Néanmoins pour les autres aires, une tendance à la significativité a été trouvée, sauf pour les aires BA20 (gyrus temporal inférieur), BA39/87 (gyrus angulaire droite et gauche, partie de l'aire de Wernicke) et BA34 (cortex endonasal antérieur).

Le gyrus angulaire et le gyrus temporal inférieur sont donc des régions préservées au cours du vieillissement. Le gyrus angulaire est situé à l'intérieur du lobule pariétal inférieur, en position postérieure. Le gyrus temporal inférieur se situe sur la partie la plus basse de la face latérale du lobe temporal. Il déborde aussi sur la face inférieure de ce lobe.

En effet, nous avons vu précédemment, dans le contexte des travaux, que le système attentionnel postérieur (notamment les régions pariétales postérieures) impliqué dans le désengagement d'une localisation serait préservé dans le vieillissement.

Aucune corrélation positive n'a été trouvée.

### *2.3.2.3. Corrélation avec l'âge selon les 22 zones*

Nous avons effectué la même analyse statistique que précédemment mais en considérant le regroupement en 22 zones seulement (voir tableau 7). Nous avons utilisé la corrélation non paramétrique (test de Spearman) avec correction de Bonferroni-Holm.

Cette analyse nous a montré une corrélation significative négative à  $p < .05$  en fonction de l'âge pour toutes les zones étudiées. Voici les zones classées par ordre de significativité décroissante : cingulaire antérieur droit, temporal médial droit, cingulaire antérieur gauche, insula droite, cingulaire postérieur droit, sensorimoteur droit, temporal médial gauche, sensorimoteur gauche, frontal droit, insula gauche, temporal latéral droit, occipital droit, broca droit, auditive droit, frontal gauche,

cingulaire postérieure gauche, occipital gauche, auditive gauche, broca gauche, temporal latéral gauche, pariétal droit, et pariétal gauche. En effet les régions les moins significatives sont les régions pariétales gauche et droite qui correspondent aux zones 6 et 17. Ces régions sont en effet les zones qui ont une variation d'épaisseur corticale la moins importante (voir figure 46).

Pour évaluer la décroissance globale de l'épaisseur corticale en fonction de l'âge, nous avons calculé la valeur moyenne chez tous les sujets et nous avons évalué sa corrélation à l'âge. Le résultat obtenu est représenté dans le graphe de la figure 47.

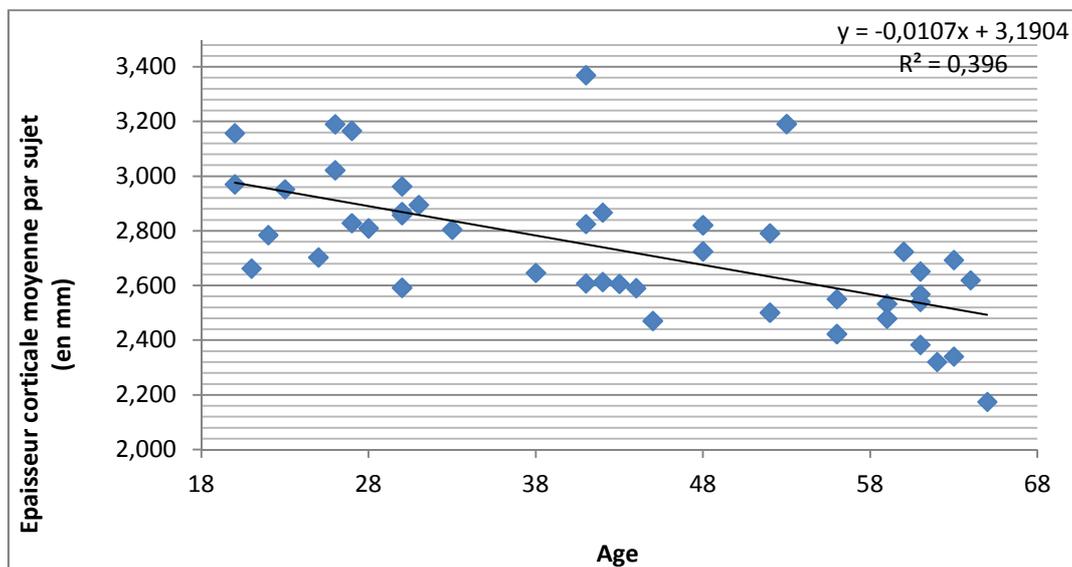


Figure 47 : Evolution de l'épaisseur corticale moyennée sur les 22 régions en fonction de l'âge.

### 2.3.3. Analyse de l'épaisseur corticale voxel à voxel

L'avantage de cette technique est d'analyser l'ensemble du cerveau sans prédéfinir de région d'intérêt anatomique a priori. En effet, au vu de nos résultats, nous trouvons une diminution de l'épaisseur corticale dans toutes les aires étudiées en fonction de l'âge, il nous a semblé important d'étudier l'épaisseur corticale plus finement voxel par voxel. Cette technique est appelée « voxel-based cortical thickness » (VBCT) (Hutton et al., 2008).

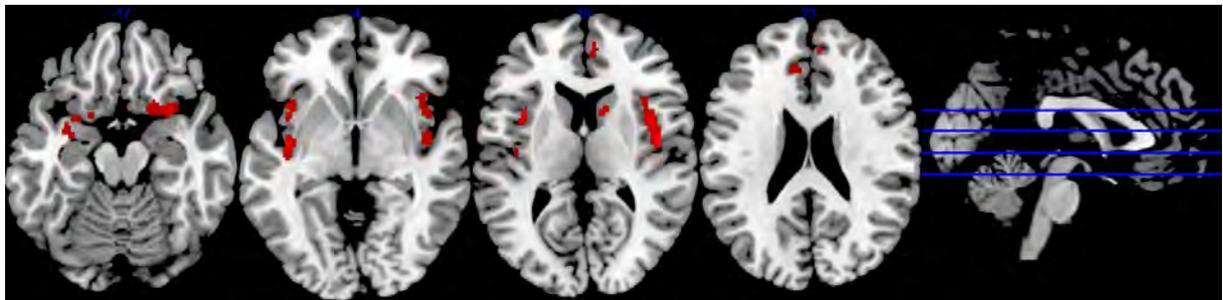
#### 2.3.3.1. Méthode

Nous avons calculé une carte d'épaisseur corticale pour chaque sujet. Ces images individuelles d'épaisseur corticale ont été normalisées en utilisant la transformation spatiale issue du prétraitement des données pour l'étude en VBM (i.e. normalisation de la SG du sujet vers la SG en

référence de l'atlas MNI). Par la suite, ces images sont lissées à 8 mm comme pour l'analyse en VBM. Les étapes de prétraitement sont donc parfaitement identique que pour l'analyse de l'atrophie en VBM.

### 2.3.3.2. *Corrélation avec l'âge*

La corrélation des cartes d'épaisseur corticale sur la base du voxel avec l'âge est réalisée avec SPM8. Nous n'obtenons aucune corrélation positive en fonction de l'âge. Néanmoins nous obtenons une corrélation négative en prenant comme test de significativité le test en FWE (0,05) et taille minimum des clusters de 20 voxels. La figure 48 illustre cette carte de corrélation.



**Figure 48 : Coupes axiales, de la carte statistique de la corrélation négative de la valeur de l'épaisseur corticale en base voxel en fonction de l'âge ( $p < .05$  corrigé FWE).**

Les régions concernées se situent principalement dans l'insula région droite et gauche (aires de Brodmann 47/48 et 95/96), l'opercule Rolandique (BA 45/48 et 93/96) droite et gauche, région temporale supérieure droite et gauche (BA 34 et 82), régions frontales supérieures médianes droite et gauche (BA 32 et 80), cingulum antérieur et médian (BA 24/32 et 72/80).

Nous retrouvons par cette analyse les mêmes aires de Brodmann que celles classées les plus significatives en étude de l'épaisseur corticale par aires (paragraphe 2.3.2.2).

Nous avons étudié plus précisément deux régions qui ont les valeurs les plus significatives :

- une région située dans l'insula de l'hémisphère droit dont la taille fait 430 voxels et dont le voxel le plus concerné a pour coordonnées MNI (48 -6 10);

- une région située dans l'insula de l'hémisphère gauche dont la taille fait 179 voxels et dont le voxel le plus concerné a pour coordonnées MNI (-38 10 8).

Pour chacune de ces deux régions nous avons extrait la valeur moyenne de l'épaisseur corticale dans l'ensemble du cluster (avec la toolbox MarsBaR) (figures 49 et 50).

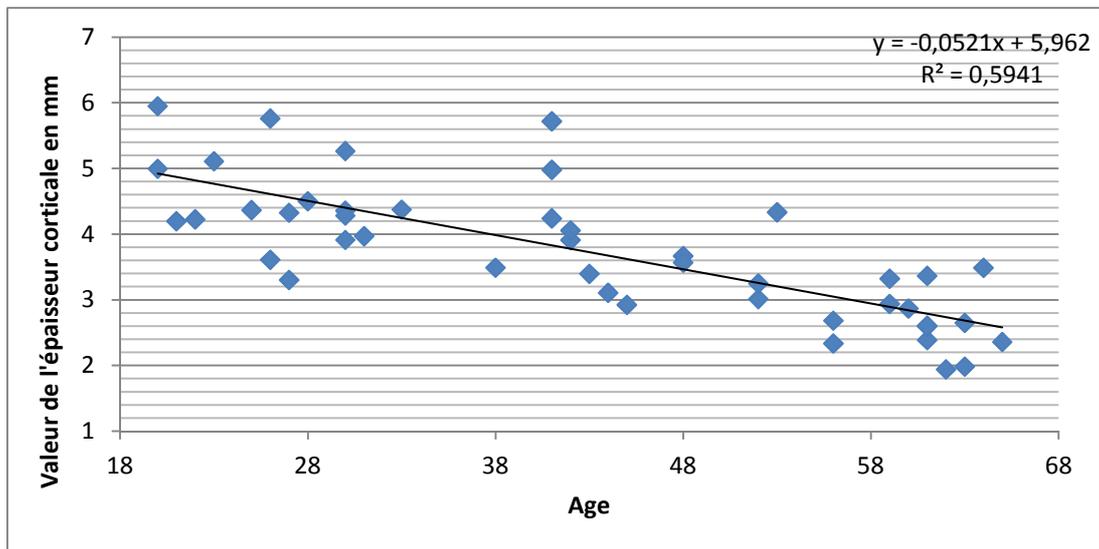


Figure 49 : Evolution de l'épaisseur corticale en fonction de l'âge pour le cluster situé dans la région insula droit.

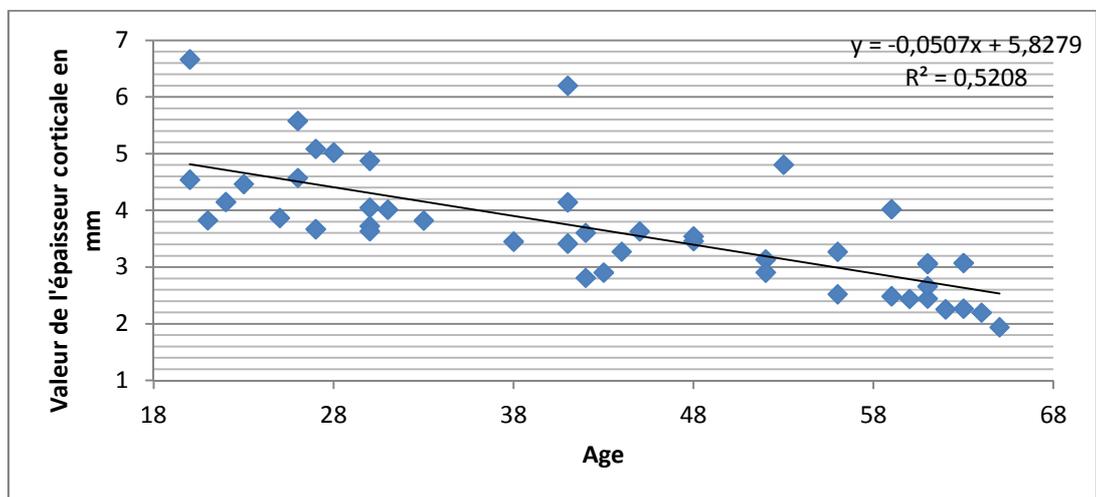


Figure 50 : Evolution de l'épaisseur corticale en fonction de l'âge pour le cluster situé dans la région insula gauche.

### 2.3.3.3. *Corrélations avec les données neuropsychologiques*

Comme précédemment, pour la mesure de l'atrophie avec VBM, nous avons cherché une corrélation des résultats aux tests neuropsychologiques RL/RI Total 3 Rappels libres et la Durée TMT-A avec la variation de l'épaisseur corticale.

Aucune corrélation du VBCT avec le RL/RI Total 3 Rappels libres n'a été trouvée.

Une corrélation négative significative entre la Durée TMT-A et l'épaisseur corticale a été trouvée, avec un seuil de significativité de 0.001. Le plus gros cluster trouvé a une taille de 303 voxels et se situe dans le cingulum antérieur et région frontale supérieure médiale (figure 51 et tableau 8). Nous avons extrait la valeur moyenne de l'épaisseur corticale dans l'ensemble du cluster (avec la toolbox MarsBaR) (figure 52).

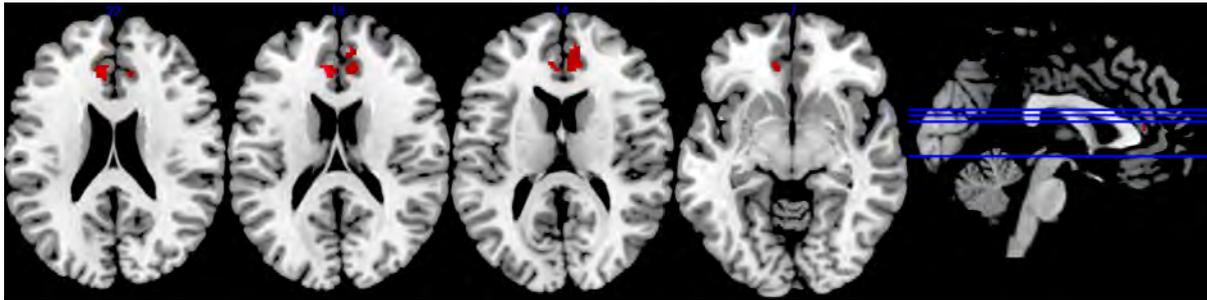


Figure 51 : Coupes axiales de la carte statistique de la corrélation négative de la valeur de l'épaisseur corticale en base voxel en fonction de la durée TMT-A ( $p < .001$  niveau pixel et  $p < .05$  niveau cluster).

Tableau 8 : Données statistiques de la corrélation négative entre l'épaisseur corticale en fonction du score au test TMT-A

Région d'intérêt	Coordonnées MNI			Taille du cluster	Valeur du T	Z score
	x	y	z			
Cingulum antérieur gauche	-8	36	18	303	5,22	4,57
Cingulum antérieur droit	8	50	16		4,64	4,15
Frontal supérieur médial	8	38	12		4,23	3,84

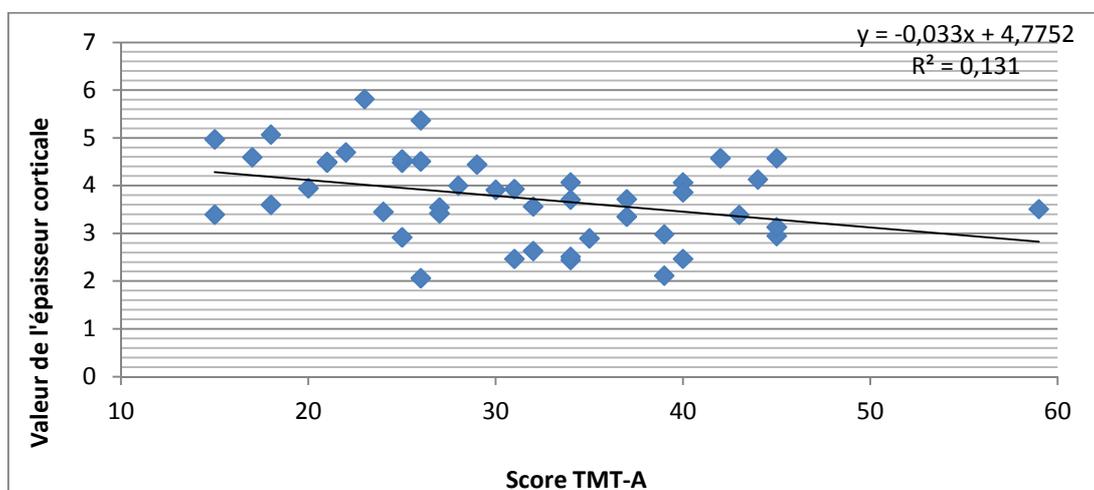


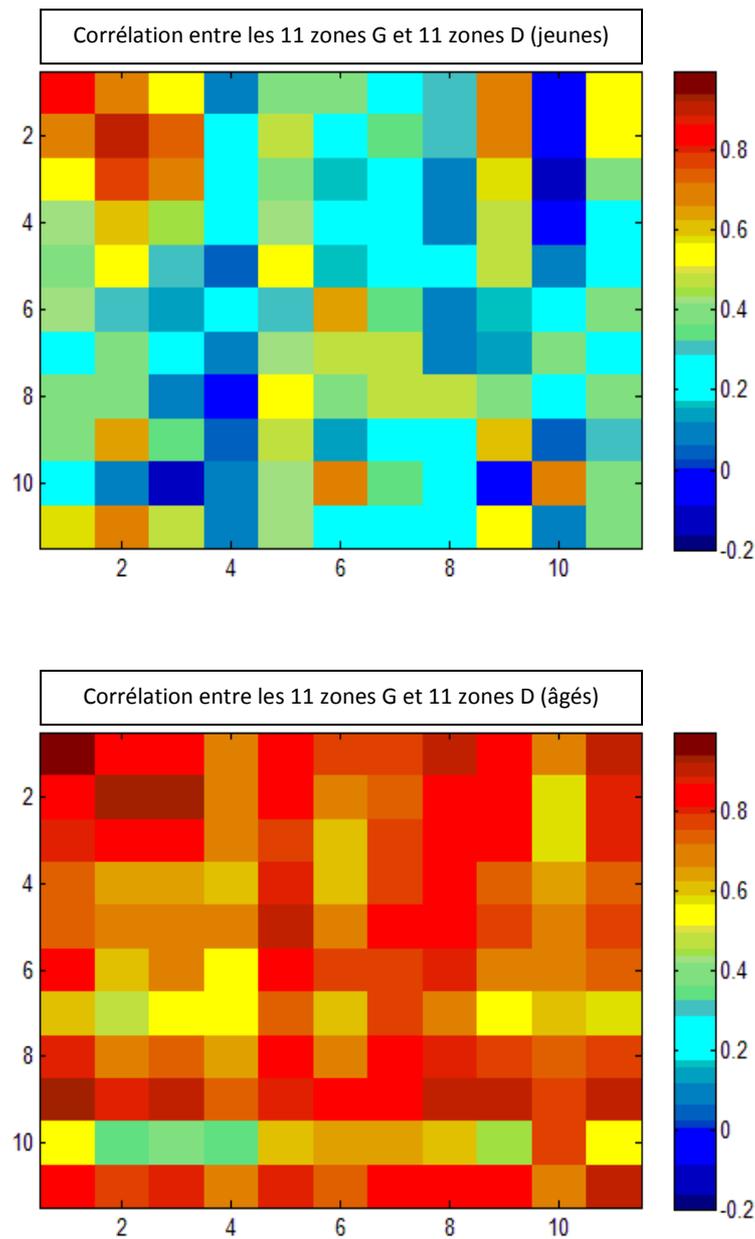
Figure 52 : Evolution de l'épaisseur corticale en fonction du score au test TMT-A pour le cluster situé dans la région cingulum antérieur.

### 2.3.4. *Connectivité de l'épaisseur corticale*

En plus d'étudier la variation d'épaisseur corticale en fonction de l'âge, nous avons voulu analyser les corrélations entre les différentes aires prises deux à deux. En effet, afin d'évaluer la possibilité de prendre comme index de connectivité l'épaisseur corticale, nous avons essayé de répondre à la question suivante : "existe-t-il des régions dont l'épaisseur corticale varie de manière coordonnée en fonction de l'âge ? " Plusieurs études ont montré que l'association des épaisseurs corticales entre aires est susceptible de révéler une information pertinente sur la connectivité structurale (Lerch et al., 2006, Chen et al., 2008, He et al., 2007, Chen et al., 2011, Franc et al., 2011) et plus récemment Segall et collaborateurs (Segall et al., 2012) ont pu établir une correspondance structure-fonction en utilisant l'imagerie du repos et la densité de substance grise.

La corrélation des 22 zones entre elles ne nous donne pas de résultat particulier, puisque toutes les zones vont diminuer de façon significative, donc tout est significatif.

Nous avons voulu regarder la corrélation entre les 11 zones gauches et les 11 zones droites, pour étudier la symétrie. Pour cela, nous avons fait 2 groupes de sujets : un groupe de 17 sujets jeunes (de 20 à 35 ans, moyenne d'âge  $26,41 \pm 4,06$ ) et un groupe de 17 sujets âgés (de 50 à 65 ans, moyenne d'âge  $59,29 \pm 4,10$ ). Les deux matrices de corrélation sont représentées à la figure 53.



**Figure 53 : Matrice de corrélation des variations d'épaisseur corticale entre les 11 zones gauches et 11 zones droites pour un groupe de sujets jeunes (en haut) versus un groupe de sujets âgés (en bas). L'échelle à droite représente la valeur de la corrélation R.**

Ces deux matrices illustrent dans un premier temps, que la corrélation de la variation d'épaisseur entre les aires gauches et les aires droites est plus importante chez les sujets âgés que chez les sujets jeunes (la valeur de la corrélation R étant plus importante chez les sujets âgés). Nous pouvons donc penser à une symétrisation droite gauche globale du cortex chez les sujets âgés.

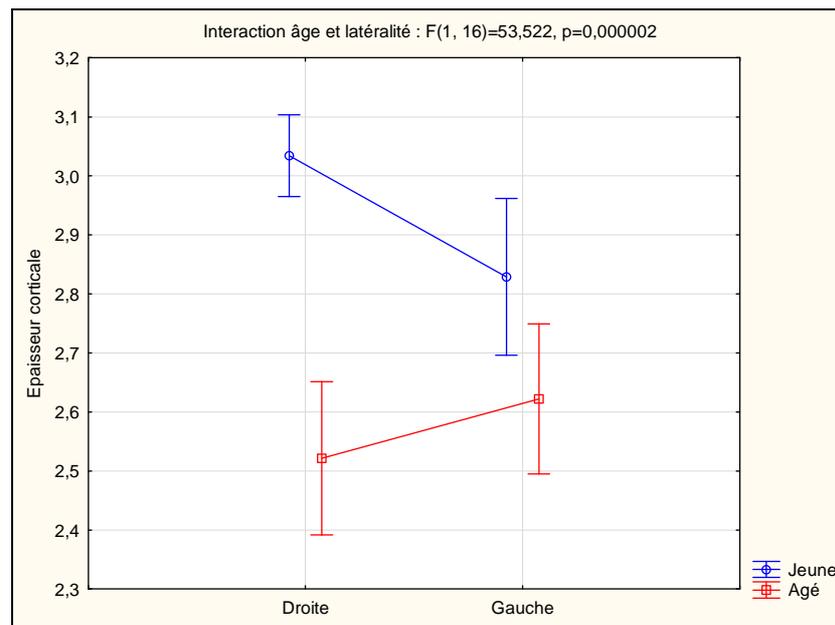
Par la suite, nous nous sommes intéressés plus particulièrement à la corrélation des aires homologues. Le tableau 9 présente la valeur de la corrélation (R) entre les zones droites et les zones

gauches de façon symétrique (c'est la diagonale de la matrice précédente) pour le groupe de sujets jeunes et le groupe de sujets âgés.

**Tableau 9 : Valeur de la corrélation (R) entre les zones symétriques droites et gauches chez le groupe de sujets jeunes et le groupe de sujets âgés.**

	R groupe 'jeune'	R groupe 'âgé'
<b>Sensorimoteur</b>	0.8330	0.9711
<b>Frontal</b>	0.8920	0.9288
<b>Broca</b>	0.6677	0.8244
<b>Auditive</b>	0.2674	0.5952
<b>Temporal mesial</b>	0.5647	0.8888
<b>Parietal</b>	0.6592	0.7578
<b>Temporal Lateral</b>	0.4872	0.7744
<b>Cingulaire Postérieur</b>	0.4765	0.8693
<b>Cingulaire Antérieur</b>	0.6201	0.9224
<b>Occipital</b>	0.7158	0.7934
<b>Insula</b>	0.3657	0.8933

La figure 53 et le tableau 9 précédents semblent mettre en évidence que la corrélation de la variation de l'épaisseur corticale pour les aires symétriques soit plus importante chez les sujets âgés que chez les sujets jeunes. Pour vérifier cela statistiquement, nous avons réalisé un test statistique MANOVA pour étudier l'interaction latéralité / âge sur la variation de l'épaisseur corticale. La figure 54 illustre le résultat obtenu. Il existe une interaction : la différence droite et gauche est différente entre le groupe de sujets jeunes et le groupe de sujets âgés, l'âge a un effet sur la latéralisation.



**Figure 54 : Interaction âge et latéralité sur la variation d'épaisseur corticale.**

Nous avons aussi vérifié s'il existe également un effet de l'âge quelque soit la latéralisation : cet effet existe ( $p=0,000287$  et  $F=21,295$ ). Par contre il n'existe pas d'effet de latéralisation quelque soit l'âge ( $p=0,172607$  et  $F=2,038$ ).

## *2.4. Apport de l'imagerie anatomique à l'étude du vieillissement*

Les résultats obtenus avec l'analyse en voxel à voxel de l'épaisseur corticale (VBCT) se situent dans les mêmes régions que ceux obtenus avec l'analyse de l'atrophie par VBM. En effet nous retrouvons les régions dans l'insula droite et gauche, l'opercule Rolandique droit et gauche, région temporale supérieure droite et gauche, régions frontales droite et gauche et le cingulum antérieur. L'analyse en VBCT et VBM donne donc des résultats très cohérents. Néanmoins, l'analyse en VBCT semble plus sensible (résultats significatifs à un seuil  $p<0,05$  FWE corrigé) aux modifications liées à l'âge que la mesure de densité de gris en VBM (test de significativité  $p<0,001$ ), pour les mêmes résultats obtenus. Nos résultats vont dans le même sens que ceux trouvés par l'équipe de Hutton (Hutton et al., 2009), qui ont comparé VBM et VBCT en fonction de l'âge chez des sujets sains de 22 à 60 ans. Ils trouvent des résultats similaires avec les deux techniques : l'insula droite et gauche, le cingulum, régions temporales, régions préfrontales. Ceci est en accord avec nos résultats ainsi que les régions retrouvées dans la littérature également (Fjell et al., 2009, Salat et al., 2004, Sowell et al., 2003, Tisserand et al., 2002). L'équipe de Hutton montre également une sensibilité plus accrue avec VBCT qu'avec VBM. VBCT mesure sélectivement l'épaisseur corticale, alors que VBM mesure le volume de la matière grise (donc la surface corticale globale avec ces pliages corticaux, et l'épaisseur proprement dite).

L'étude de l'épaisseur corticale, par aires de Brodmann, par 22 zones sélectionnées, ou bien de l'épaisseur corticale globale, montre une diminution globale significative de l'épaisseur du cortex au cours du vieillissement. Néanmoins le gyrus angulaire et le gyrus temporal inférieur semblent être des régions préservées au cours du vieillissement, ce qui va dans le sens que le système attentionnel postérieur (notamment les régions pariétales postérieures) impliqué dans le désengagement d'une localisation serait préservé dans le vieillissement.

De plus, les résultats obtenus, qu'ils soient en base voxel ou par zones montrent des résultats similaires.

Pour les corrélations avec les deux tests neuropsychologiques, RL/RI Total 3 Rappels libres et la Durée TMT-A, aucune corrélation n'a été trouvée pour le test RL/RI, que ce soit avec VBM ou VBCT. La

baisse de performance de ce test ne semble donc pas corrélé avec une diminution de l'épaisseur du cortex. Néanmoins, une corrélation négative significative a été trouvée entre VBCT et la Durée TMT-A, mais pas avec VBM. Ceci souligne de nouveau que VBCT est plus sensible que VBM. Et donc le temps d'exécution de ce test semble corrélé négativement à la valeur de l'épaisseur corticale dans la région du cingulaire antérieure et région frontale supérieure médiale.

Au sujet de la matrice de corrélation des variations d'épaisseur corticale entre les 11 zones gauches et 11 zones droites pour les deux groupes de sujets (jeunes versus âgés) ; ce résultat va dans le sens de la dédifférenciation cérébrale : il existe moins de différences entre les deux hémisphères chez les personnes âgées par rapport aux sujets plus jeunes (modèle HAROLD)(Cabeza, 2002). C'est pour cela que les mêmes zones droites/gauches sont d'avantage corrélées chez le groupe de sujets âgés par rapport au groupe de sujets jeunes.

## *Chapitre 3. Imagerie fonctionnelle*

Nous avons acquis pour chaque sujet 3 séquences d'imagerie d'IRMf de type BOLD : une séquence d'activation motrice, une séquence d'activation attentionnelle, et une séquence de repos.

Pour ces séquences d'imagerie, le sujet est équipé (lors de son installation dans l'imageur) de lunettes-écran reliées à un ordinateur à l'extérieur de la salle, d'un casque audio lui permettant d'écouter les consignes (ou de la musique lors des acquisitions anatomiques), et d'un boîtier réponse munie de deux boutons pour la tâche d'activation attentionnelle. L'ordinateur auquel le volontaire est relié est également connecté via un trigger (mis en place au sein de notre unité) à la machine IRM pour permettre la transmission des informations entre la console IRM et l'ordinateur. Sur cet ordinateur est lancé le logiciel Presentation de Neurobehavioral System (version 14.4.) ; logiciel de présentation de stimuli. Le script écrit dans ce logiciel permet la synchronisation des consignes avec l'acquisition des séquences par l'IRM (signal d'acquisition des séquences reçu grâce au trigger) et enregistrement des temps de réaction et réponses du sujet. Pour chaque acquisition fonctionnelle (motrice, attentionnelle ou de repos), un script spécifique a été créé.

### *3.1. Paramètres d'acquisition*

Les séquences mises en œuvre sont de type écho de gradient (afin d'obtenir une pondération en T2\*) plus sensibles aux phénomènes de susceptibilité magnétique : il s'agit de séquence EPI qui permettent de couvrir tout le cerveau avec une bonne résolution temporelle et en réduisant le risque d'artéfacts de mouvement.

Les 3 séquences réalisées disposent chacune des mêmes paramètres d'acquisition.

Les paramètres d'acquisition sont les suivants :

- nombre de coupes : 31
- technique : FFE (écho de gradient)
- mode d'imagerie : EPI
- shot mode : single-shot
- résolution en mm : 2.40 / 2.40 / 4.00
- FOV en mm : FH=230, AP=230, RL=124
- durée du TR en ms = 2500
- durée du TE en ms = 35

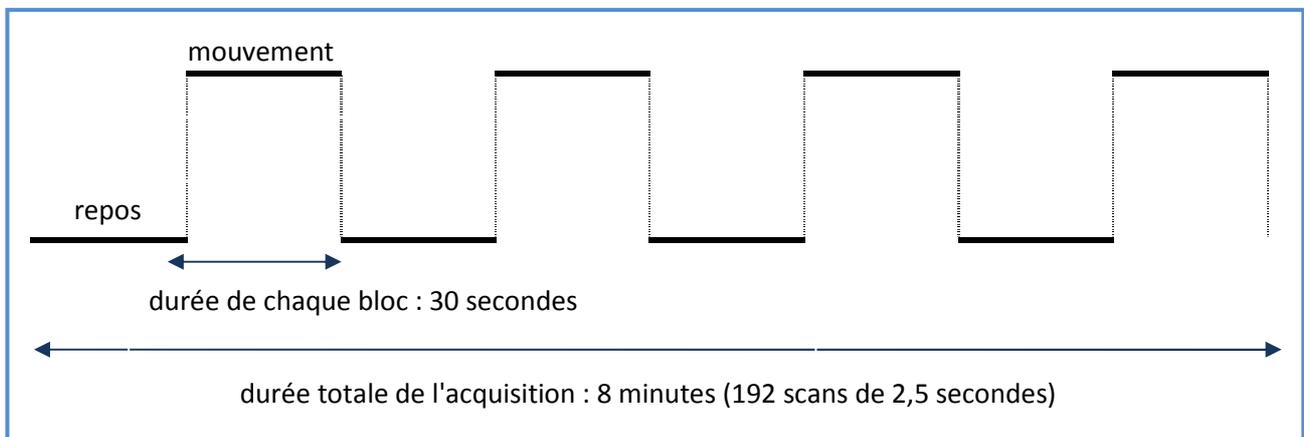
- nombre de scans : 192
- durée totale d'acquisition : 08'10"

## 3.2. *Paradigmes expérimentaux*

Nous décrivons ici les paradigmes expérimentaux mis en œuvre pour l'acquisition des trois séquences d'imagerie fonctionnelle.

### 3.2.1. *Imagerie fonctionnelle d'activation motrice*

Le paradigme expérimental comporte une alternance de périodes de repos et de périodes d'activation durant laquelle le sujet réalise une tâche motrice. La tâche motrice consiste en un mouvement des doigts de la main droite (mouvement de préhension intercalé avec des mouvements de pince avec tous les doigts, en un sens puis dans l'autre). Les sujets sont invités à ne bouger que leur main droite et à garder le reste de leur corps le plus immobile possible. Cette session se déroule selon un schéma dit "bloqué" ou s'alternent des périodes de repos (le sujet ne doit absolument pas bouger, la main droite en repos sur le torse) et des périodes de mouvement effectif. Chaque période dure 12 scans (chaque scan dure 2,5 secondes), et est répétée 8 fois, pour une durée totale d'acquisition de 8 minutes (voir figure 55).



**Figure 55 : illustration du paradigme expérimental ; tâche motrice en mode bloqué.**

Le script de l'expérience a été réalisé pour que le volontaire sache quand effectuer la tâche, il pouvait lire sur un écran tous les 12 scans la consigne "go" suivie d'une croix de fixation verte, durée durant laquelle il devait bouger la main comme convenu, et ensuite la consigne "stop" suivie d'une croix de fixation rouge, durée pendant laquelle il ne devait absolument pas bouger (figure 56).

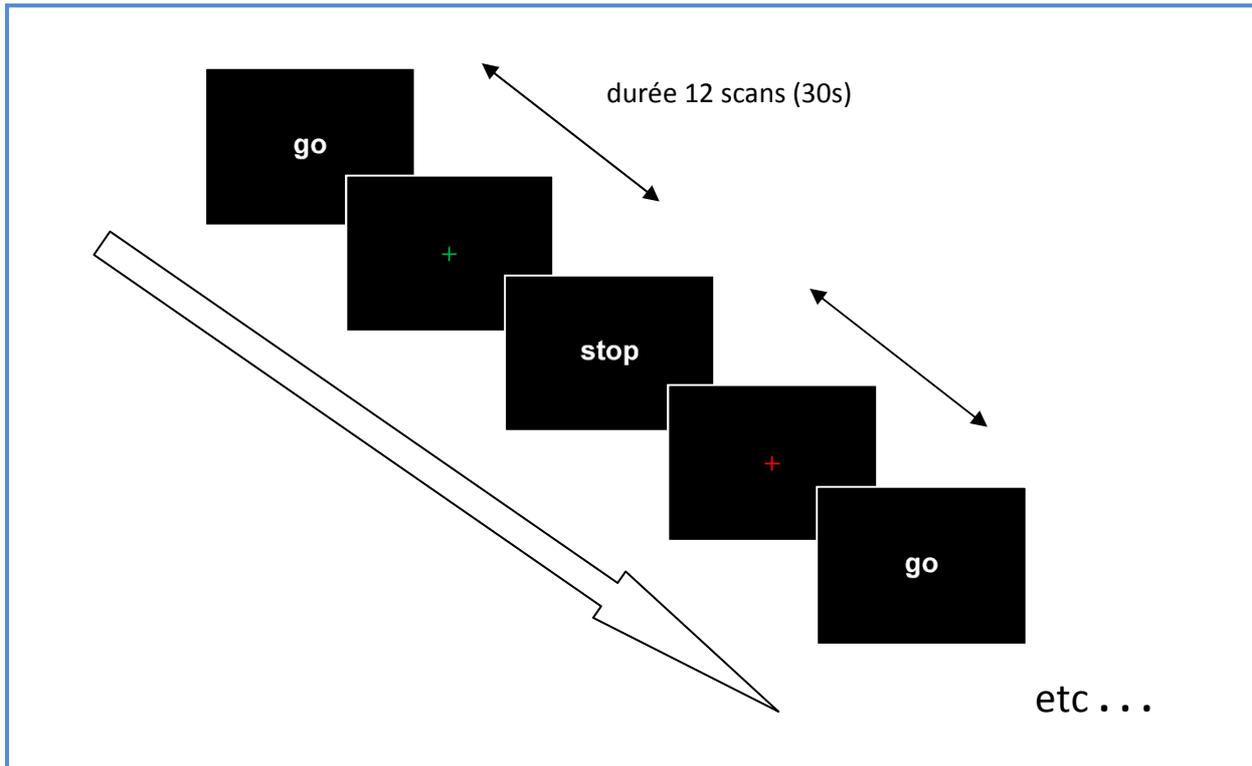


Figure 56 : procédure de présentation des consignes pour la tâche d'activation motrice.

### 3.2.2. *Imagerie fonctionnelle d'activation attentionnelle*

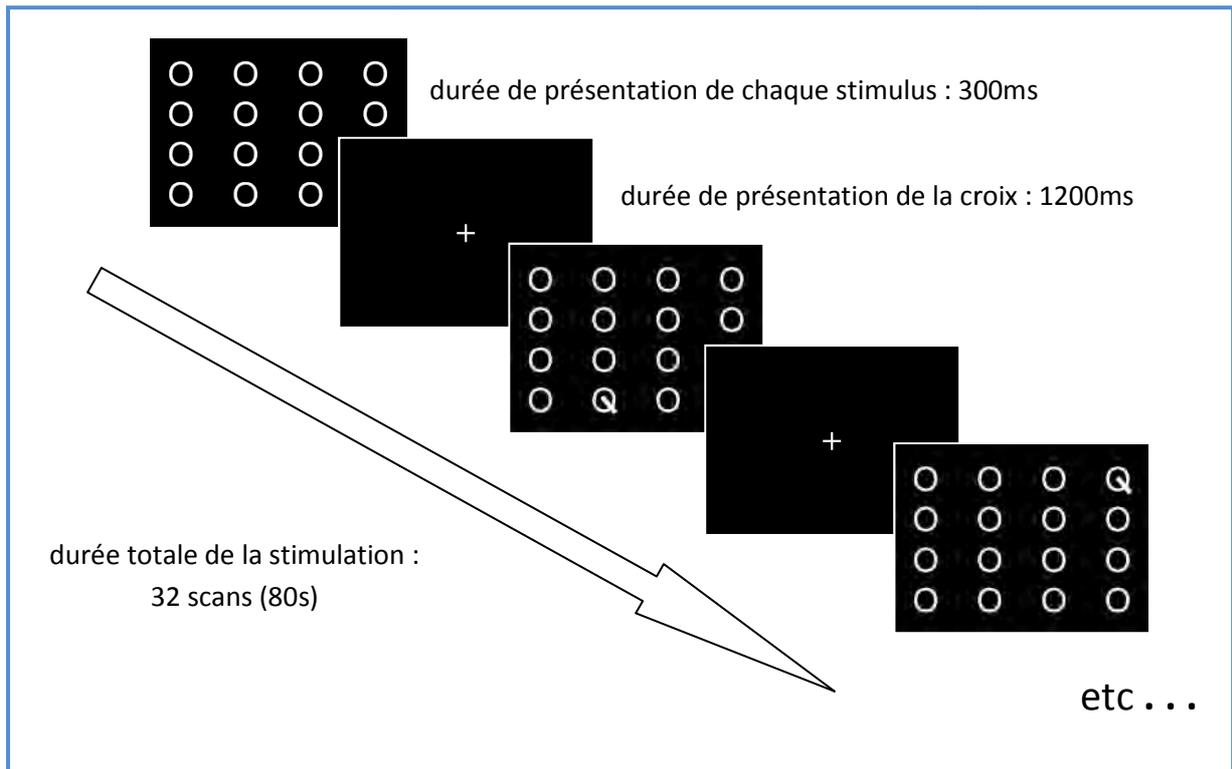
Le paradigme expérimental comporte une alternance de périodes de repos et de périodes d'activation attentionnelle avec détection de cible. Le sujet a dans sa main droite le boîtier réponse muni de deux boutons. Nous avons réalisé deux exercices d'activation attentionnelle : un exercice de type "pop-out" et un exercice attentionnel.

Le paradigme expérimental est le suivant :

- 32 scans de stimulation de "pop-out" ;
- 16 scans de repos (croix de fixation) ;
- 32 scans de stimulation de "pop-out" ;
- 16 scans de repos (croix de fixation) ;
- 32 scans de stimulation "d'attention" ;
- 16 scans de repos (croix de fixation) ;
- 32 scans de stimulation "d'attention" ;
- 16 scans de repos (croix de fixation).

Pour un total de 192 scans.

L'exercice de "pop-out" est réalisé par une succession d'images soumises au volontaire. Une série de lettres "O" sont inscrites sur la diapositive, et de temps en temps, parmi elles, une lettre "Q". La consigne étant pour le sujet, qu'il doit répondre le plus rapidement possible en appuyant sur le boîtier réponse à gauche si il n'y a que des lettres "O" et à droite si il y a une lettre "Q" parmi les lettres "O" (figure 57).

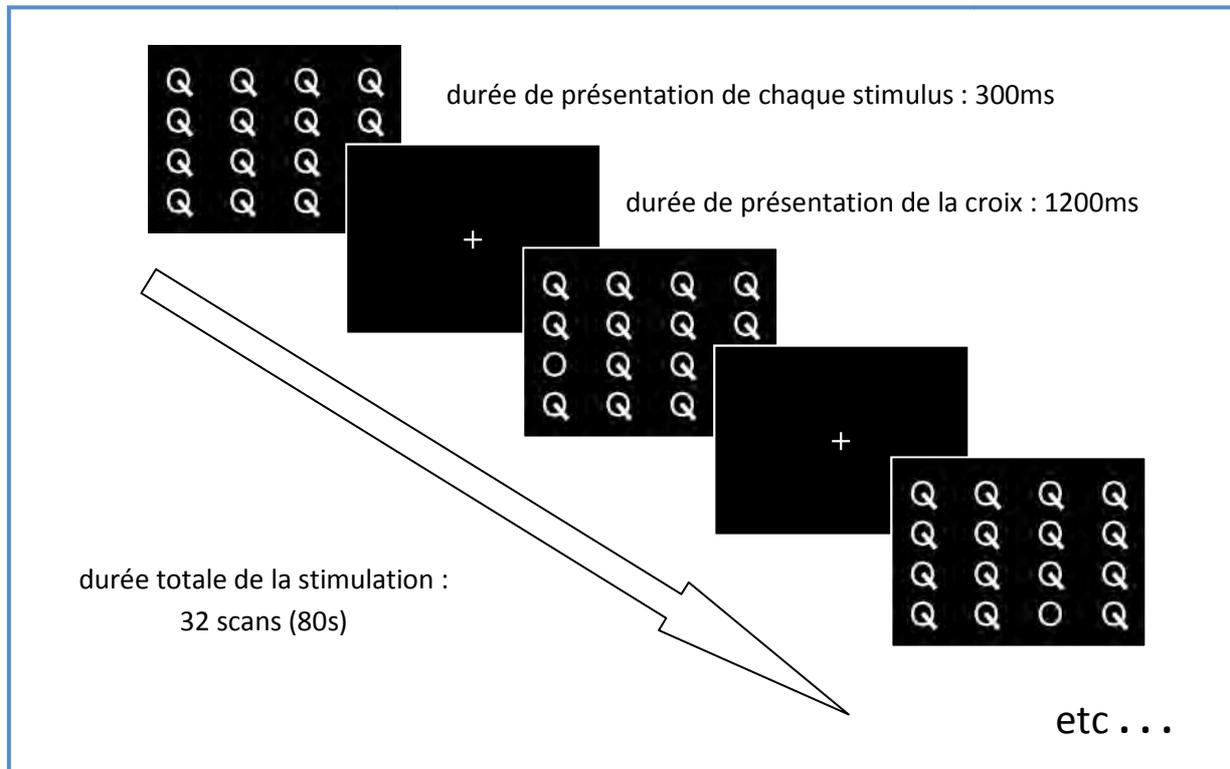


**Figure 57 : procédure de présentation de la stimulation de "pop-out".**

L'effet visuel "pop-out" est un traitement de l'information visuelle sans effort, en parallèle sur l'ensemble du champ visuel. Lors de la recherche visuelle, la cible est détectée rapidement indépendamment du nombre de distracteurs (Treisman and Gormican, 1988).

La tâche attentionnelle est réalisée par une succession d'images soumises au volontaire. L'inverse de la tâche précédente est présenté. C'est-à-dire, que cette fois, c'est une série de lettre "Q" qui sont présentées, et parmi elles, de temps en temps, une lettre "O" est présente (figure 58). La consigne est la même, quand une lettre différente des autres apparait, alors il faut appuyer sur le bouton droit, et quand toutes les lettres sont identiques, sur le bouton gauche. Cette tâche est une tâche attentionnelle que nous allons comparer à la tâche du "pop-out", puisque cette fois, le sujet doit

chercher la lettre différente, et elle ne lui apparait pas de façon évidente. Le traitement de l'information est différent, le réseau de l'attention est mis en jeu.



**Figure 58 : procédure de présentation de la stimulation attentionnelle.**

Pour ces deux stimulations ("pop-out" et "attention"), les réponses du sujet et la durée du temps de réaction pour chaque action est enregistrée.

La tâche de repos entre chaque condition dure 40 secondes.

Alors que dans la première situation (figure 57) la cible (la lettre "Q") est repérée automatiquement, la détection de la cible (la lettre "O") dans la deuxième situation (figure 58) nécessite une recherche visuelle active faisant appel à des processus attentionnels volontaires.

Ce modèle s'intéresse donc plus particulièrement à la distinction entre processus automatiques et processus volontaires de l'attention sélective, et introduit la notion d'effort pour la sélection des informations. Les stimuli sont sélectionnés par des processus automatiques, inconscients, mais aussi par des processus volontaires, conscients. Ces deux types de processus peuvent être mis en évidence dans cette tâche de recherche visuelle. Dans la condition "pop out", la cible se distingue facilement des distracteurs environnants, d'où une détection automatique, rapide. En revanche, lorsque la cible se distingue difficilement des distracteurs environnants condition "attention", il est alors nécessaire

de procéder à une recherche active, volontaire, de la cible, ce qui nécessite plus de temps. Ces deux types de processus attentionnels semblent sous-tendus par des structures anatomiques différentes, à savoir que les processus automatiques dépendraient plutôt du cortex pariétal alors que les processus volontaires dépendraient plutôt du cortex préfrontal. Il faut toutefois noter que l'idée d'une dichotomie dans l'attention sélective n'induit pas l'existence de deux processus absolument distincts. Différents travaux ont en effet montré qu'il existait une continuité entre ces deux processus (Coquery, 1994), certains étant initialement volontaires, et requérant donc un effort attentionnel, pouvant devenir des processus automatiques (via le phénomène d'habituation).

Cette séquence va permettre d'exploiter des données comportementales : en effet il est demandé au sujet de répondre à un exercice lors de la tâche attentionnelle, présence ou non d'un stimulus. Nous avons donc étudié les réponses données par le sujet et les temps de réaction obtenus lors de cette tâche.

### *3.2.3. Imagerie fonctionnelle au repos*

Durant cette acquisition d'une durée également de 192 scans (à savoir 8 minutes), il est demandé au sujet d'être le plus "au repos" possible. Un écran noir est présenté sur l'écran, et tous les sons sont coupés. Le sujet est en état de "resting state".

## *3.3. Analyse des données comportementales acquises lors de l'IRMf*

Lors de la tâche attentionnelle, le sujet effectue deux exercices : un exercice de "pop-out" et un exercice "d'attention". Alors que dans la première situation la cible est repérée automatiquement, la détection de la cible dans la deuxième situation nécessite une recherche visuelle active faisant appel à des processus attentionnels volontaires. Nous allons dans un premier temps nous assurer du bon fonctionnement de notre tâche attentionnelle, par l'analyse du nombre de bonnes réponses ainsi que des temps de réaction mis pour donner la réponse dans les deux conditions. Dans un deuxième temps, nous analyserons les bonnes réponses ainsi que les temps de réaction en fonction de l'âge.

### 3.3.1. Analyse quantitative et qualitative de la tâche attentionnelle

Pour savoir si la tâche a fonctionné nous analysons :

- le nombre de bonnes réponses données (hit) ; il doit être supérieur lors de la condition de "pop-out" à celui obtenu lors de la condition "attention" ;
- le temps de réaction (TR) ; il doit être supérieur lors de la condition "attention" que lors de la condition de "pop-out".

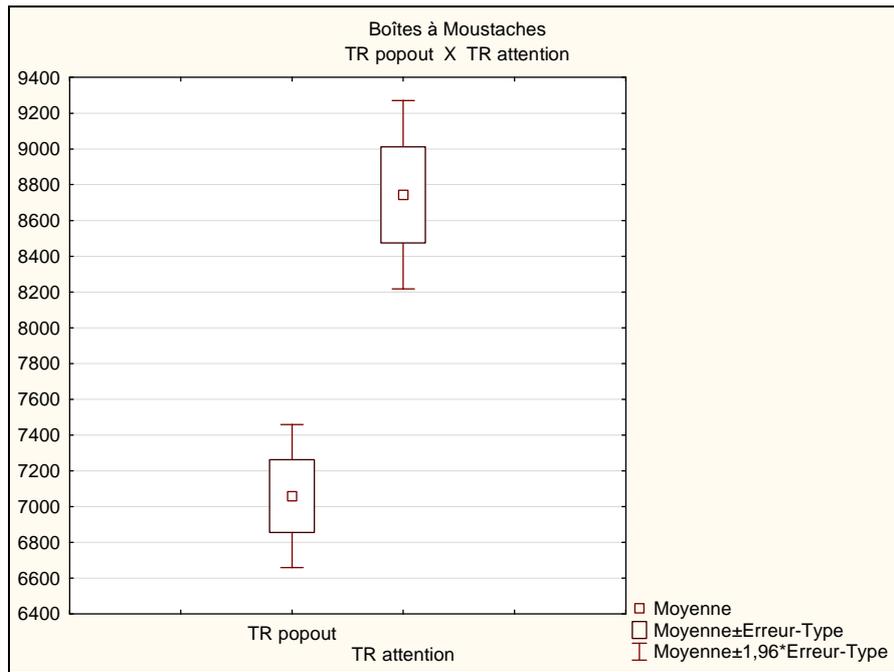
Dans un premier temps nous avons analysé les données comportementales pour chaque sujet pour vérifier que l'exercice est correctement effectué. En effet si celui-ci n'est pas réalisé correctement, on s'attend à avoir un nombre de bonnes réponses pour la condition de "attention" égal à la moitié des stimuli (i.e. le sujet aura répondu au hasard), et un temps de réaction inférieur dans la condition "attention" (i.e. le sujet répond plus rapidement car au hasard).

Pour les 46 participants, 4 sujets ont mal effectué la tâche et ont répondu au hasard pour la condition "attention". Nous avons exclu ces 4 sujets de l'étude pour la tâche attentionnelle (le tableau 10 présente les données comportementales de ces sujets).

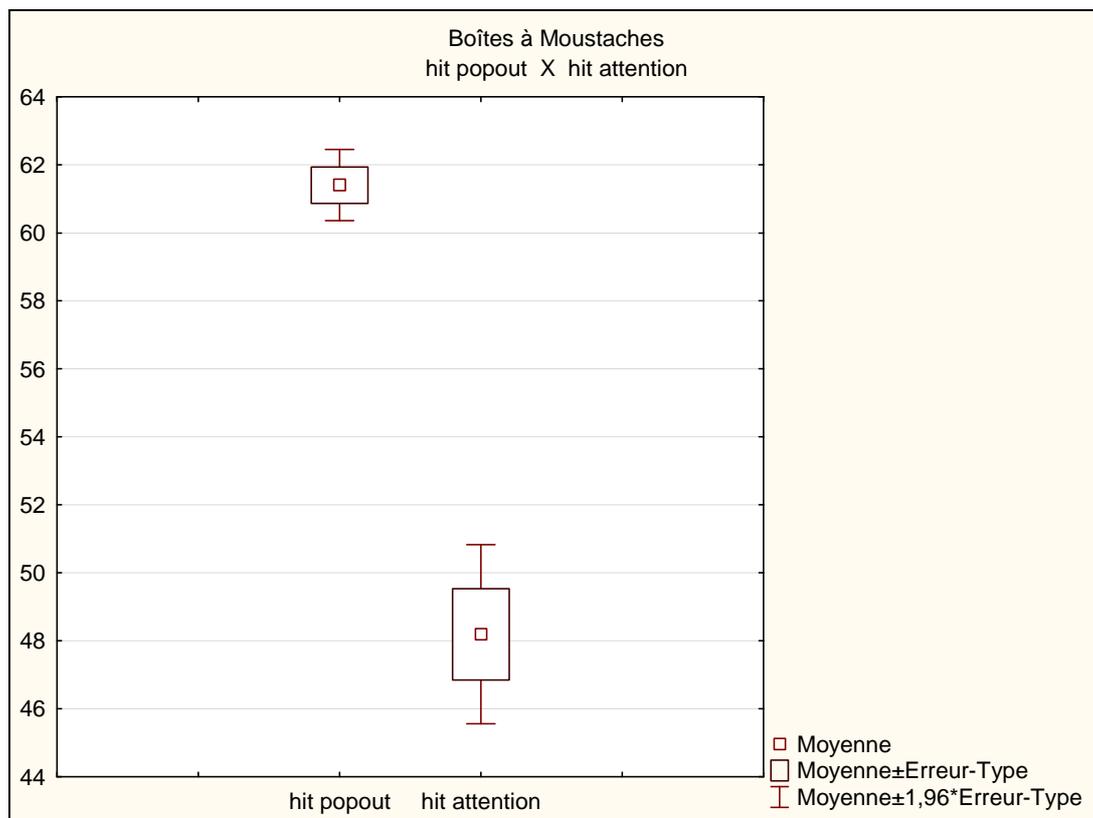
**Tableau 10 : Données des sujets exclu de l'étude de la tâche attentionnelle. TR pour temps de réaction et hit pour nombre de bonnes réponses. 63 stimuli sont présentés à chaque condition.**

âge du sujet	TR pop-out	TR attention	delta TR (attention - popout)	nombre de hit pop-out	nombre de hit attention	delta hit (attention-popout)
59	5171,850	4704,370	-467,479	40	26	-14
61	6460,446	5972,741	-487,704	47	30	-17
52	9940,857	9273,482	-667,374	56	29	-27
65	6172,642	6105,656	-66,986	56	32	-24

Pour les 42 sujets restant, nous avons vérifié le bon déroulement de la tâche. Nous avons effectué un test t pour des échantillons appariés pour les temps de réactions (figure 59) et le nombre de bonnes réponses obtenues (figure 60). Il existe une différence significative pour les TR entre la condition "pop-out" et la condition "attention", et il existe une différence significative entre le nombre de bonne réponse pour les deux conditions. La tâche s'est donc bien déroulée.



**Figure 59 : Différence des temps de réaction (TR) pour les bonnes réponses pour la condition "pop-out" à gauche et la condition "attention" à droite. Les TR sont exprimés en  $10^{-4}$  s ( $p < 0,000000$ ).**



**Figure 60 : Différence entre le nombre de bonnes réponses ("hit") pour la condition "pop-out" à gauche et la condition "attention" à droite, sur un total de stimuli de 63 ( $p < 0,000000$ ).**

### 3.3.2. *Corrélation entre les données issues de la tâche attentionnelle et l'âge*

Nous avons effectué une corrélation non-paramétrique (corrélation rangs de Spearman) entre l'âge et le TR de la condition "pop-out", l'âge et le TR de la condition "attention", l'âge et le delta TR (= différence entre le TR de la condition "attention" et le TR de la condition "pop-out"), l'âge et le nombre de bonnes réponse de la condition "pop-out", l'âge et le nombre de bonnes réponse de la condition "attention", l'âge et le delta du nombre de bonnes réponses (= différence entre le nombre de bonnes réponses de la condition "attention" et le nombre de bonnes réponses de la condition "pop-out"). Le tableau 11 résume les résultats.

**Tableau 11 : Résultats des corrélation de Spearman**

Couples de variables	N actifs	R de Spearman	t(N-2)	valeur de p
âge & TR pop-out	42	0,151020	0,96622	0,339742
âge & TR attention	42	0,348919	2,35475	0,023530
âge & delta TR	42	0,345756	2,33049	0,024909
âge & hit pop-out	42	-0,053140	-0,33656	0,738208
âge & hit attention	42	-0,521006	-3,86049	0,000404
âge & delta hit	42	-0,633491	-5,17809	0,000007

En effet, il existe une corrélation positive significative entre la différence du temps de réaction entre la condition "pop-out" et "attention" et l'âge, mais pas de corrélation entre le temps de réaction pour la condition "pop-out" et l'âge, donc on s'attend bien à une corrélation significative positive du même ordre entre le temps de réaction pour la condition "attention" et l'âge, c'est bien le cas.

Il n'existe pas de corrélation entre le nombre de bonnes réponses à la condition "pop-out" et l'âge. Mais il existe une corrélation négative significative entre le nombre de bonnes réponses obtenues avec la condition "attention" et l'âge. Et donc, également, une corrélation négative significative entre la différence de bonne réponse entre la condition "attention" et la condition "pop-out".

Les figures 61 et 62 présentent les graphes des corrélations calculées pour les temps de réaction et pour les bonnes réponses obtenues.

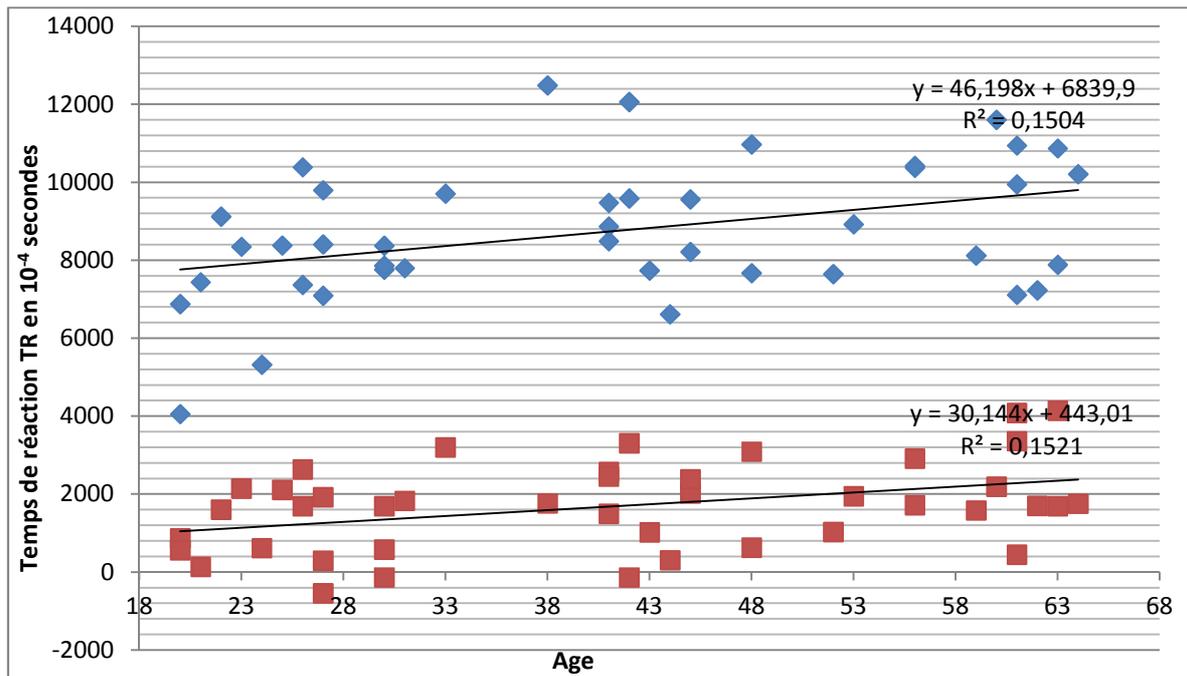


Figure 61 : Corrélations obtenues avec les temps de réaction de la tâche attentionnelle sur les 42 sujets avec l'âge. Corrélation de Spearman. En bleu la corrélation du TR de la condition "attention" et en rouge la corrélation du delta TR (= différence entre le TR de la condition "attention" et le TR de la condition "pop-out").

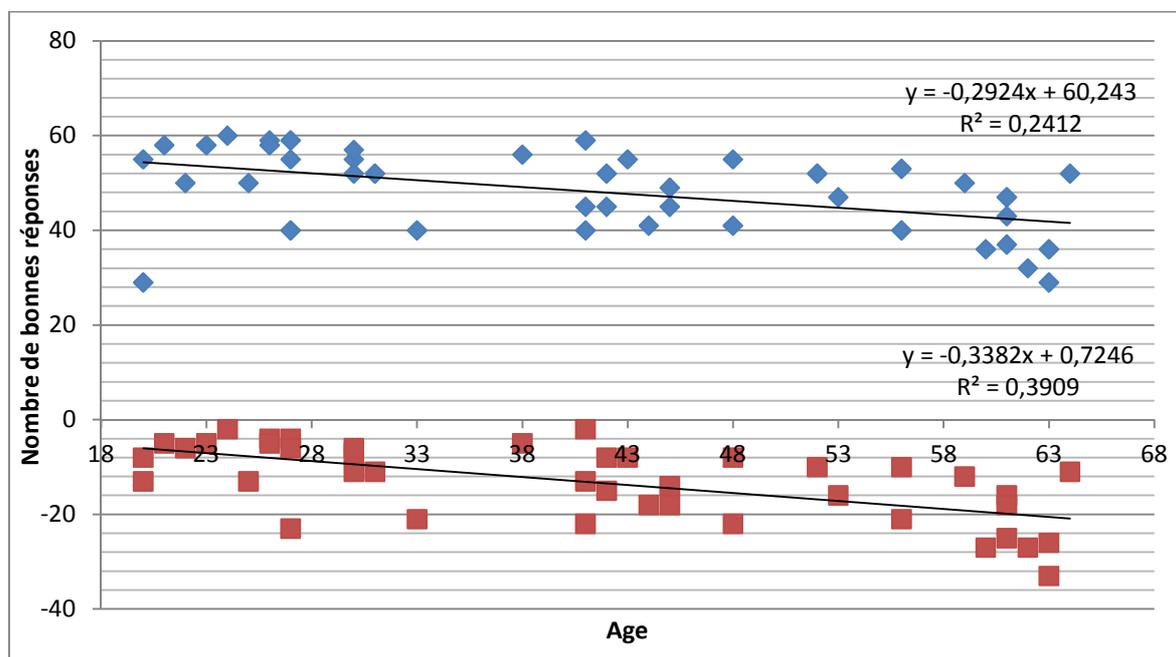


Figure 62 : Corrélations obtenues avec les bonnes réponses obtenues de la tâche attentionnelle sur les 42 sujets avec l'âge. Corrélation de Spearman. En bleu la corrélation du nombre de bonnes réponses obtenues pour la condition "attention" et en rouge la corrélation du delta du nombre de bonnes réponses (= différence entre le nombre de bonnes réponses de la condition "attention" et le nombre de bonnes réponses de la condition "pop-out").

### 3.3.3. *Discussion et conclusion*

Notre tâche a été exécutée correctement par 42 des 46 sujets. Quatre sujets ont répondu au hasard pour la condition "attention", nous les avons donc exclus pour cette tâche.

Les corrélations trouvées (une corrélation positive significative entre la différence du temps de réaction entre la condition "pop-out" et "attention" et l'âge, mais pas de corrélation entre le temps de réaction pour la condition "pop-out" et l'âge (les sujets répondent tous à la même vitesse), et une corrélation significative positive du même ordre de grandeur entre le temps de réaction pour la condition "attention" et l'âge) nous permettent donc de dire qu'au fur et à mesure du vieillissement, le temps de réaction semble plus lent.

De plus, il n'existe pas de corrélation entre le nombre de bonnes réponses à la condition "pop-out" et l'âge. Ceci est cohérent avec le principe même de pop-out, puisque la majorité de nos sujets sont au plafond ou presque. Néanmoins la corrélation négative significative entre le nombre de bonne réponse obtenues avec la condition "attention" et l'âge (et donc également la corrélation négative significative entre la différence de bonne réponse entre la condition "attention" et la condition "pop-out"), nous permet donc de dire qu'en fonction de l'âge, le nombre d'erreur est plus important pour une tâche attentionnelle. Ceci est en accord avec la littérature (Salthouse, 1996).

## 3.4. *Analyse des données d'imagerie fonctionnelle*

Pour chaque séquence d'imagerie fonctionnelle, nous avons étudié les activations fonctionnelles à l'aide du logiciel SPM8 implémenté sous Matlab, selon nos paradigmes expérimentaux. Nous avons donc étudié la tâche motrice et la tâche attentionnelle.

Dans un premier temps nous avons effectué un pré-traitement des images : correction géométrique des mouvements, normalisation des images sur un template en coordonnées MNI, et lissage à 6.

Pour chaque sujet nous avons regardé les aires activées lors de la tâche. Nous avons étudié l'activation globale avec l'ensemble de nos sujets, ce qui nous permet de voir les régions activées lors de la tâche et de vérifier le bon fonctionnement de celle-ci.

Ensuite nous avons réalisé une corrélation de cette activité avec l'âge.

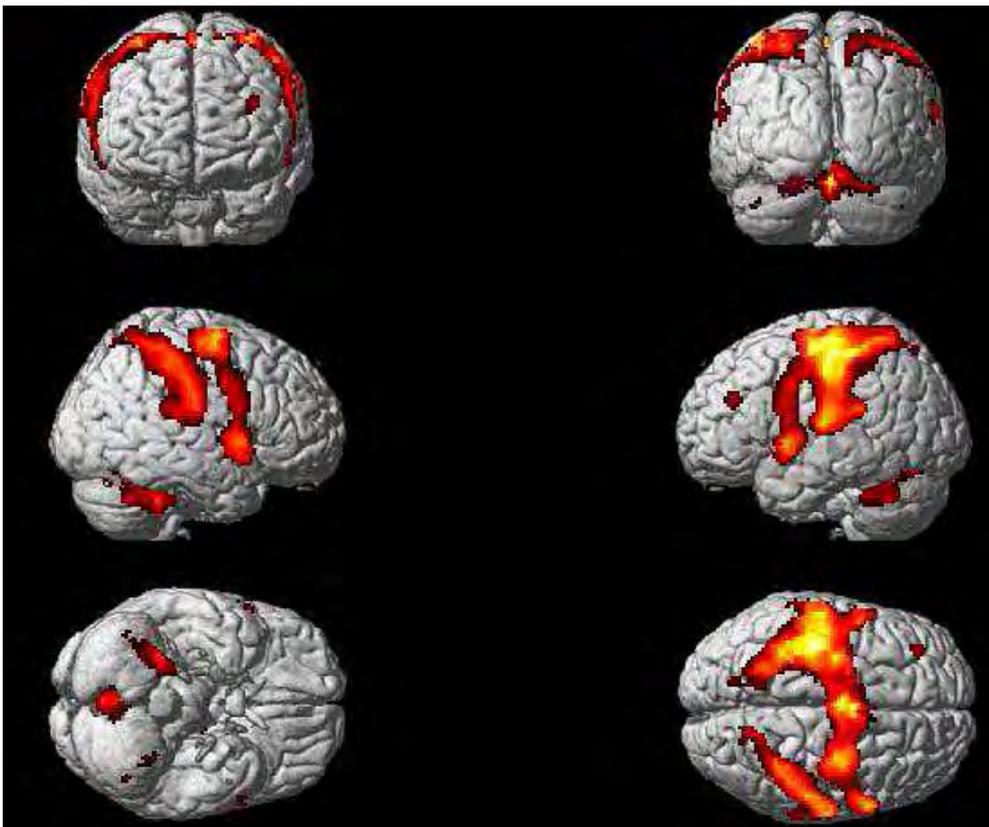
L'étude de la connectivité fonctionnelle pour les trois séquences acquises fait l'objet d'une partie à part entière et sera vue en chapitre 4.

### 3.4.1. *Tâche motrice*

Lors de cette tâche il est demandé au sujet de bouger sa main droite au signal donné selon une manière précise (voir plus haut). Nous avons étudié dans un premier temps l'activation globale qu'a provoqué ce mouvement (contraste mouvement - moteur), puis la corrélation de ce contraste avec l'âge.

#### 3.4.1.1. *Effet principal de la tâche motrice*

La figure 63 présente les activations globales obtenues lors de cette tâche avec un test de significativité  $p < .05$  avec correction FWE et une taille minimum des clusters à 20 voxels. Le tableau 12 résume les résultats statistiques de cette activation.



**Figure 63 : Carte statistique obtenue pour l'activation motrice ( $p < .05$  correction FWE).**

**Tableau 12 : Données statistiques de la carte d'activation globale pour le contraste mouvement-repos**

Région d'intérêt	Coordonnées MNI			Taille du cluster	Valeur du T	Z score
	x	y	z			
Cervelet droit	20	-52	28	5550	22.73	Inf
	16	-66	-26		17.20	Inf
	4	-66	-20		17.05	Inf
Pré et post central gauche	-40	-24	62	13780	21.11	Inf
	-32	-10	64		18.53	Inf
	-46	-26	54		17.26	Inf
Gyrus supramarginal droit et pariétal inférieur et supérieur droit	62	-18	20	3046	10.52	7.40
	54	-28	44		10.46	7.37
	36	-46	58		10.00	7.19
Frontal médian	-36	36	28	88	7.49	5.98
Pariétal supérieur gauche	-14	-74	58	28	6.11	5.17
	-14	-64	54		5.69	4.90

Les résultats de l'effet principal montrent des activations principalement localisées dans la région S1/M1 controlatérale au mouvement, dans le cervelet ipsilatéral au mouvement, dans les régions prémotrices et pariétales bilatéralement. En résumé, un réseau moteur semble émerger, nous pouvons conclure que notre tâche a bien fonctionné chez nos sujets et en étudiant maintenant la corrélation à l'âge.

### 3.4.1.2. *Tâche motrice et corrélation à l'âge*

Les résultats ont montré une corrélation positive significative entre activation cérébrale et âge avec un seuil de significativité de  $p < .001$  et une taille de clusters minimum à 100 voxels. La taille maximum du cluster a été définie à partir des résultats SPM8 afin que la corrélation soit significative au niveau du cluster à  $p < .05$ . La figure 64 illustre les activations trouvées et le tableau 13 donne les résultats statistiques.

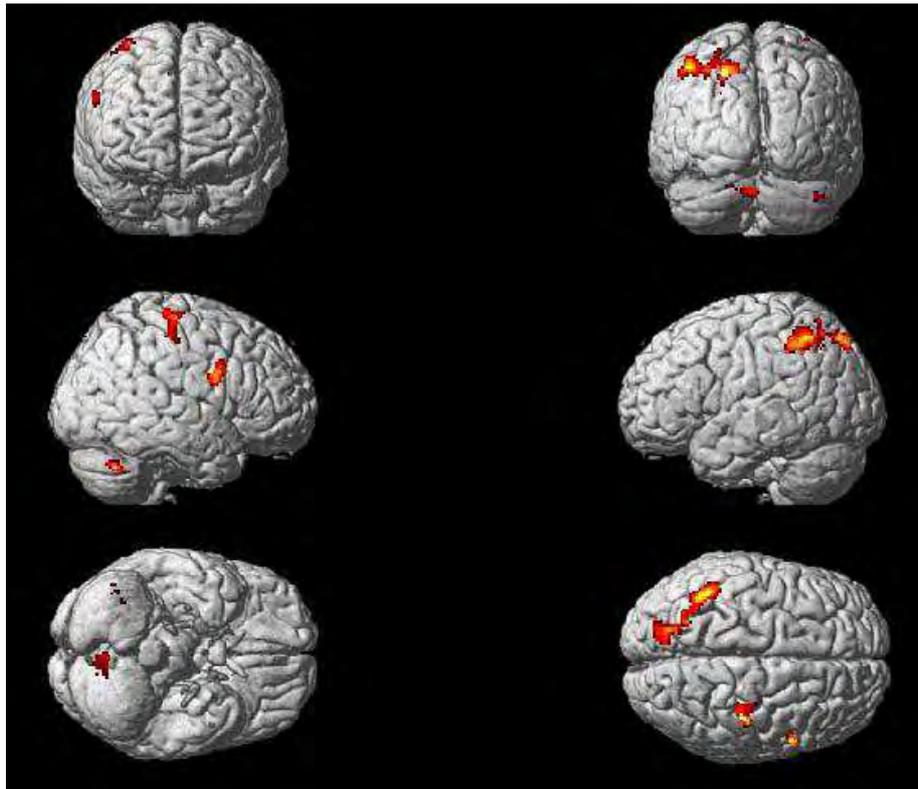


Figure 64 : Carte statistique obtenue pour la corrélation de la tâche motrice avec l'âge ( $p < .001$  niveau du pixel et  $p < .05$  au niveau du cluster).

Tableau 13 : Données statistiques de la carte de corrélation de la tâche motrice avec l'âge

Région d'intérêt	Coordonnées MNI			Taille du cluster	Valeur du T	Z score
	x	y	z			
Précentral droit (BA6), frontal inférieur droit (BA44)	52	6	26	121	5,11	4,49
Pariétal supérieur et inférieur gauche	-18	-76	50	589	4,32	3,92
	-40	-54	52		4,32	3,92
	-48	-44	48		3,90	3,59
Cervelet gauche	-20	-66	-30	185	4,31	3,91
	-2	-68	-34		3,71	3,43
	-30	-64	-36		3,36	3,15
Pré et post central droit	36	-26	66	133	4,25	3,86
	42	-24	60		3,96	3,63
	40	-26	52		3,73	3,45
Cervelet droit	32	-58	-38	117	4,10	3,75
	42	-62	-36		3,78	3,50

Les résultats montrent principalement des corrélations localisées au niveau du pariétal gauche et dans des zones à droite symétriques des régions motrices habituellement impliquées lors du mouvement de la main droite. Il semblerait donc, que plus l'âge augmente, plus il y a une augmentation de activité de la région symétrique à la région motrice impliquée.

Aucune corrélation négative significative entre activation motrice et âge n'a été trouvée.

### 3.4.2. *Tâche attentionnelle*

Nous présentons dans un premier temps l'effet principal (contraste entre la condition "attention" et la condition "pop-out"), puis la corrélation de ce contraste avec l'âge.

#### 3.4.2.1. *Effet principal de l'épreuve d'attention*

La figure 65 présente les activations globales obtenues lors de cette tâche avec un test de significativité  $p < .05$  avec correction FWE et une taille minimum des clusters à 20 voxels. Le tableau 14 résume les résultats statistiques de cette activation.

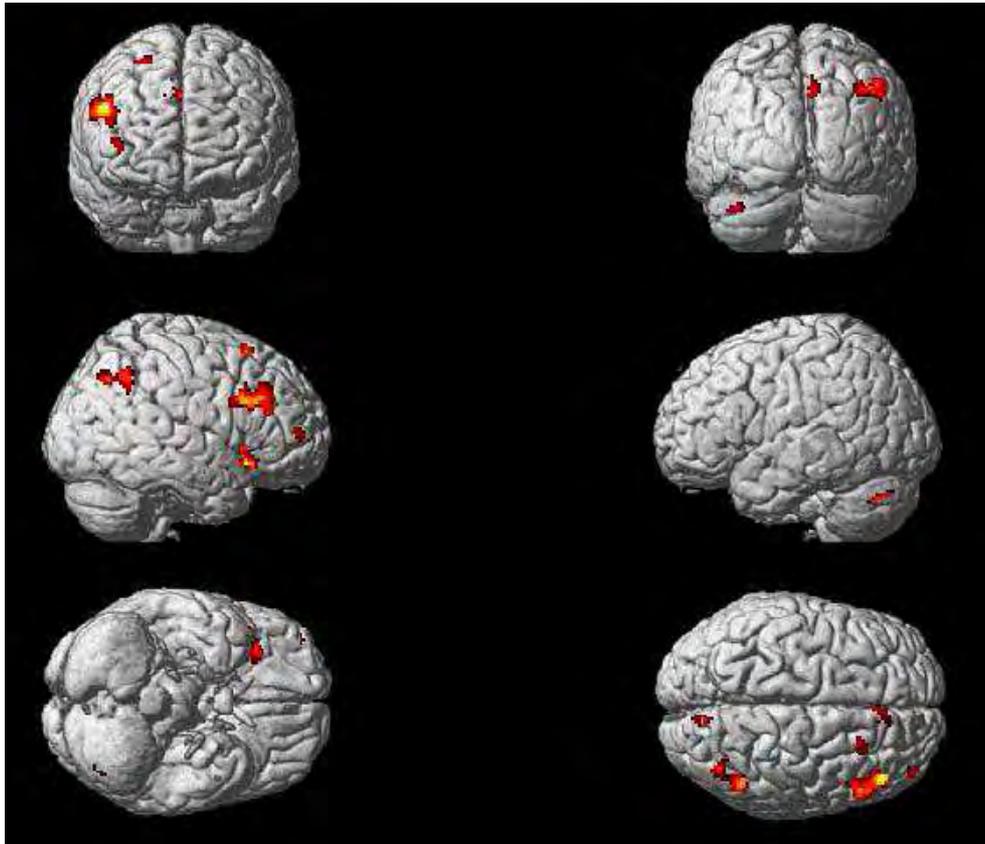


Figure 65 : Carte statistique obtenue pour l'activation attentionnelle ( $p < .05$  et correction FWE).

**Tableau 14 : Données statistiques de la carte d'activation pour le contraste attention-popout**

Région d'intérêt	Coordonnées MNI			Taille du cluster	Valeur du T	Z score
	x	y	z			
Frontal inférieur et médial droit	48	30	30	367	7,92	6,11
	54	24	28		7,70	6,00
	46	34	22		7,01	5,63
Frontal inférieur droit	32	24	-8	188	7,66	5,98
	48	20	-12		6,38	5,27
Pariétal inférieur droit et gyrus angulaire droit	48	-54	44	180	7,49	5,88
	40	-68	40		6,67	5,43
Cervelet gauche	-38	-74	-32	36	7,29	5,78
	-42	-64	-36		6,29	5,22
	-34	-66	-34		5,99	5,03
Cingulum médial droit	8	30	36	121	7,23	5,75
	10	24	30		5,83	4,93
Frontal supérieur droit	22	20	60	36	6,80	5,51
Frontal médial droit	40	54	6	30	6,65	5,42
Précunéus droit	6	-80	38	46	6,27	5,20

Les résultats de l'effet principal montrent des activations principalement localisées dans les régions frontales inférieure supérieure et médiane droite, région pariétale inférieure droite et le gyrus angulaire droit, le cingulum médial droit, le précunéus droit et le cervelet à gauche.

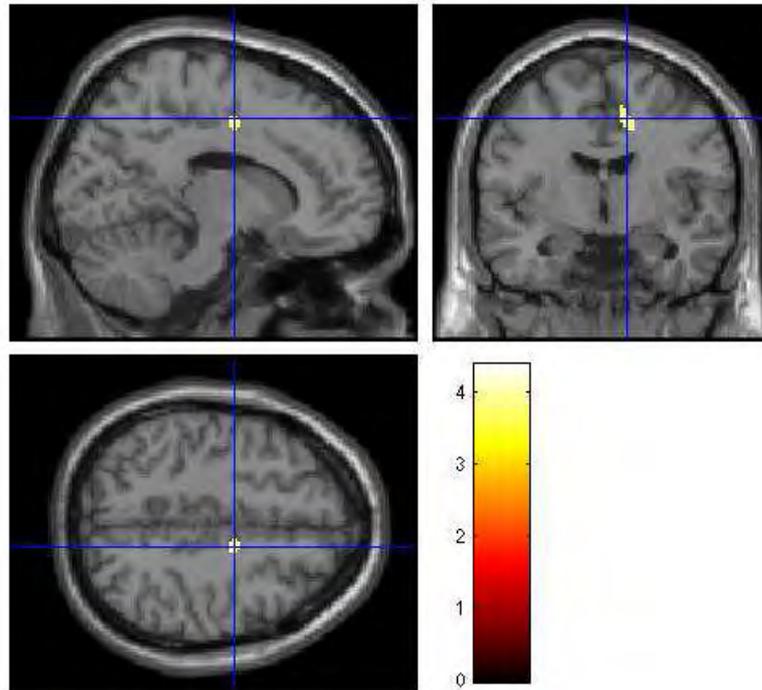
Un réseau attentionnel semble émerger (Siéroff and Piquard, 2004), nous pouvons en conclure que notre tâche a bien fonctionné chez nos sujets et nous pouvons étudier maintenant la corrélation à l'âge (les 4 sujets qui n'ont pas exécuté correctement la tâche ont été exclus au préalable).

### 3.4.2.2. *Tâche attentionnelle et corrélation à l'âge*

Nous avons étudié la corrélation de l'activation cérébrale lors de la tâche attentionnelle avec l'âge. Une corrélation positive et une corrélation négative ont été trouvées.

- Corrélations positives

La figure 66 illustre les activations trouvées et le tableau 15 donne les résultats statistiques de la corrélation positive de la tâche attentionnelle avec l'âge, avec un seuil de significativité à 0,001.



**Figure 66 : Carte statistique de la corrélation positive de la tâche attentionnelle avec l'âge ( $p < .001$  au niveau du pixel et  $p < .05$  au niveau du cluster).**

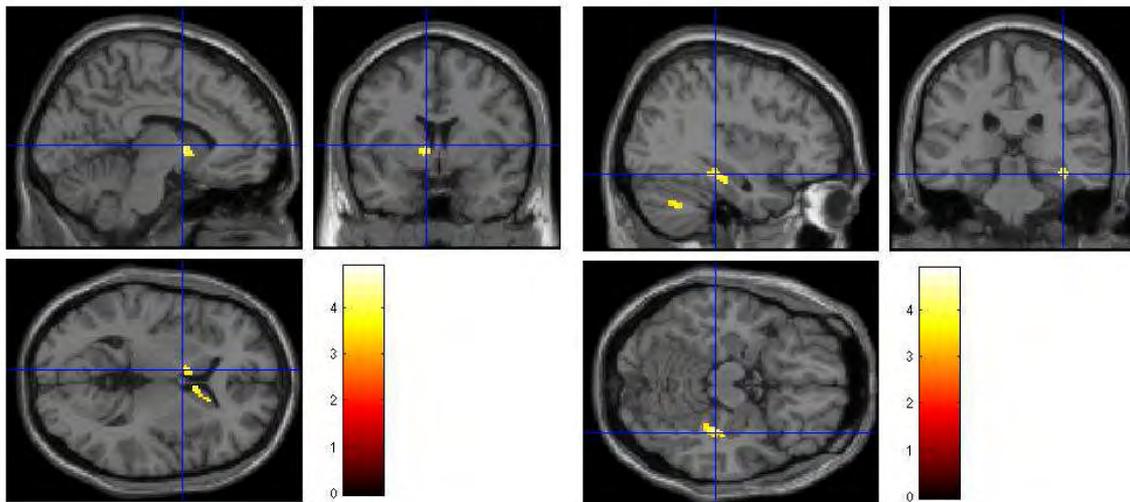
**Tableau 15 : Données statistiques de la corrélation positive de la tâche attentionnelle avec l'âge.**

Région d'intérêt	Coordonnées MNI			Taille du cluster	Valeur du T	Z score
	x	y	z			
Cingulum médial droit	12	-6	48	45	4,37	3,92

Les résultats montrent principalement des corrélations localisées au niveau du cingulum médial droit.

- Corrélations négatives

La figure 67 présente la corrélation négative avec l'âge avec un seuil de significativité à 0,001. Le tableau 16 résume les résultats statistiques de cette corrélation.



**Figure 67 : Cartes de la corrélation négative de la tâche attentionnelle avec l'âge ( $p < .001$  au niveau du pixel et  $p < .05$  au niveau du cluster).**

**Tableau 16 : Données statistiques de la corrélation négative de la tâche attentionnelle avec l'âge.**

Région d'intérêt	Coordonnées MNI			Taille du cluster	Valeur du T	Z score
	x	y	z			
Cervelet droit	32	-60	-38	64	4,89	4,29
Noyau caudé droit et Putamen droit	8	14	6	68	4,73	4,18
	14	22	6		3,84	3,52
Noyau caudé droit et Putamen gauche	-8	6	0	69	4,48	4,00
	-2	16	-8		4,02	3,66
Noyau fusiforme et hippocampe droit	36	-30	-16	64	4,38	3,93
	38	-22	-20		3,96	3,60

Les résultats montrent principalement des corrélations localisées au niveau du cervelet droit, du noyau caudé fusiforme et hippocampe droit, du putamen droit et gauche.

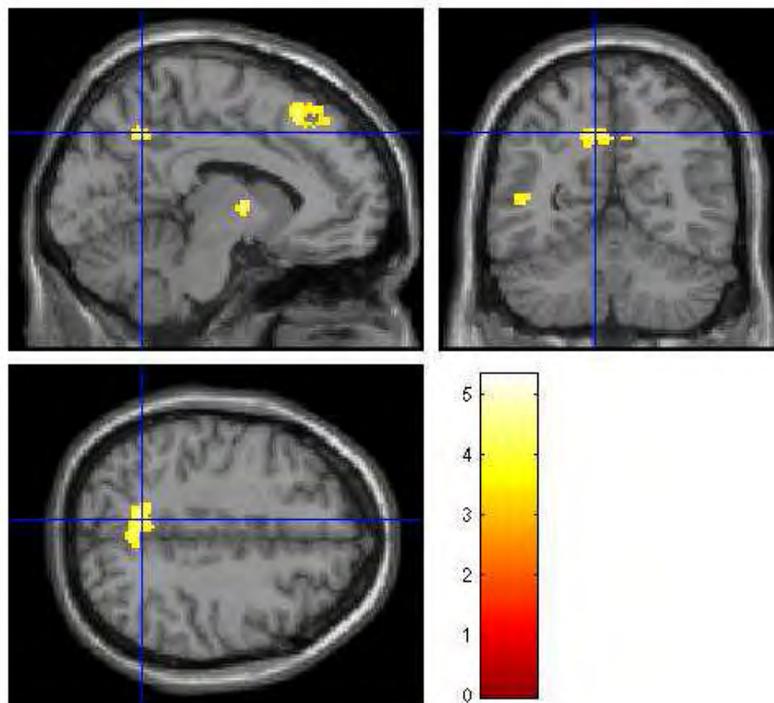
Pour étudier en profondeur les corrélations qui peuvent exister, nous avons extrait du réseau attentionnel (découvert lors de l'activation globale) les 8 clusters activés. Au sein de ces 8 clusters nous avons cherché les corrélations positive et négative à l'âge. Aucune corrélation n'a été trouvée.

Pour cette tâche attentionnelle, nous avons donc trouvé une corrélation positive avec l'âge dans le cingulum médian droit. Cette région est impliquée dans le réseau attentionnel, il semblerait que son implication soit renforcée au cours de l'âge.

Nous avons trouvé une corrélation négative au niveau du cervelet droit, du noyau caudé fusiforme et hippocampe droit, du putamen droit et gauche. Ces régions ne sont pas impliquées dans le réseau attentionnel mais pour la plupart sont impliquées dans le réseau sensori-moteur.

### 3.4.2.3. *Tâche attentionnelle et corrélation avec les données comportementales*

En plus de la corrélation à l'âge, nous avons étudié la corrélation de l'activation lors de la tâche attentionnelle avec les données comportementales acquises durant cette tâche. Nous avons cherché une corrélation entre les activations et le delta du temps de réaction (= différence entre le TR de la condition "attention" et le TR de la condition "pop-out"). Nous avons trouvé une corrélation positive. La figure 68 présente cette corrélation avec un seuil de significativité à 0,001. Le tableau 17 en résume les résultats statistiques.



**Figure 68 :** Carte de la corrélation positive de la tâche attentionnelle avec le delta TR (= différence entre le TR de la condition "attention" et le TR de la condition "pop-out") ( $p < .001$  au niveau du pixel et  $p < .05$  au niveau du cluster).

**Tableau 17 : Données statistiques de la corrélation positive de la tâche attentionnelle avec le delta TR.**

Région d'intérêt	Coordonnées MNI			Taille du cluster	Valeur du T	Z score
	x	y	z			
Thalamus et noyau caudé gauche	-10	-2	2	57	5,34	4,60
Temporal supérieur et médial droit	56	-2	-10	95	4,91	4,30
	60	-12	-14		4,45	3,98
Précentral droit, frontal supérieur et médial droit	38	-6	50	108	4,76	4,20
	32	-4	66		3,67	3,39
	34	-10	56		3,55	3,29
Précentral gauche, frontal médial gauche	-36	10	58	69	4,73	4,18
	-42	4	52		3,83	3,51
Thalamus droit et gauche	0	-22	16	114	4,69	4,15
	4	-24	8		4,66	4,13
Pariétal inférieur gauche, post et précentral gauche	-50	-44	56	57	4,67	4,14
	-40	-36	58		3,51	3,25
Précunéus droit et gauche, cingulum médial et postérieur droit et gauche	-10	-58	42	263	4,67	4,14
	-2	-60	42		4,37	3,92
	-2	-50	38		4,35	3,90
Frontal supérieur gauche	-8	26	52	106	4,64	4,12
	-8	36	56		3,84	3,52
	-6	42	50		3,78	3,47
Pré et post central droit	50	-16	50	45	4,50	4,01
Temporal médial gauche	-58	-66	18	158	4,49	4,01
	-48	-58	8		4,30	3,86
	-48	-48	4		3,83	3,51
Cingulum médial droit	10	-22	36	64	4,48	4,00
	8	-30	38		4,21	3,80
Frontal inférieur et médial droit	30	24	32	42	4,27	3,85

Les résultats montrent principalement des corrélations localisées au niveau du précunéus droit et gauche, cingulum médial et postérieur droit et gauche, du temporal supérieur médial droit et gauche, du thalamus droit et gauche, du précentral droit, du frontal supérieur droit et gauche.

La région frontale inférieure et médiane droite et le cingulum médian droit et frontal supérieur et médial droit et précunéus droit sont des régions qui font partie du réseau attentionnel, et qui ont une corrélation positive en fonction du delta TR. Il semblerait donc que plus la différence entre le temps de réaction (= différence entre le TR de la condition "attention" et le TR de la condition "pop-out") augmente, plus ces régions sont activées.

### 3.4.3. Conclusion

Les résultats obtenus en étudiant l'effet principal pour les deux tâches d'activation, semblent bien révéler un réseau moteur pour la tâche motrice et un réseau attentionnel ou appelé aussi de

mémoire de travail pour la tâche attentionnelle. Nos deux tâches ont donc été correctement réalisées.

De plus, les résultats de la corrélation positive entre l'âge et la tâche motrice montrent principalement des corrélations localisées au niveau du pariétal gauche et dans une zone à droite symétrique de la région motrice impliquée lors du mouvement de la main droite. Il semblerait donc, que plus l'âge augmente, plus il y a une augmentation de l'activation de la région symétrique de la région motrice impliquée. Cela va dans le sens d'un processus compensatoire et d'une symétrisation de l'activation au cours de l'âge (Cabeza, 2002). Aucune corrélation négative significative entre activation motrice et âge n'a été trouvée.

En ce qui concerne la tâche attentionnelle, il semblerait que le réseau soit renforcé au cours du vieillissement au niveau du cingulum médian droit. Néanmoins, après vérification en étudiant uniquement le réseau attentionnel, aucune corrélation n'est trouvée en fonction de l'âge. Le réseau serait donc préservé et ne subirait pas de modification.

Il semblerait également que plus la différence entre le temps de réaction (= différence entre le TR de la condition "attention" et le TR de la condition "pop-out") augmente, plus les régions frontale inférieure et médiane droite, cingulum médian droit frontal supérieur et médial droit et précunéus droit (régions qui font partie du réseau attentionnel) sont activées. Le delta TR ayant lui même une corrélation positive avec l'âge.

En conclusion, les deux tâches d'activation ont correctement fonctionné. Les corrélations de la tâche attentionnelle avec l'âge n'ont rien donné de significatif présent dans le réseau attentionnel, ce réseau est donc préservé. Pour la tâche motrice, il semblerait qu'au cours de l'âge il y ait une symétrisation de l'activation.



## *Chapitre 4. Etude de la connectivité fonctionnelle*

Nous avons étudié la connectivité fonctionnelle dans les 3 situations d'acquisition : pendant l'exécution de la tâche motrice, pendant l'exécution de la tâche attentionnelle et lorsque le sujet est en état de repos. Les paradigmes expérimentaux ont été décrits dans le chapitre précédent.

Pour les trois analyses, nous allons décrire dans ce chapitre les approches méthodologiques qui ont été adoptées et les résultats obtenus.

### *4.1. Choix général des méthodes d'analyses*

Pour révéler les réseaux cérébraux, deux grandes classes de méthodes existent :

- La première consiste à rechercher des corrélations ou des cohérences entre une région du cerveau (région germe) et le reste du cerveau. On part donc d'une idée préconçue du type de réseau qu'on cherche à mettre en évidence, ces méthodes sont aussi appelées « model-driven ». Ces méthodes ont été les premières à être appliquées (Cole et al., 2010). Elles présentent cependant les inconvénients de dépendre du choix du pixel (ou du signal) représentatif de l'aire germe et pose le problème du filtrage des bruits physiologiques (battements cardiaques et mouvements respiratoires) ou de mouvement du sujet afin d'écartier les corrélations ou cohérences artéfactuelles qu'ils peuvent induire.
- L'autre classe de méthode est guidée par les données (« data-driven ») et consiste à rechercher, sans modèle préétabli, les aires qui se regroupent en réseau en fonction de la similitude de leurs signaux. La méthode la plus représentative de cette classe est l'Analyse en Composantes Indépendantes. Cette méthode présente l'avantage d'une exploration systématique de l'ensemble du cerveau. Cependant, il faut fixer le nombre de composantes à calculer et surtout interpréter a posteriori les cartes obtenues pour identifier celles qui correspondent à des réseaux pertinents et celles qui correspondent à du bruit ou des réseaux non pertinents ou non identifiables.

Lors des deux tâches d'activation nous avons pu utiliser une méthode « model-driven » plutôt qu'une méthode de type « data-driven » car l'activité du réseau est contrainte par la tâche et donc il y a peu d'effet de bruit physiologique. De plus, pour les deux tâches d'activation, utiliser une technique

d'analyse en composantes indépendantes nous permettrait surtout de mettre en évidence en priorité les réseaux mis en jeu dans l'exécution de la tâche, ce que nous avons déjà analysé dans la partie précédente. Nous ne voulons pas nous focaliser sur le réseau mis en jeu durant la tâche, mais sur la globalité du réseau qui peut être lié à l'âge indépendamment de l'allure des signaux.

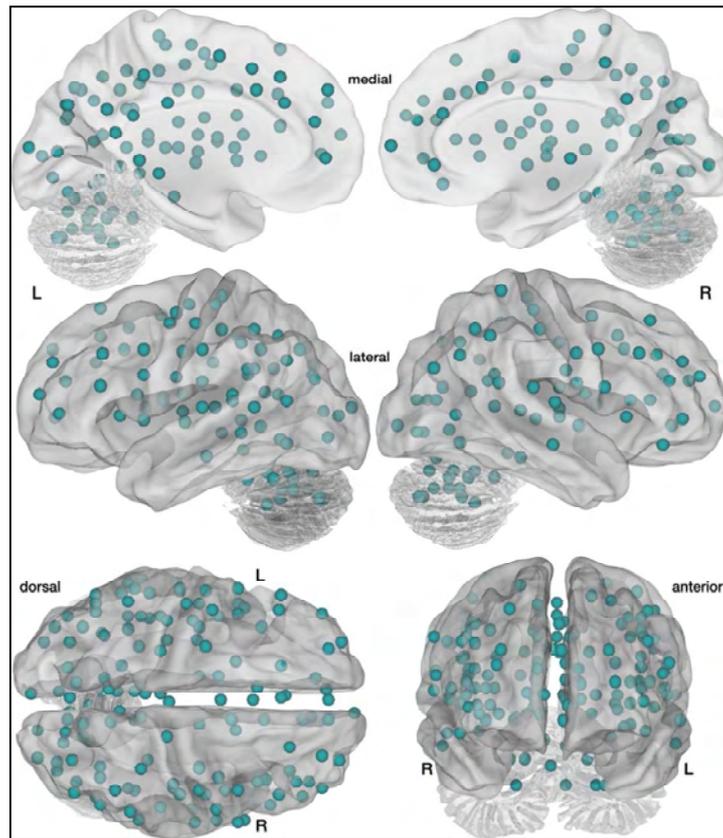
Pour l'analyse de la connectivité au repos nous avons opté pour une analyse en composantes indépendantes pour s'affranchir des bruits physiologiques, et rechercher le réseau dans sa globalité.

## 4.2. *Connectivité fonctionnelle lors de la tâche motrice*

Lors de cette tâche motrice, il est demandé au sujet de bouger la main droite au signal donné (voir chapitre 3 partie 3.2.1). Une succession de séquences de mouvement et de repos est réalisée durant la totalité de l'acquisition de 192 scans qui dure 8 minutes. L'acquisition est réalisée avec une résolution de  $2 \times 2 \times 2 \text{ mm}^3$ .

### 4.2.1. *Approche méthodologique*

Pour étudier la connectivité fonctionnelle sur l'ensemble du cortex, sans à priori, nous avons utilisé une parcellisation du cerveau en 160 aires tirée du travail de Dosenbach et collègues (Dosenbach et al., 2010). Cette équipe avait pour but l'étude de la maturation du cerveau humain entre 7 et 30 ans grâce à l'IRM fonctionnelle en état de repos. Pour cela ils ont divisé le cerveau en 160 aires pour couvrir la plupart des fonctions cognitives et motrices après avoir étudié une série de méta-analyses d'études d'activation cérébrales en IRM fonctionnelle. Les aires définies recouvrent le plus largement possible le cortex et le cervelet. Les 160 régions définies se trouvent dans les réseaux du « default-mode », du fronto-parietal, de l'occipital, du sensori-moteur, du cingulo-operculaire, et du cervelet. Ces aires sont espacées d'au moins 10 mm et ont une résolution de  $4 \times 4 \times 4 \text{ mm}^3$ . Ces 160 aires sont représentées à la figure 69. La description détaillée de ces aires (localisation MNI et appartenance au réseau) se trouve en annexe 2. Pour une raison de clarté dans le manuscrit nous nommerons les aires de Dosenbach par la lettre 'D' avant chaque numéro, par analogie avec la nomenclature des aires de Brodmann ('BA' suivie du numéro).



**Figure 69 : Répartitions des 160 aires. D'après (Dosenbach et al., 2010).**

Nous avons étudié les connexions entre ces 160 aires, c'est-à-dire la corrélation des signaux entre ces aires prises deux à deux. Comme il n'y a pas de sens dans ces connexions, il y a 12720 connexions possibles à tester. L'intégralité du signal (phase de repos et phases d'activation) durant toute l'acquisition est utilisée.

Dans un premier temps, les signaux sont filtrés pour éliminer les dérives basses fréquences du signal. Les signaux de période supérieure à 128 secondes sont supprimés (nous avons effectué la même méthode de filtrage que celle faite lors de l'analyse d'IRMf précédente avec le logiciel SPM8).

Puis, pour chaque sujet, les corrélations entre toutes les aires sont calculées. Chaque corrélation entre deux aires représente la force de connexion entre elles : c'est la mesure de la connectivité fonctionnelle. On obtient donc une matrice de connectivité pour chaque sujet, matrice de 160 par 160, symétrique.

Enfin, la corrélation de ces degrés de connectivité avec l'âge est réalisée puis seuillée à un seuil de significativité que l'on a choisi à  $p < .0001$  pour les corrélations positives et un seuil à  $p < .01$  pour les corrélations négatives, celles-ci étant moins nombreuses.

Etant donné que l'on a effectué un nombre important de tests statistiques, se pose le problème des comparaisons multiples. Pour s'en affranchir, nous avons effectué une correction statistique par une approche non-paramétrique. Cette approche est similaire à celle utilisée par l'équipe de Zalesky (Zalesky et al., 2010) et est appelée NBS pour « Network-Based Statistic ». Cette équipe introduit et utilise cette méthode pour comparer les réseaux cérébraux entre sujets sains et patients schizophrènes. NBS est une approche statistique pour tester la significativité du réseau dans son ensemble.

La méthode complète de correction est réalisée comme suit (Zalesky et al., 2010) :

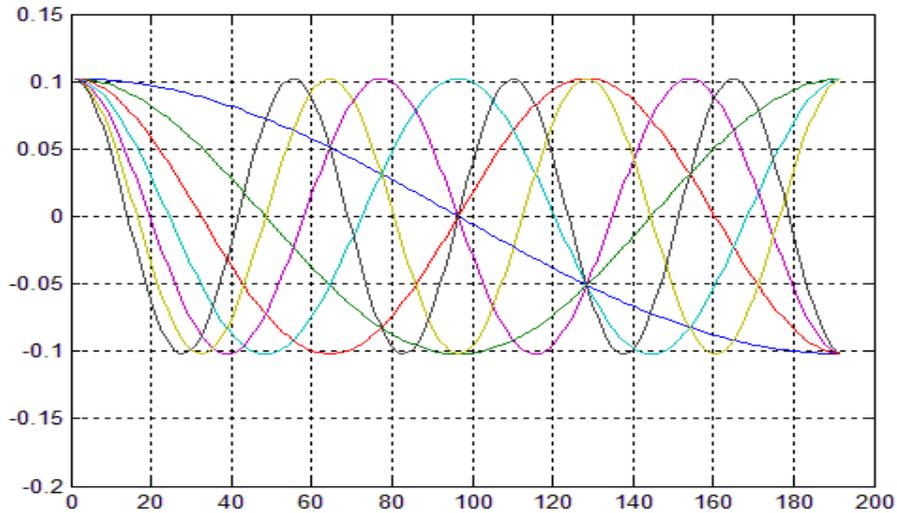
- Un seuil statistique est établi pour la corrélation des connexions avec l'âge ;
- On a donc un ensemble de connexions corrélées avec l'âge retenues au seuil donné : c'est le réseau que l'on va tester ;
- Pour tester ce réseau, on génère un nombre M de permutations de données « âge ». Pour chaque tableau des âges tiré au hasard, le même calcul des corrélations et seuillage que précédemment est effectué. Nous avons choisi  $M = 1000$ <sup>16</sup> ;
- A chaque permutation, une fois le seuillage effectué, on compte le nombre de liens significatifs trouvés. Si ce nombre est supérieur ou égal à celui trouvé avec le tableau des âges réels, on compte un réseau de plus ;
- On obtient ainsi un nombre de réseaux significatifs k ;
- Enfin, la significativité du réseau global trouvé corrélé à l'âge est égale à  $k/M$ . Cette valeur est le nombre de faux-positifs et donne la probabilité de l'hypothèse nulle, i.e. l'âge n'explique pas le nombre de connexions du réseau trouvé. Cette hypothèse est rejetée si  $k/M < .05$

### 4.2.2. Résultats

Dans un premier temps, les signaux sont filtrés pour éliminer les dérives basses fréquences du signal. La figure 70 montre le signal des basses fréquences qui ont été filtrées.

---

<sup>16</sup> Nous avons choisi M égal à 1000. Après avoir fait des essais avec des nombres de permutations variant de 100 à 2000 nous avons cependant constaté qu'à partir de 200 les résultats étaient stables.



**Figure 70 : Signaux des basses fréquences en fonction des numéros d'acquisition (échelle de 2,5 secondes)**

La matrice de connexions pour chaque sujet a été calculée, puis le calcul de la corrélation de ces connexions à l'âge a été réalisé , et enfin le test du réseau a été fait selon la méthode NBS exposée plus haut.

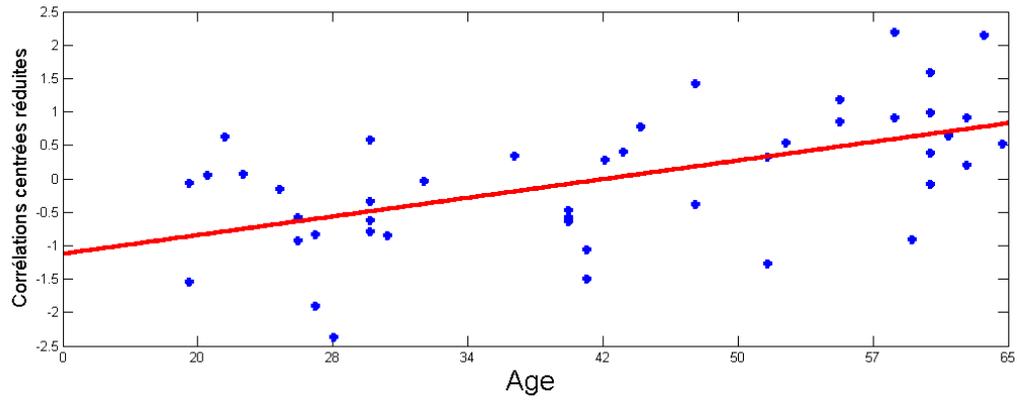
#### *4.2.2.1. Corrélations positives*

Nous avons obtenu 38 connexions qui ont une corrélation positive avec l'âge à un seuil de  $p < .0001$ , et une significativité au niveau du réseau à  $p < .005$ . Le tableau 18 présente les corrélations positives obtenues.

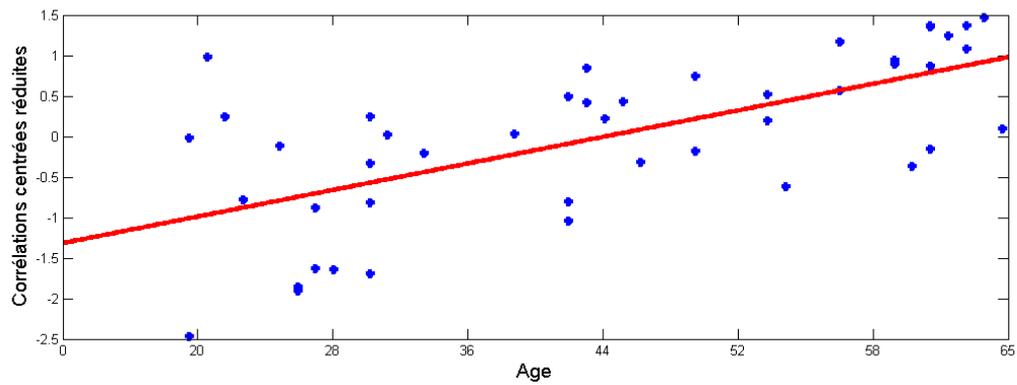
**Tableau 18 : Résultats des connexions corrélées positivement à l'âge obtenues à un seuil de significativité de  $p < .0001$  pour les connexions et  $p < .005$  pour le réseau. Aire 1 connectée avec aire 2 (connexion symétrique), R étant la force de corrélation de la connexion avec l'âge, et p la probabilité de cette corrélation. Aire D124 = gyrus angulaire dans le réseau du default-mode.**

Sous-réseau	Aire n°1	Aire n°2	R	p
1	124	132	0.56	0.00006
1	124	133	0.58	0.00003
1	124	135	0.56	0.00007
1	124	139	0.64	0.00000
1	124	142	0.61	0.00001
1	124	145	0.62	0.00001
1	124	147	0.64	0.00000
1	124	148	0.60	0.00001
1	124	152	0.65	0.00000
1	124	160	0.66	0.00000
1	124	26	0.57	0.00005
1	124	28	0.61	0.00001
1	124	38	0.55	0.00009
1	124	40	0.55	0.00008
1	124	42	0.56	0.00007
1	124	87	0.56	0.00007
1	124	97	0.55	0.00008
1	157	160	0.63	0.00000
1	157	28	0.56	0.00006
1	157	38	0.57	0.00005
1	157	39	0.57	0.00004
1	157	57	0.60	0.00001
1	157	128	0.55	0.00009
1	157	144	0.57	0.00005
1	157	147	0.58	0.00003
1	157	152	0.65	0.00000
1	160	134	0.55	0.00008
1	40	134	0.57	0.00005
1	139	102	0.59	0.00002
2	101	109	0.55	0.00010
2	101	127	0.58	0.00003
2	101	62	0.56	0.00007
2	101	64	0.55	0.00009
2	101	69	0.55	0.00009
2	101	75	0.56	0.00006
2	114	62	0.55	0.00009
2	114	75	0.56	0.00008
2	114	83	0.58	0.00003

Sur 38 corrélations positives significatives, 17 impliquent la même aire, l'aire D124, correspondant au gyrus angulaire dans le réseau du default-mode. Cette aire se situe en BA39 (gyrus angulaire) et à la limite de BA40 (lobule pariétal inférieur). Les graphes des corrélations de cette aire avec l'aire D42 (région du cortex frontal ventral dans le réseau sensori-moteur) et l'aire D160 (région post-occipitale dans le réseau occipital) sont représentées respectivement sur les figures 71 et 72.

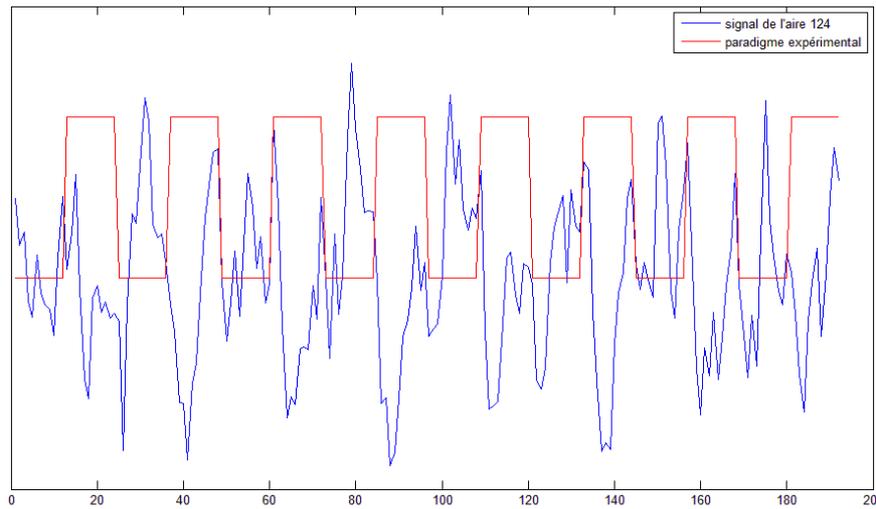


**Figure 71 :** Corrélacion de la connexion entre l'aire D124 (gyrus angulaire) et l'aire D42 (cortex frontal ventral) en fonction de l'âge.

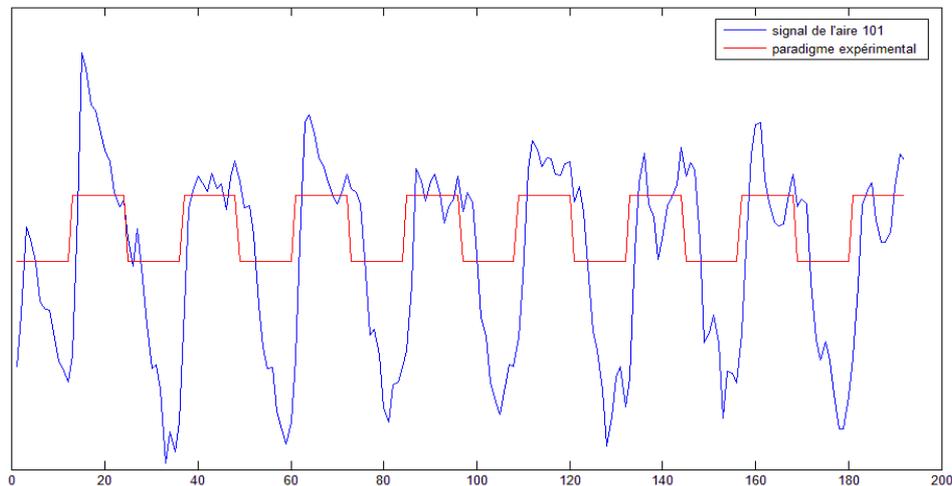


**Figure 72 :** Corrélacion de la connexion entre l'aire D124 (gyrus angulaire) et l'aire D160 (région post-occipitale) en fonction de l'âge.

Les figures 73, et 74 donnent le graphe du signal obtenu pour l'aire D124 (sous-réseau numéro 1) et l'aire D101 (sous-réseau numéro 2) respectivement.



**Figure 73 : Signal de l'aire D124 (en bleu) et dessin du paradigme expérimental (en rouge) en fonction de l'acquisition.**



**Figure 74 : Signal de l'aire D101 (en bleu) et dessin du paradigme expérimental (en rouge) en fonction de l'acquisition.**

Le signal de l'aire D124 est en opposition par rapport au paradigme expérimental, il est haut pendant le repos et bas pendant l'activation ; alors que le signal de l'aire D101 évolue dans le même sens que le paradigme expérimental. Ces aires faisant partie de deux sous-réseaux différents, on pourrait dire que les deux sous-réseaux sont donc actifs à des moments opposés.

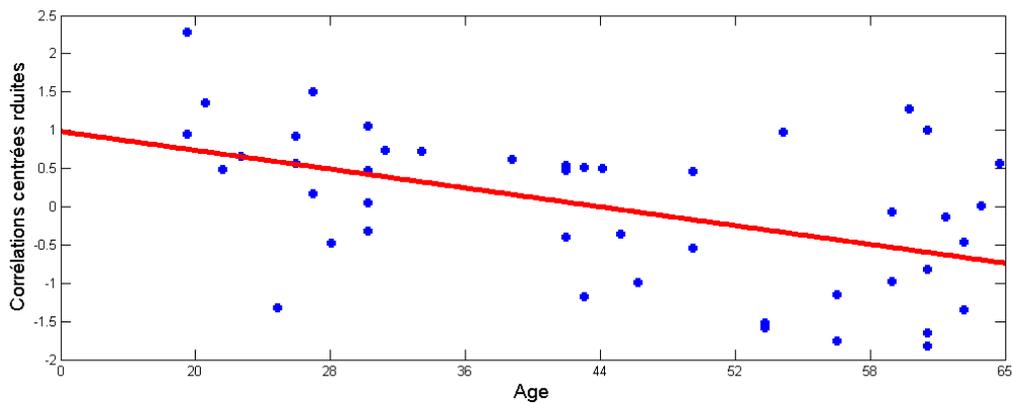
#### *4.2.2.2. Corrélations négatives*

Nous obtenons 11 connexions qui ont une corrélation négative avec l'âge, avec une significativité de  $p < .01$  au niveau des connexions et  $p < .05$  au niveau du réseau obtenu. Le tableau 19 présente les corrélations négatives obtenues.

**Tableau 19 : Résultats des connexions corrélées négativement à l'âge obtenues à un seuil de significativité de  $p < .01$  pour les connexions et  $p < .05$  pour le réseau.. Aire 1 connectée avec aire 2 (connexion symétrique), R étant la force de corrélation de la connexion avec l'âge, et p la probabilité de cette corrélation. Aire D44 = insula médiane dans le réseau du cingulo-operculaire.**

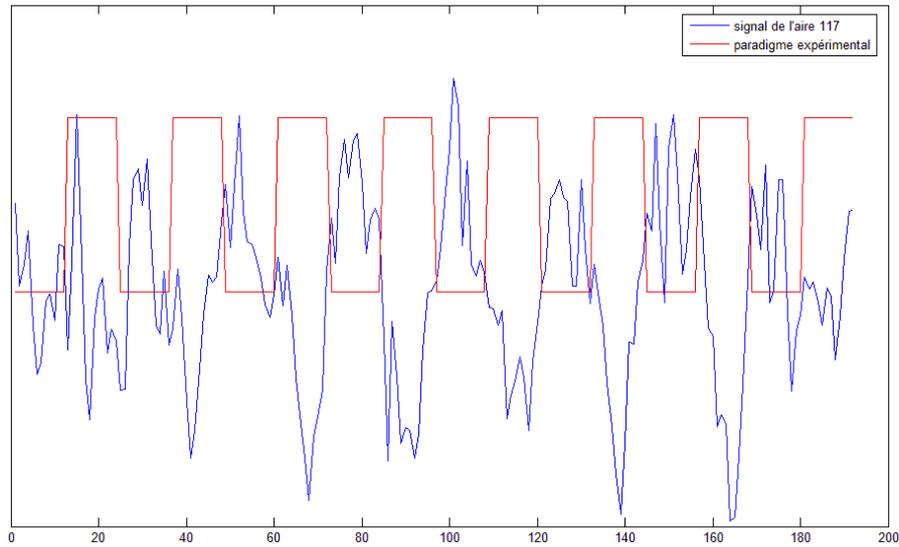
Sous-réseau	Aire n°1	Aire n°2	R	p
1	117	4	-0.41	0.00512
1	117	17	-0.49	0.00060
1	117	20	-0.45	0.00198
1	4	6	-0.43	0.00319
1	17	105	-0.42	0.00415
1	20	124	-0.48	0.00079
2	44	54	-0.38	0.00973
2	44	67	-0.38	0.00929
2	44	68	-0.40	0.00675
2	44	120	-0.38	0.00970
3	153	154	-0.45	0.00172

Le graphe de la corrélation négative entre l'aire D117 (gyrus angulaire dans le réseau du default-mode) et l'aire D17 (région frontale supérieure dans le réseau du default-mode) est représenté à la figure 73.

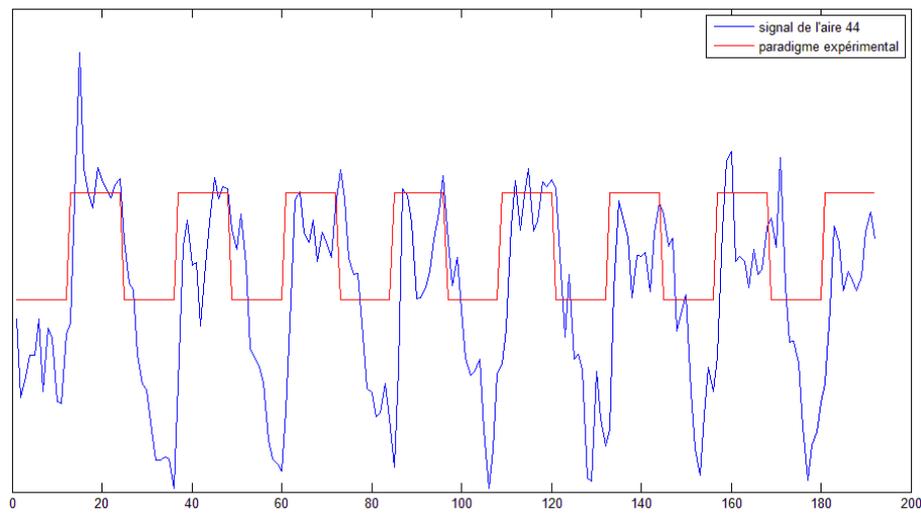


**Figure 75 Corrélation de la connexion entre l'aire D117 (gyrus angulaire) et l'aire D17 (région frontale supérieure) en fonction de l'âge.**

Les figures 76, et 77 donnent le graphe du signal obtenu pour l'aire D117 (sous-réseau numéro 1) et l'aire D44 (sous-réseau numéro 2) respectivement.



**Figure 76 : Signal de l'aire D117 (en bleu) et dessin du paradigme expérimental (en rouge) en fonction de l'acquisition.**



**Figure 77 : Signal de l'aire D44 (en bleu) et dessin du paradigme expérimental (en rouge) en fonction de l'acquisition.**

Comme précédemment, il semblerait que le signal de l'aire D117 soit inversé par rapport au paradigme expérimental, alors que le signal de l'aire D44 évolue dans le même sens que le paradigme expérimental. Ces aires faisant partie de deux sous-réseaux différents, on pourrait dire que les deux sous-réseaux sont donc actifs à des moments opposés.

### *4.3. Connectivité fonctionnelle lors de la tâche attentionnelle*

Comme il a été indiqué au chapitre 2 paragraphe 3.2.2, cette tâche est une tâche de détection de cible et comporte deux phases. Deux exercices sont présentés au sujet : un exercice de pop-out (où la cible émerge du lot et peut être décelée immédiatement) et un exercice de recherche attentionnelle (phase où la lettre est plus difficile à détecter et la réalisation de la tâche nécessite l'exploration séquentielle de l'ensemble des stimuli). Une succession de ces séquences est réalisée durant la totalité de l'acquisition de 192 scans, à savoir 8 minutes. La moitié des 192 acquisitions sont dédiés à la phase "pop-out" et l'autre moitié à la phase "attention". L'acquisition est réalisée avec une résolution de  $2 \times 2 \times 2 \text{ mm}^3$ .

#### *4.3.1. Approche méthodologique*

Nous avons suivi exactement la même méthodologie que pour l'étude de la connectivité fonctionnelle lors de la tâche motrice, à savoir :

- Corrélation des signaux entre les 160 aires pour chaque sujet ;
- Une matrice de connexions est obtenue pour chacun des sujets ;
- Corrélation des éléments de cette matrice en fonction de l'âge ;
- Test de la significativité du réseau constitué par les connexions significatives avec la méthode non-paramétrique (NBS).

Nous nous sommes intéressés en un premier temps aux signaux acquis durant la phase "pop-out" (96 échantillons temporels), puis en un deuxième temps à ceux de la phase "attention" (96 échantillons temporels également). Dans chaque phase nous avons considéré le signal dans sa totalité comprenant en alternance les périodes de repos et les périodes d'activation.

#### *4.3.2. Résultats*

Nous donnerons successivement les résultats obtenus pour la phase "pop-out" puis pour la phase "attention".

#### 4.3.2.1. Résultats obtenus lors de la condition "pop-out"

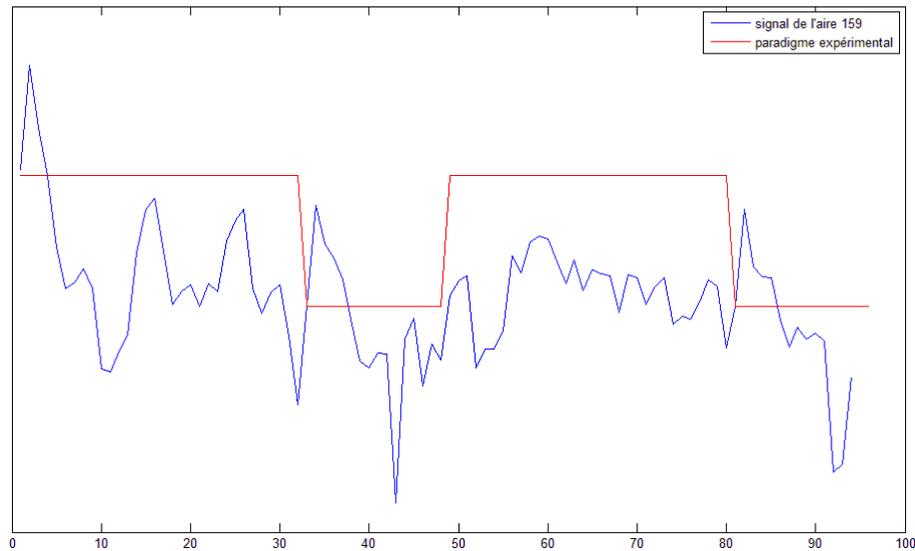
- Corrélations positives

Nous avons obtenu 15 connexions qui ont une corrélation positive avec l'âge à un seuil de  $p < .0001$ , et une significativité au niveau du réseau à  $p < .005$ . Le tableau 20 présente les corrélations positives obtenues.

**Tableau 20 : Résultats des connexions corrélées positivement à l'âge obtenues à un seuil de significativité de  $p < .0001$  pour les connexions et  $p < .005$  pour le réseau. Aire 1 connectée avec aire 2 (connexion symétrique), R étant la force de corrélation de la connexion avec l'âge, et p la probabilité de cette corrélation. Aire D159 = l'occipital postérieur dans le réseau de l'occipital.**

Sous-réseau	Aire n°1	Aire n°2	R	p
1	159	66	0.55	0.00009
1	159	88	0.57	0.00005
1	159	99	0.60	0.00001
1	159	101	0.63	0.00000
1	159	107	0.55	0.00008
1	159	114	0.55	0.00008
1	159	120	0.55	0.00008
1	159	127	0.57	0.00004
1	81	107	0.56	0.00007
1	124	87	0.57	0.00004
1	155	126	0.57	0.00005
1	122	142	0.55	0.00009
1	122	147	0.59	0.00002
1	157	147	0.58	0.00003
1	157	152	0.55	0.00008

L'aire D159 (occipital postérieur dans le réseau de l'occipital) est impliquée dans 8 connexions. L'aire D124 est également impliquée dans cette tâche tout comme dans la tâche motrice vue précédemment. La figure 78 donne le tracé du signal pour l'aire D159.



**Figure 78 : Signal de l'aire D159 (en bleu) et dessin du paradigme expérimental (en rouge) en fonction de l'acquisition.**

Il semblerait que le signal de l'aire D159 évolue dans le même sens que le paradigme expérimental.

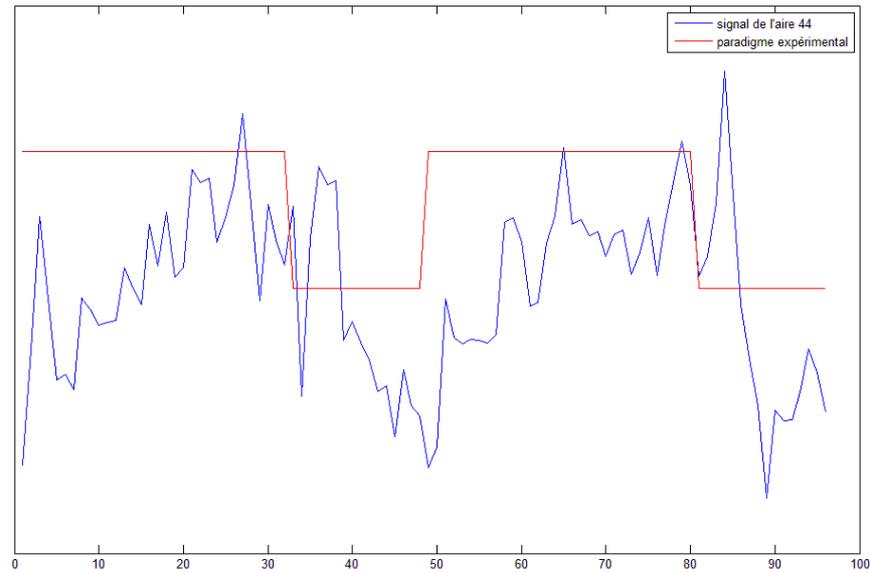
- Corrélations négatives

En ce qui concerne les corrélations négatives avec l'âge, nous avons obtenus 7 connexions avec l'âge à un seuil de  $p < .05$ , avec une significativité au niveau du réseau obtenu de  $p < .05$  (voir tableau 21).

**Tableau 21 : Résultats des connexions corrélées négativement à l'âge obtenues à un seuil de significativité de  $p < .05$  pour les connexions et  $p < .05$  pour le réseau.. Aire 1 connectée avec aire 2 (connexion symétrique), R étant la force de corrélation de la connexion avec l'âge, et p la probabilité de cette corrélation. Aire D44 = insula médiane dans le réseau du cingulo-operculaire.**

Sous-réseau	Aire n°1	Aire n°2	R	p
1	17	137	-0.30	0.04738
2	20	124	-0.32	0.03367
3	44	110	-0.32	0.02996
3	44	42	-0.35	0.01960
3	110	26	-0.31	0.03932
4	123	154	-0.32	0.03194
5	129	147	-0.33	0.02519

Sur ces 7 connexions, 2 connexions impliquent l'aire D44, à savoir l'insula médiane dans le réseau du cingulo-operculaire, tout comme avec la tâche motrice. La figure 79 donne le signal pour l'aire D44.



**Figure 79 : Signal de l'aire D44 (en bleu) et dessin du paradigme expérimental (en rouge) en fonction de l'acquisition.**

Il semblerait que le signal de l'aire D44 évolue dans le même sens que le paradigme expérimental.

#### 4.3.2.2. *Résultats obtenus lors de la condition "attention"*

- Corrélations positives

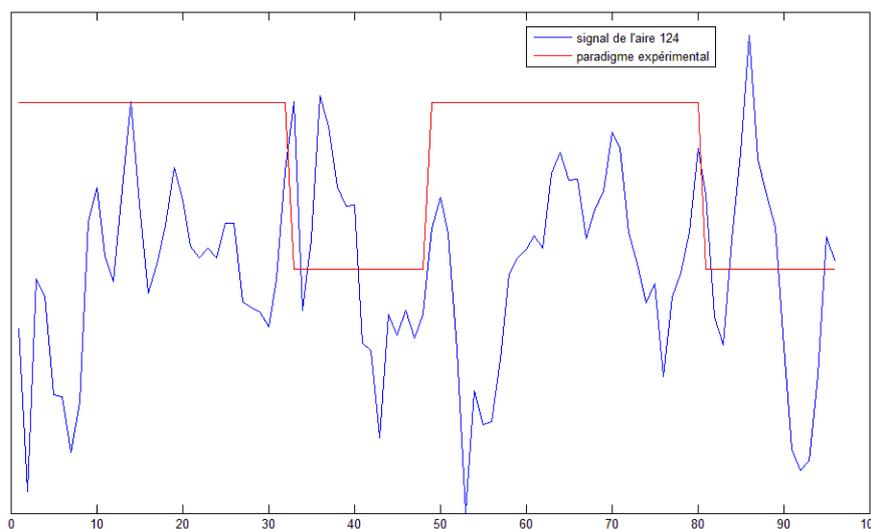
Nous avons obtenu 20 connexions qui ont une corrélation positive avec l'âge à un seuil de  $p < .0005$  et une significativité au niveau du réseau de  $p < .05$ . Le tableau 22 présente les corrélations positives obtenues.

**Tableau 22: Résultats des connexions corrélées positivement à l'âge obtenues à un seuil de significativité de  $p < .0005$  pour les connexions et  $p < .05$  pour le réseau. Aire 1 connectée avec aire 2 (connexion symétrique), R étant la force de corrélation de la connexion avec l'âge, et p la probabilité de cette corrélation. Aire D124 = gyrus angulaire dans le réseau du default-mode.**

Sous-réseau	Aire n°1	Aire n°2	R	p
1	124	133	0.52	0.00024
1	124	142	0.50	0.00044
1	124	145	0.55	0.00010
1	124	147	0.52	0.00025
1	124	148	0.51	0.00030
1	124	18	0.50	0.00045
1	124	41	0.52	0.00026
1	124	50	0.56	0.00006
1	124	87	0.50	0.00041
1	124	88	0.50	0.00041
1	124	101	0.52	0.00028
1	74	147	0.52	0.00029
1	74	16	0.50	0.00042
1	147	69	0.54	0.00013
1	147	83	0.51	0.00038
1	16	19	0.51	0.00040
1	16	69	0.54	0.00015
1	152	137	0.50	0.00049
1	157	160	0.53	0.00017
1	159	158	0.51	0.00035

Sur ces 20 connexions, 11 concernent à nouveau l'aire D124. Cette aire du gyrus angulaire est donc impliquée dans les connexions qui ont une corrélation significatives positives en fonction de l'âge, quelque soit la tâche impliquée (moteur, pop-out, attention).

La figure 80 donne le signal de l'aire D124.



**Figure 80 : Signal de l'aire D124 (en bleu) et dessin du paradigme expérimental (en rouge) en fonction de l'acquisition.**

- *Corrélations négatives*

Nous obtenons 14 connexions qui ont une corrélation négative avec l'âge à un seuil de  $p < .01$  et une significativité au niveau du réseau de  $p < .01$ . Le tableau 23 présente les corrélations négatives obtenues.

**Tableau 23 : Résultats des connexions corrélées négativement à l'âge obtenues à un seuil de significativité de  $p < .01$  pour les connexions et  $p < .01$  pour le réseau.. Aire 1 connectée avec aire 2 (connexion symétrique), R étant la force de corrélation de la connexion avec l'âge, et p la probabilité de cette corrélation. Aire D40= cortex frontal ventral dans le réseau du cingulo-operculaire.**

Sous-réseau	Aire n°1	Aire n°2	R	p
1	7	11	-0.38	0.00939
2	15	117	-0.43	0.00312
3	17	105	-0.43	0.00328
4	20	124	-0.50	0.00048
5	40	42	-0.47	0.00127
5	40	67	-0.43	0.00352
5	40	30	-0.41	0.00461
5	42	44	-0.42	0.00455
5	42	67	-0.38	0.00990
6	129	143	-0.43	0.00348
6	129	147	-0.39	0.00834
6	143	149	-0.41	0.00464
6	147	149	-0.38	0.00998
7	153	154	-0.39	0.00743

Sur ces 14 connexions, 3 connexions impliquent l'aire D40, à savoir le cortex frontal ventral situé dans le réseau du cingulo-operculaire.

#### 4.4. *Connectivité fonctionnelle au repos*

Comme nous l'avons indiqué plus haut cette partie de l'étude repose sur des images BOLD acquises en période de repos. Lors de cette acquisition, il est demandé au sujet de pas bouger, de garder les yeux ouverts et de se relaxer au maximum. Durant cette phase, 192 volumes d'image sont acquis toutes les 2,5 secondes. La durée de l'acquisition est de 8 minutes également. Le sujet est en état dit de « resting-state ».

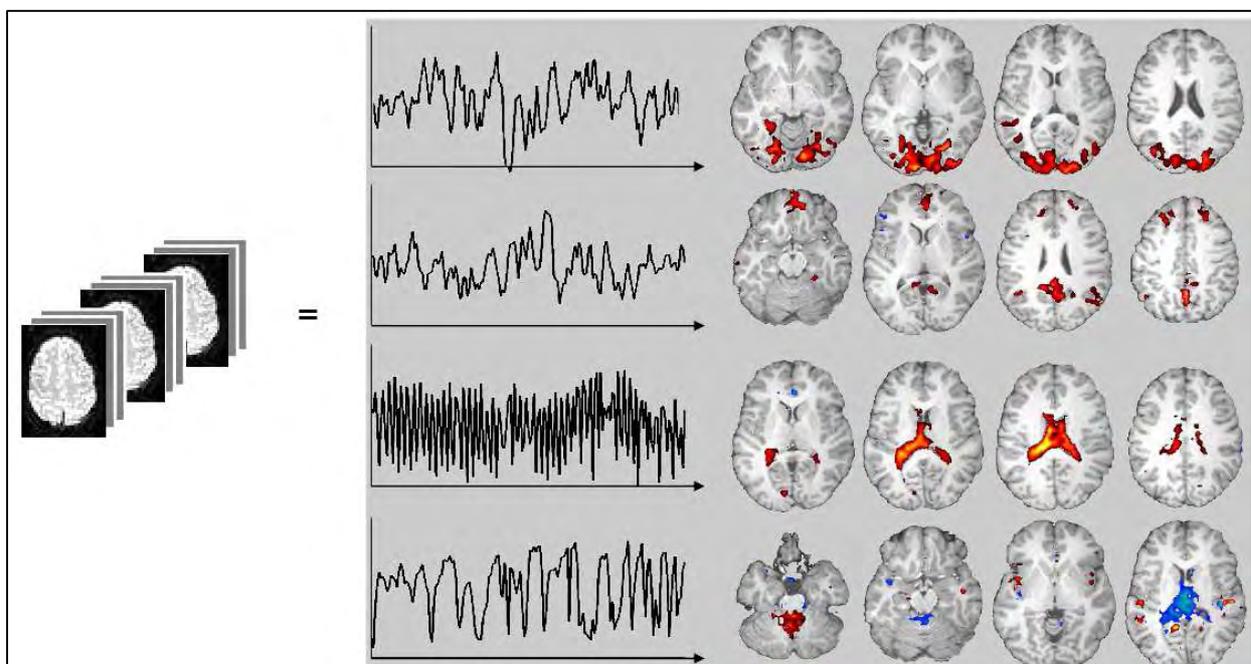
##### 4.4.1. *Approche méthodologique*

Pour cette étude de la connectivité à l'état de repos, nous avons réalisé une analyse en composantes indépendantes avec une extension à une analyse de groupe dans le but de définir des réseaux dont nous allons étudier ensuite la corrélation en fonction de l'âge.

#### 4.4.1.1. *Analyse en composantes indépendantes (ICA)*

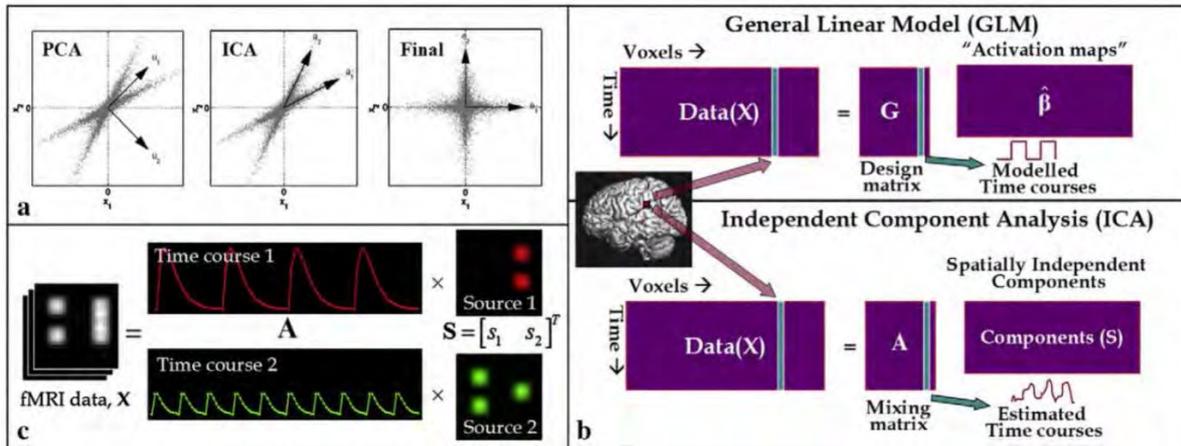
L'ICA, comme nous l'avons vu dans la partie contexte, tire ses origines de la technique dite de séparation aveugle de sources (SAS) qui est née au milieu des années 80 (Comon, 1994) et qui consiste à estimer un jeu de signaux dit sources ayant donné naissance à un ensemble de signaux mesurés. La séparation est dite aveugle car on cherche à estimer les sources uniquement à partir des observations sans connaître les paramètres du mélange. L'ICA est une des méthodes permettant la séparation. Elle suppose, comme son nom l'indique, que les sources sont statistiquement indépendantes entre elles. On cherche alors à obtenir des signaux les plus indépendants possibles. Une condition nécessaire à la séparation pour ce type d'approche est la non-gaussianité : toutes les sources, sauf une éventuellement doivent être non-gaussiennes.

Appliquée à notre série temporelle d'images (dans notre cas 192 volumes), elle nous permet d'extraire un nombre limité de composantes, chaque composante étant l'association d'un volume d'image et d'un signal de 192 valeurs. L'image représente le regroupement de pixels dont les signaux sont corrélés. Le signal caractéristique associé représente le signal moyen des pixels composant la carte. L'ICA nous assure que les composantes (i.e. les volumes d'images) sont le plus indépendantes possibles (illustration de l'ICA à la figure 81).



**Figure 81 : Illustration de l'ICA : une série d'images (à gauche) est décomposée en composantes indépendantes (dont le nombre est fixé a priori). Chaque composante étant l'association d'un volume d'image et d'un signal (à droite).**

Contrairement à l'Analyse en Composantes Principales (PCA) où l'indépendance n'est que du second ordre, ici l'indépendance est à un ordre supérieur. Nous appelons  $X$  la matrice de dimension  $N \times M$  où  $N$  est le nombre d'échantillons temporels et  $M$  le nombre de voxels dans l'image. Nous ne considérons que les voxels qui appartiennent au cerveau en utilisant un masque. Une représentation schématique de la méthode ICA est illustrée à la figure 82.



**Figure 82 : Représentation schématique de la méthode ICA.**

a) illustration de la nécessité de méthode d'analyse d'ordre supérieur : la PCA identifie les directions orthogonales qui captent le plus de variance (une statistique de second ordre), tandis que l'ICA extrait les directions indépendantes en utilisant les statistiques d'ordre supérieur. b) comparaison du modèle linéaire général (GLM) et de l'ICA pour les données d'IRMf ; le GLM requiert la spécification du modèle temporel dans la matrice alors que l'ICA estime les composantes indépendantes sans modèle a priori. c) illustration de l'espace ICA des données d'IRMf : la source représente le regroupement de pixels dont les signaux sont similaires et le signal caractéristique associé représente le signal moyen des pixels composant la carte. D'après (Calhoun et al., 2009)

#### 4.4.1.2. ICA de groupe

Il est possible de calculer les composantes indépendantes, sujet par sujet. Mais ensuite le problème est que, pour une analyse de groupe, les composantes vont être différentes (en terme de cartes spatiales et de composantes temporelles). Ainsi, il ne sera pas possible de tirer des conclusions concernant le groupe. Cependant certaines méthodes d'analyse de groupe ont été proposées (Calhoun et al., 2001b, Calhoun et al., 2001a, Calhoun et al., 2009, Beckmann and Smith, 2005). Ces méthodes diffèrent par la manière dont les données sont organisées avant d'appliquer l'ICA. Plusieurs méthodes d'ICA de groupe existent (voir (Calhoun et al., 2009) pour revue).

Nous avons utilisé une méthode appelée GIFT (Group ICA Of fMRI Toolbox) et que nous avons mis en œuvre à partir du logiciel sous Matlab (<http://mialab.mrn.org/software/gift/index.html>). Cette méthode utilise deux étapes : une concaténation temporelle et une "back-reconstruction" :

- La concaténation temporelle : cette première étape est une étape de réduction de données. Cette réduction de données est établie grâce à la PCA : un nombre de composantes choisies principales, classées est extrait de nos données. Puis l'ICA est utilisée : le nombre de composantes principales est défini en tant que composantes indépendantes (un nombre de composantes communes à l'ensemble des sujets)
- L'étape de "back-reconstruction" : c'est une projection des données de chaque sujet sur les composantes indépendantes (pour chaque sujet le degré d'appartenance de chaque pixel à la composante est calculé).

L'ICA de groupe consiste donc à introduire en une seule analyse la totalité des sujets. Cependant, pour tenir compte de l'hétérogénéité des sujets due à leur âge, nous avons d'abord procédé à un regroupement en 4 groupes avant de calculer les composantes principales introduites dans le calcul des composantes indépendantes.

Les sujets ont d'abord été répartis en 4 groupes de 11 ou 12 sujets pour l'étape de PCA:

- groupe 1: de 20 à 30 ans ;
- groupe 2 : de 31 à 45 ans ;
- groupe 3 : de 46 à 60 ans ;
- groupe 4 : de 60 à 65 ans.

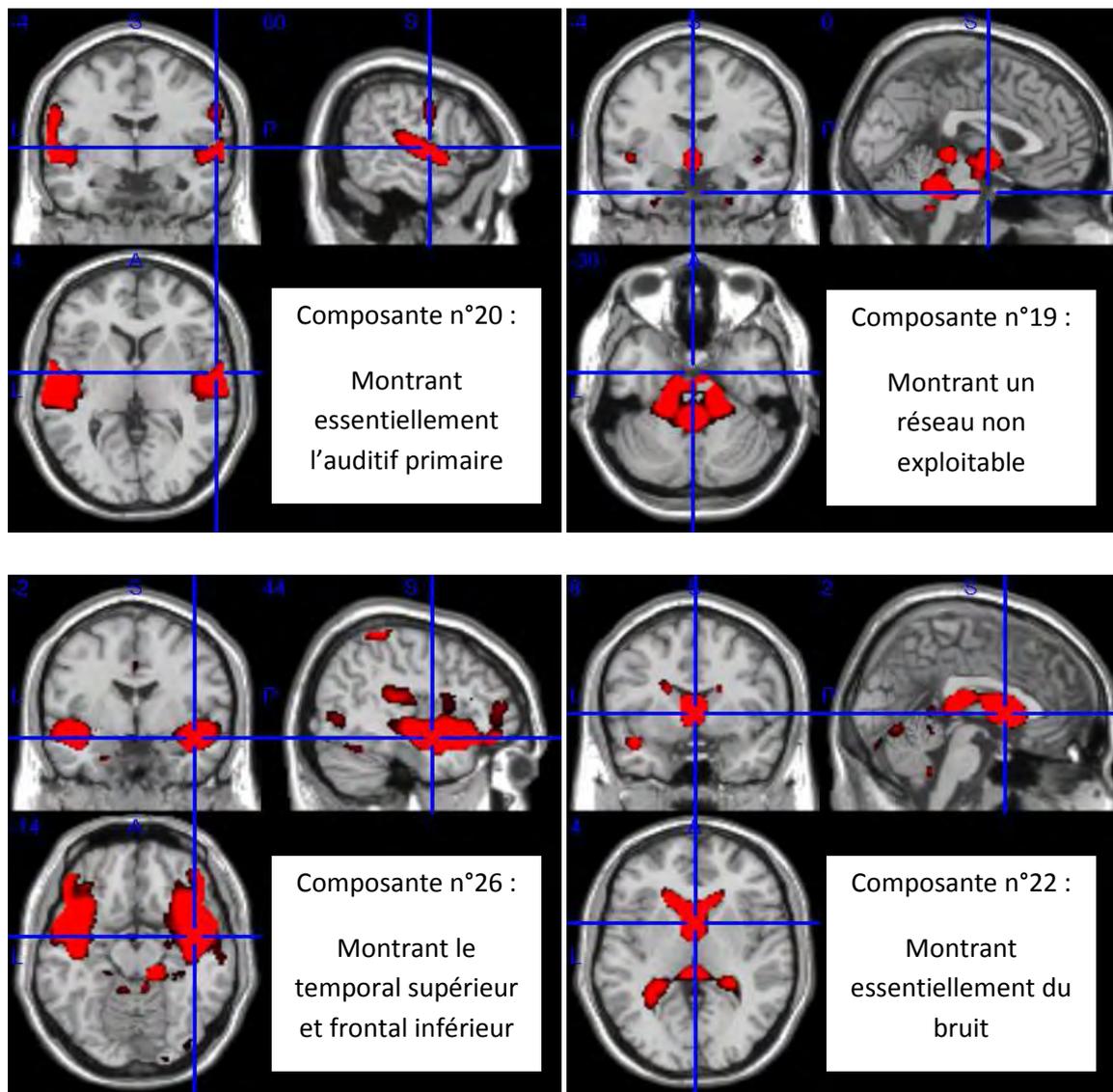
Les composantes principales finales ont été déterminées après 3 séries de réduction. D'abord les composantes principales ont été calculées par sujet et ont permis de réduire la dimension initiale de 192 (nombre d'échantillons temporels) à 60. Au sein de chaque groupe de 11 ou 12 sujets les 1160 (ou 1220) composantes obtenues en concaténant les 60 composantes de chaque sujet ont été réduites à 45. Enfin en concaténant les 4 groupes on obtient 180 composantes qui à leur tour ont été réduites à 30.

C'est à partir de ces 30 composantes que sont calculées les 30 composantes indépendantes.

Notons que lors de la première réduction, les 60 composantes retenues par sujet permettent de retenir plus de 90% de la variance.

#### 4.4.2. Résultats

Dans l'analyse de groupe, deux réseaux ont été clairement identifiés. Les autres composantes ont révélé du bruit ou des cartes ne pouvant pas être attribué à un réseau particulier ou encore traduisant un réseau de manière incomplète. La figure 83 montre des exemples de ces réseaux.



**Figure 83 : Exemples de composantes non exploitées.**

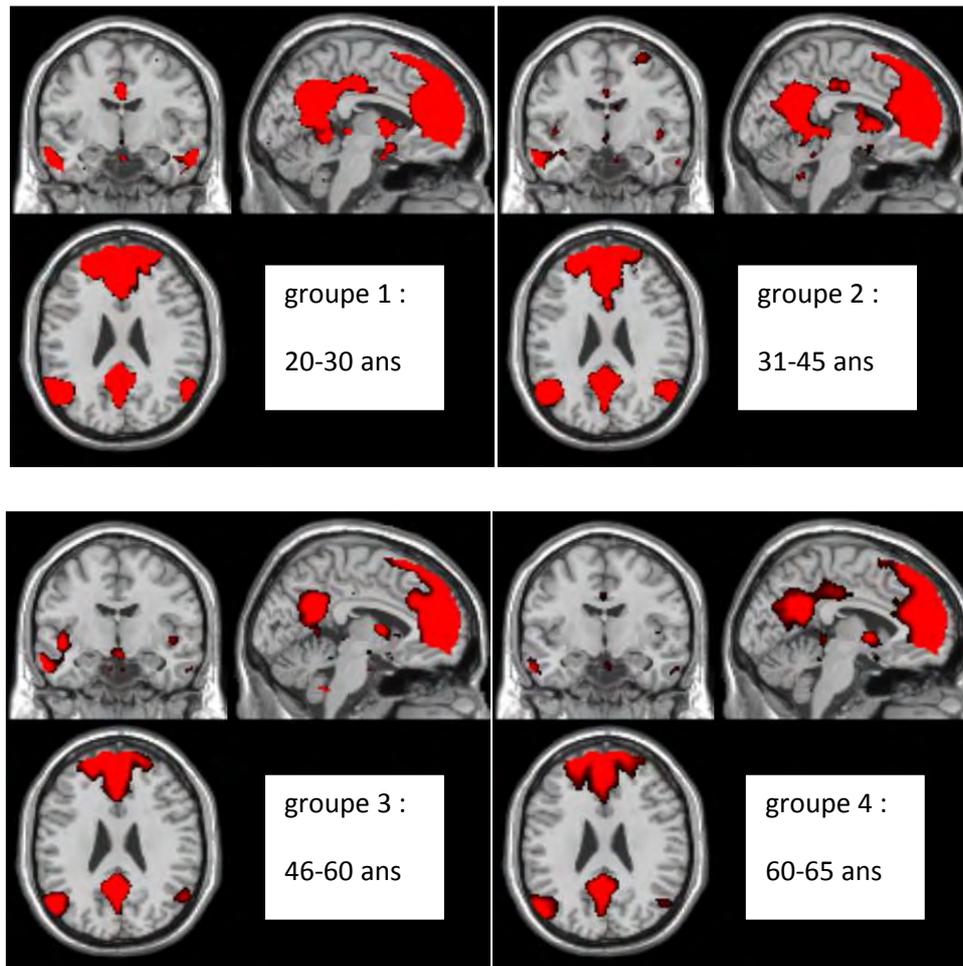
Nous nous sommes focalisés sur ces deux réseaux :

- Le réseau du default-mode ;
- Le réseau attentionnel et de la mémoire de travail.

Nous avons ensuite étudié la corrélation de ces réseaux en fonction de l'âge avec le logiciel SPM8. Nous avons utilisé un seuil de significativité à  $p < .001$  et une taille minimum des clusters à 20 pixels.

#### 4.4.2.1. *Le réseau "Default-Mode"*

Nous avons extrait dans un premier temps la composante correspondante au réseau du default-mode dans les 4 groupes. La figure 84 illustre ce réseau obtenu.



**Figure 84 : Le réseau du default-mode pour nos 4 groupes de sujets par technique ICA (réseau obtenu pour un Z-score > 2).**

La figure 85 montre ce réseau pour la totalité des sujets. Les aires impliquées dans ce réseau du default-mode sont les régions frontales supérieures droite et gauche, le cingulum (parties antérieure, médiane et postérieure), le précuneus, les régions temporales médianes droite et gauche et le gyrus angulaire droit et gauche.

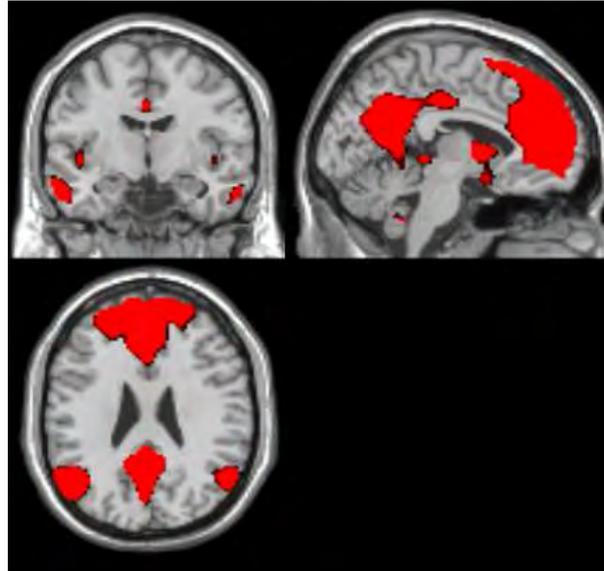


Figure 85 : Le réseau default-mode pour la totalité de nos sujets (réseau obtenu pour un Z-score > 2).

Ce réseau étant extrait pour la totalité de nos sujets, nous avons fait une corrélation du réseau masqué en fonction de l'âge sous SPM8. Aucune corrélation positive n'a été trouvée. Une corrélation négative a été trouvée et est représentée à la figure 86 et les résultats statistiques sont donnés au tableau 24.

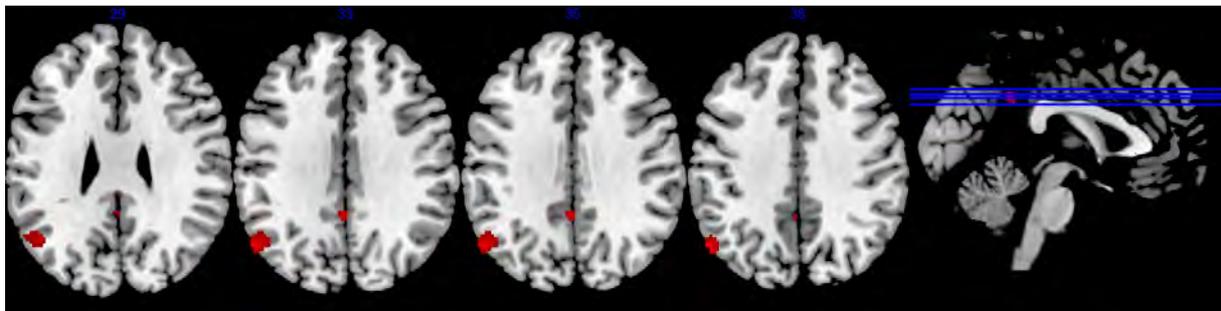


Figure 86 : Carte de corrélation négative du réseau default-mode avec l'âge ( $p < .001$  niveau pixel et  $p < .05$  niveau cluster).

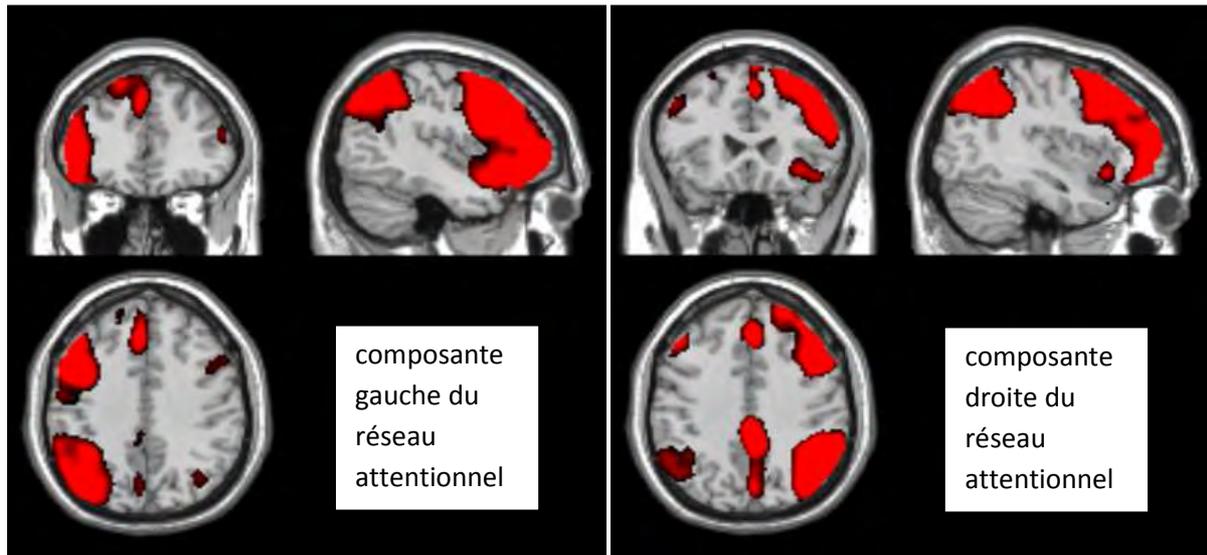
Tableau 24 : Résultats statistiques de la corrélation négative du réseau default-mode avec l'âge.

Région d'intérêt	Coordonnées MNI			Taille du cluster	Valeur du T	Z score
	x	y	z			
Gyrus angulaire gauche (BA39)	-54	-66	36	154	6,06	5,11
Cingulum postérieur gauche (BA23)	-2	-48	36	29	5,16	4,52

Les régions du gyrus angulaire gauche et du cingulaire gauche sont impliquées.

#### 4.4.2.2. *Le réseau attentionnel ou de la mémoire de travail*

Nous avons extrait dans un premier temps les composantes correspondantes au réseau attentionnel ou de la mémoire de travail dans les 4 groupes. Puis le réseau pour la totalité de nos sujets. La figure 87 illustre ce réseau obtenu, (Damoiseaux et al., 2008) pour la composante droite et la composante gauche de ce réseau.



**Figure 87 : Les deux composantes droite et gauche du réseau attentionnel ou de la mémoire de travail pour la totalité des sujets (réseaux obtenus pour un Z-score > 2).**

Les aires composant ce réseau impliqué dans l'attentionnel et la mémoire de travail sont les régions frontales supérieures inférieures et médianes, le cingulum (parties antérieure et postérieure), la région pariétale inférieure, le gyrus angulaire, le précuneus, le cuneus, et le cervelet (crus).

Ce réseau étant extrait pour la totalité de nos sujets, nous avons fait une corrélation de ce réseau en fonction de l'âge sous SPM8 pour la composante droite et gauche.

Pour la composante du réseau gauche aucune corrélation positive n'a été trouvée. Une corrélation négative a été trouvée et est représentée à la figure 88 et les résultats statistiques sont donnés au tableau 25.

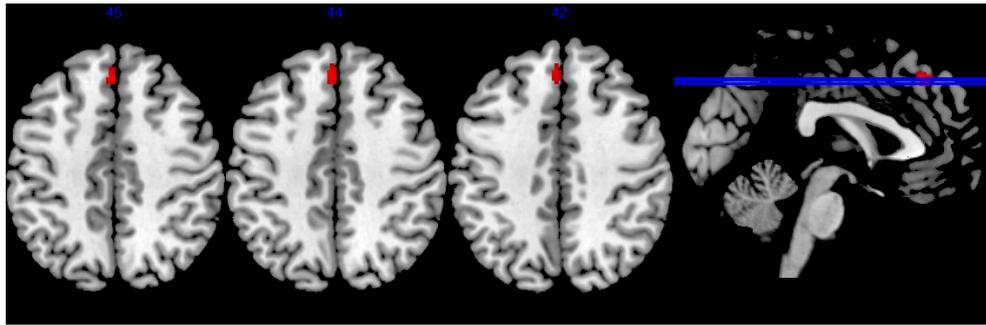


Figure 88 : Carte de corrélation négative du réseau attentionnel ou mémoire de travail, gauche avec l'âge ( $p < .001$  niveau pixel et  $p < .05$  niveau cluster).

Tableau 25 : Résultats statistiques de la corrélation négative du réseau attentionnel ou mémoire de travail, gauche avec l'âge.

Région d'intérêt	Coordonnées MNI			Taille du cluster	Valeur du T	Z score
	x	y	z			
Région frontale supérieure médiale (BA8 et BA9)	-2	34	46	50	4,64	4,14

Pour la composante du réseau droite aucune corrélation positive n'a été trouvée. Une corrélation négative a été trouvée et est représentée à la figure 89 et les résultats statistiques sont donnés au tableau 26.

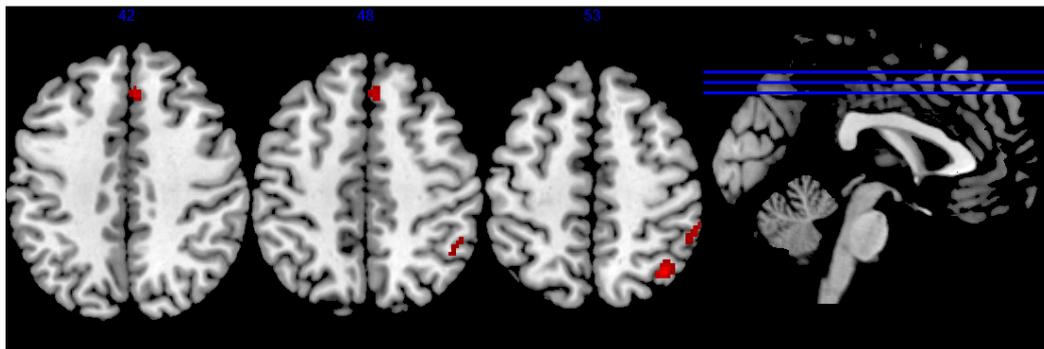


Figure 89 : Carte de corrélation négative du réseau attentionnel ou mémoire de travail, droit avec l'âge ( $p < .001$  niveau pixel et  $p < .05$  niveau cluster).

**Tableau 26 : Résultats statistiques de la corrélation négative du réseau attentionnel ou mémoire de travail, droit avec l'âge.**

Région d'intérêt	Coordonnées MNI			Taille du cluster	Valeur du T	Z score
	x	y	z			
Région pariétale supérieure et inférieure droite et gyrus angulaire droit (BA7)	38	-64	54	61	5,41	4,69
	44	-54	48		3,45	3,22
Frontal supérieur médian droit et gauche (BA8 et BA32)	4	30	44	46	5,15	4,51
Région pariétale inférieure droite (BA40)	52	-44	52	39	4,01	3,67

Pour les deux réseaux droit et gauche, nous retrouvons une corrélation négative significative dans la région frontale supérieure médiane, régions droite et gauche (BA8).

#### 4.5. *Discussion de la connectivité fonctionnelle*

Nous avons étudié les corrélations entre les connexions des 160 aires de Dosenbach prises deux à deux en fonction de l'âge pour les trois exercices d'activation fonctionnelle (exercice moteur, exercice de pop-out et exercice attentionnel). Des corrélations positives et négatives ont été obtenues. Nous avons trouvé que pour les corrélations positives, un seul sous-réseau est impliqué en général, alors que pour les corrélations négatives, on retrouve un ensemble de sous-réseau plus important. Il semblerait donc que les connexions qui se dégradent avec l'âge seraient plutôt éparées, alors que les connexions qui se renforcent avec l'âge appartiendraient à un réseau global qui se renforce donc dans sa totalité.

De plus quelque soit la tâche mise en jeu, nous retrouvons des similitudes concernant les aires qui renforcent ou diminuent leur connexion. Le plus remarquable est le rôle de l'aire D124 se situant dans le gyrus angulaire dans le réseau du default-mode qui voit ses connexions se renforcer avec l'âge pour la tâche motrice (17 connexions qui se renforcent sur 38 globale), pour la tâche de pop-out (1 connexion sur 15) et pour la tâche attentionnelle (11 connexions sur 20). Nous avons étudié le signal de cette aire au cours de la tâche motrice : il est en opposition par rapport au paradigme expérimental, il est haut pendant le repos et bas pendant l'activation. Ce qui va dans le sens que cette aire appartient au réseau du default-mode, et c'est certainement pour cela que nous retrouvons cette aire quelque soit la tâche effectuée. En ce qui concerne la corrélation négative, nous retrouvons l'aire D44 située dans l'insula médiane dans le réseau du cingulo-operculaire, dans la tâche motrice (4 connexions sur 11 obtenues), dans la tâche de pop-out (2 connexions sur 7) et dans la tâche attentionnelle (1 connexion sur 14). La région de l'insula médiane voit donc ces connexions

diminuer en fonction de l'âge. Nous avons regardé le signal de cette aire et il semblerait qu'il évolue dans le même sens que le paradigme expérimental pour la tâche pop-out ainsi que pour la tâche motrice.

Nous avons également étudié la connectivité fonctionnelle obtenue dans une condition de repos avec la méthode ICA. Deux réseaux ont été définis : le réseau du default-mode et le réseau attentionnel impliqué aussi dans la mémoire de travail. Pour ces deux réseaux nous obtenons une corrélation négative avec l'âge dans le gyrus angulaire et le cingulum postérieur gauche pour le réseau du default-mode, et en région frontale supérieure médiane pour le réseau attentionnel.

Le gyrus angulaire qui appartient au réseau du default-mode a un comportement apparemment paradoxal, puisque ses connexions sont renforcées en fonction de l'âge lors de tâches actives, mais est aussi le siège de corrélations négatives en fonction de l'âge lors du repos prolongé. Ceci remet en cause l'idée que l'activité du default-mode diminue avec l'âge (Damoiseaux et al., 2008). Il semblerait donc que cette région jouerait un rôle important au cours du vieillissement et subirait une réorganisation fonctionnelle importante.

## *Chapitre 5. Imagerie du tenseur de diffusion*

Une imagerie du tenseur de diffusion (DTI) a été acquise pour chaque sujet.

Nous allons dans ce chapitre indiquer dans un premier temps les paramètres d'acquisitions utilisés pour faire cette imagerie. Puis dans un deuxième temps nous détaillerons l'exploitation des données acquises, en commençant par les index d'intégrité microstructurale (telle que la fraction d'anisotropie ou la diffusivité moyenne) puis l'analyse de la connectivité anatomique proprement dite avec la méthode de tractographie (suivi de fibres).

### *5.1. Paramètres d'acquisition*

Nous avons utilisé 32 directions et un facteur b de 0 pour l'image de référence et deux facteurs b de 500 et de 1000 pour la diffusion.

Les paramètres d'acquisition sont les suivants :

- nombre de coupes : 65
- technique : spin echo
- mode d'imagerie : EPI
- shot mode : single-shot
- résolution en mm : 2.00 / 2.00 / 2.00
- FOV en mm : FH=224, AP=224, RL=130
- nombre de facteurs b : 3
- facteurs b : 0, 500, 1000
- résolution des directions : haute
- nombre de directions : 32
- durée totale d'acquisition : 16'09"

### *5.2. Analyse des données DTI*

Nous avons, dans un premier temps, exploité les données estimées de DTI en calculant différents index d'anisotropie, tels que la fraction d'anisotropie et la diffusivité moyenne.

### 5.2.1. *Calcul de la fraction d'anisotropie (FA)*

Le premier paramètre que nous avons calculé grâce aux images DTI est le paramètre de fraction d'anisotropie.

#### 5.2.1.1. *Méthode*

Pour l'exploitation de la fraction d'anisotropie, nous avons utilisé la méthodologie suivante :

- calcul des cartes de FA pour chacun des sujets ;
- normalisation de ces images ;
- analyse de la FA en fonction de l'âge (carte de corrélation).

La carte de FA pour chaque sujet a été calculée avec le logiciel SPM8 sous Matlab.

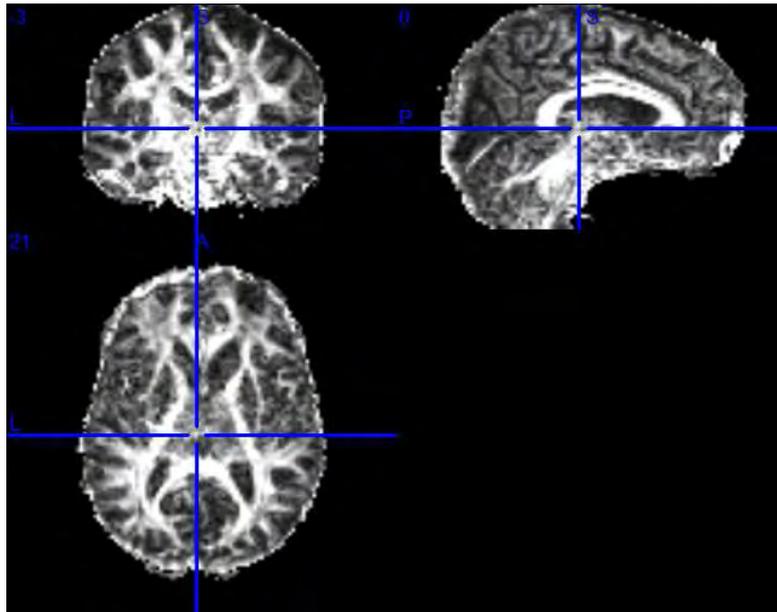
Pour la normalisation des images nous avons suivi ce chemin méthodologique :

- Dans un premier temps, nous avons normalisé les images Bo sur l'image "template" EPI de SPM8 qui est dans le référentiel de l'atlas MNI, puis nous avons appliqué cette normalisation aux cartes de FA (les cartes de FA se trouvant maintenant dans le repère MNI).
- Dans un deuxième temps, nous avons pu créer une image moyenne dans MNI.
- Enfin, nous avons normalisé les images FA sur la FA moyenne dans MNI.

Nous obtenons donc des cartes de FA normalisées et donc comparables voxel à voxel dans le repère MNI pour chaque sujet.

#### 5.2.1.2. *Résultats*

Les cartes de FA pour chaque sujet ont été calculées (figure 90).

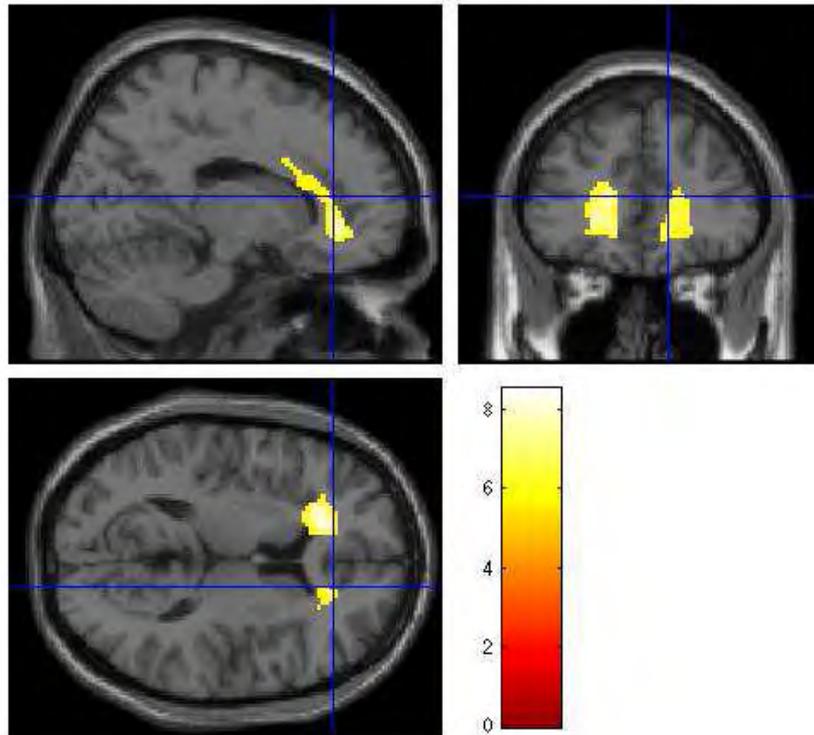


**Figure 90 : Exemple d'une carte de FA pour un des participants.**

Ces cartes normalisées, masquées pour n'avoir que le cerveau, lissées, sont ensuite corrélées pour être étudiées en fonction de l'âge.

Au seuil de significativité  $p < .05$  avec correction FWE et une taille minimum des clusters de 20 voxels, aucune corrélation positive entre l'âge et la FA n'a été révélée.

Cependant une corrélation négative de la FA en fonction de l'âge a été trouvée (figure 91).

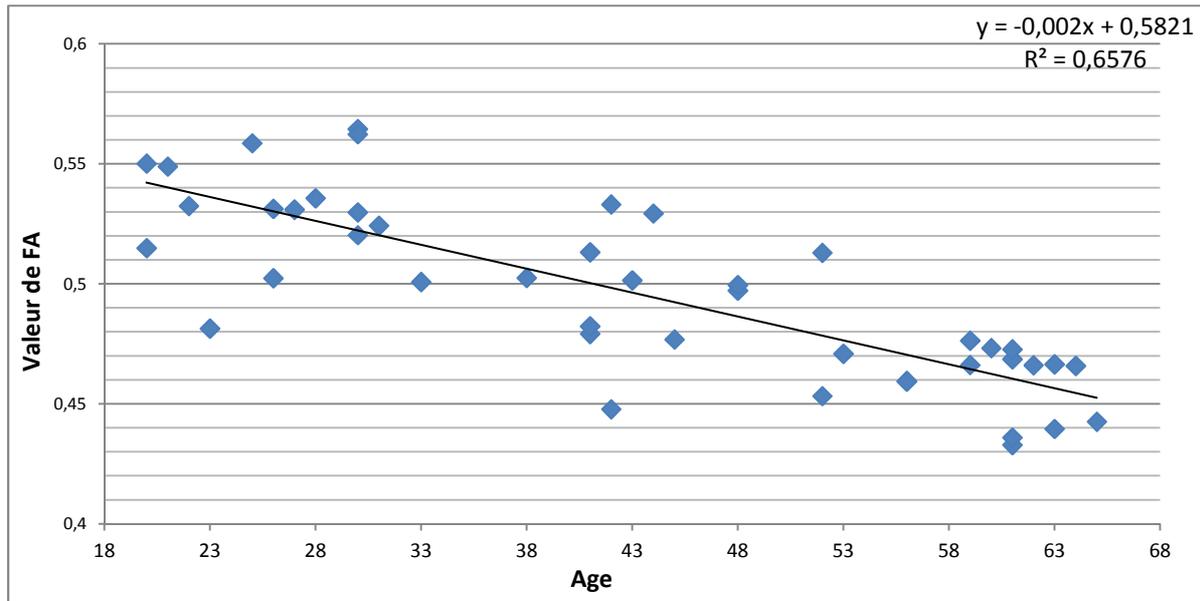


**Figure 91 : Carte statistique de corrélation négative de la FA en fonction de l'âge ( $p < .05$  avec correction FWE).**

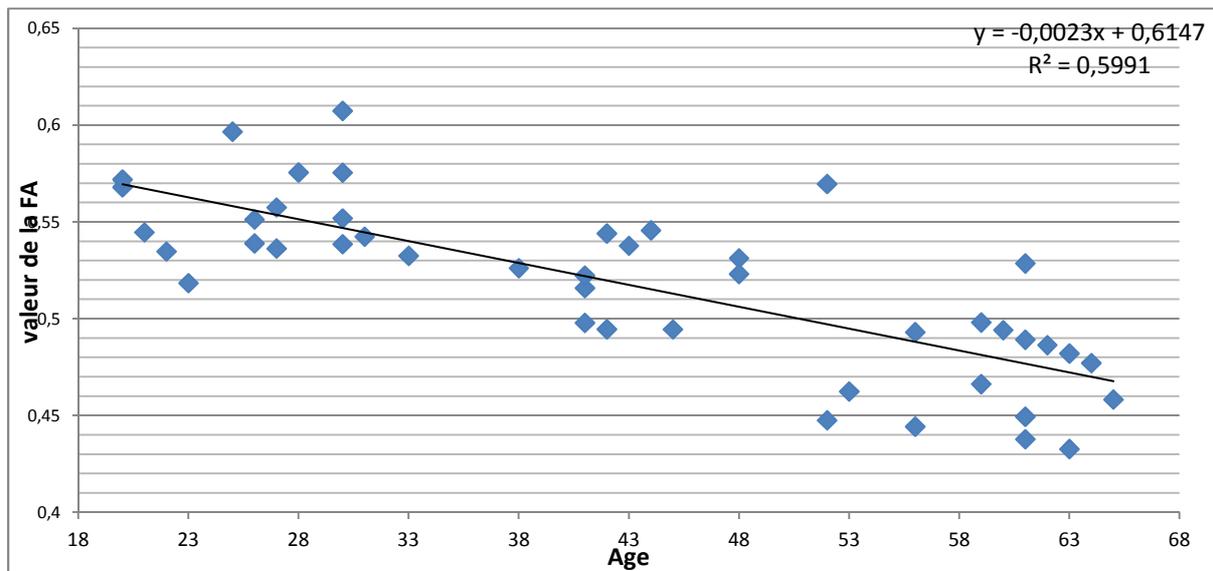
Trois régions ont atteint le seuil de significativité :

- une région localisée dans le genou du corps calleux et dans la partie antérieure de la corona radiata dans l'hémisphère gauche et dont le voxel le plus significatif a pour coordonnées MNI (-14 30 18) ;
- une région localisée dans le genou du corps calleux et dans la partie antérieure de la corona radiata dans l'hémisphère droit et dont le voxel le plus significatif a pour coordonnées MNI (14 40 -4) ;
- une région basée dans la partie droite du cervelet et dont le voxel le plus concerné a pour coordonnées MNI (46 -48 -40).

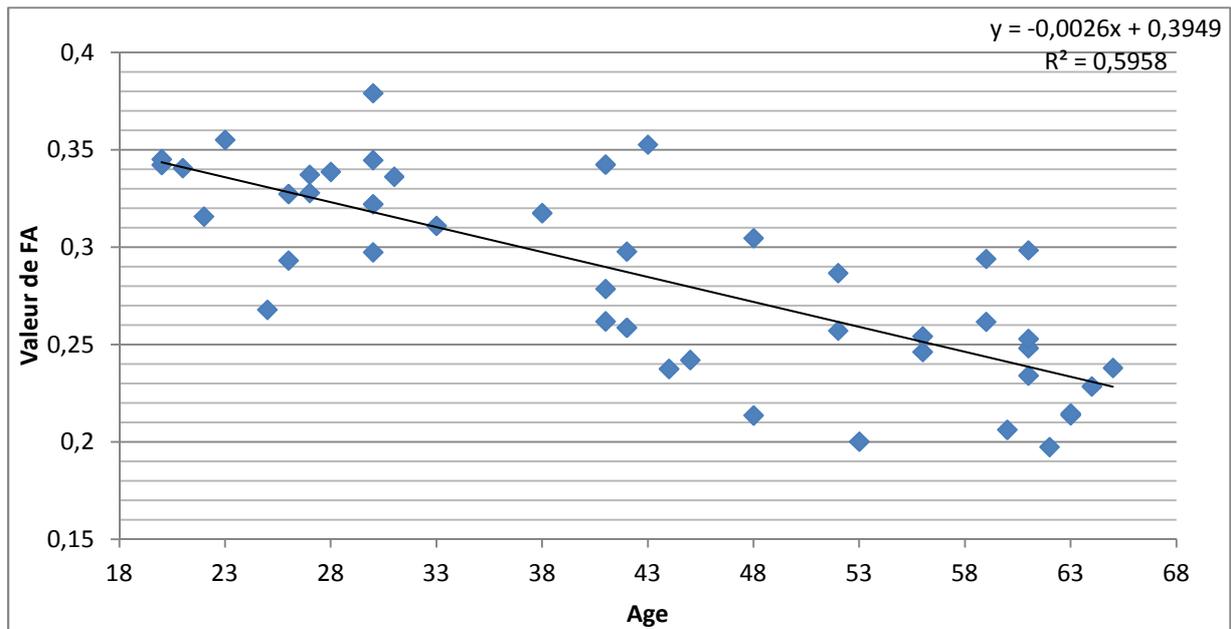
Pour étudier la corrélation, nous avons extrait la valeur moyenne de la FA dans chacun des trois "clusters" (grâce à la toolbox MarsBaR). Le nuage de point et la droite de corrélation de chacune des corrélations sont représentés dans les figures 92, 93 et 93.



**Figure 92 :** Evolution de la FA en fonction de l'âge pour la région dans le genou du corps calleux et dans la partie antérieure de la corona radiata dans l'hémisphère gauche.



**Figure 93 :** Evolution de la FA en fonction de l'âge pour la région dans le genou du corps calleux et dans la partie antérieure de la corona radiata dans l'hémisphère droit.



**Figure 94:** Evolution de la FA en fonction de l'âge pour la région dans la partie droite du cervelet.

## 5.2.2. *Index de diffusivité moyenne (MD)*

Le second index que nous avons calculé grâce à l'acquisition DTI est l'index de diffusivité moyenne (MD).

### 5.2.2.1. *Méthode*

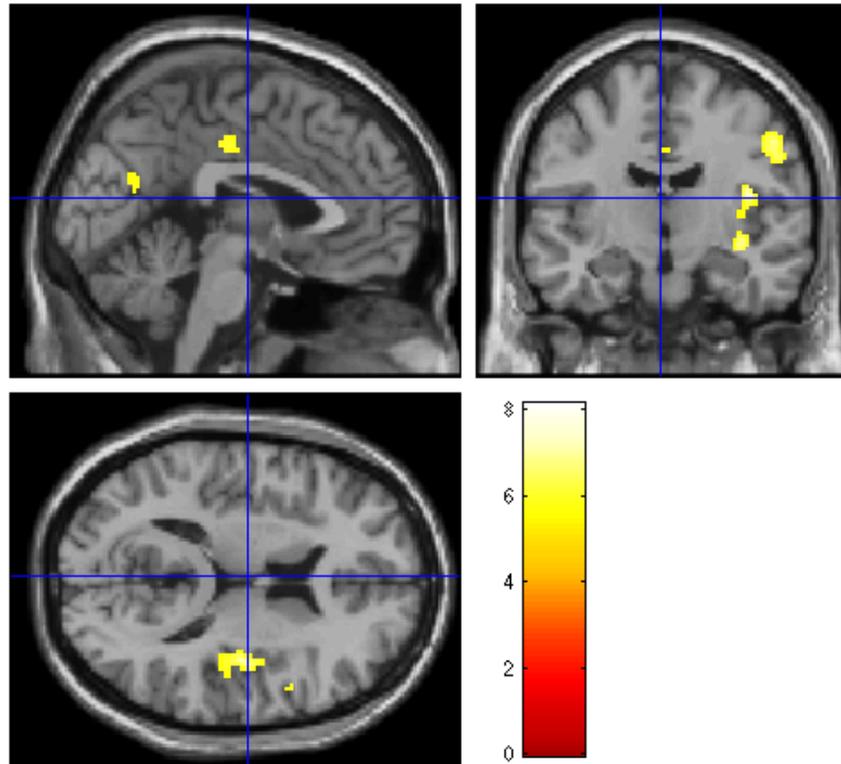
Pour l'exploitation de la diffusivité moyenne, nous avons utilisé la méthodologie suivante :

- calcul des cartes de MD pour chacun des sujets ;
- normalisation de ces images sur le template MNI ;
- analyse de la MD en fonction de l'âge (carte de corrélation).

Les cartes de MD pour chaque sujet ont été normalisées en utilisant et appliquant les mêmes paramètres de transformation que ceux utilisés pour les cartes de FA (voir paragraphe 5.2.1.1). Ces cartes normalisées, masquées, lissées, sont ensuite corrélées pour être étudiées en fonction de l'âge.

### 5.2.2.2. *Résultats*

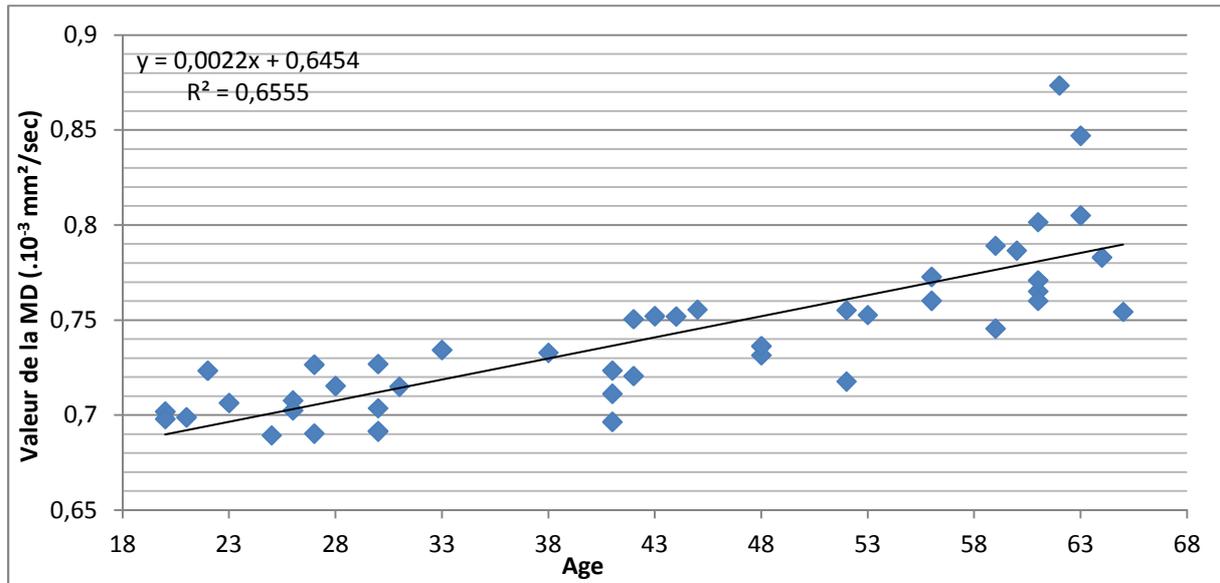
Nos résultats ont révélé l'existence d'une corrélation positive entre les cartes de MD et l'âge (figure 95).



**Figure 95 : Carte statistique de corrélation positive de la MD en fonction de l'âge ( $p < .05$  avec correction FWE).**

Les régions principales concernées se situent dans la substance grise : dans l'insula (droite principalement et gauche), le putamen (à droite), régions frontales inférieure (droite et gauche), supérieure (droite) et médiane, et le cingulum médian (droite et gauche), régions pariétales supérieure et inférieure (gauche), régions occipitales supérieure et médiane (gauche), opercule Rolandic (droite), régions postcentrale ( droite et gauche) et précentrale (droite), cunéus (gauche), calcarine (gauche) et précuneus (droite et gauche).

Nous avons extrait les données de la région la plus importante (taille de 483 voxels), elle se situe dans l'insula à droite et qui est centrée sur point de coordonnées MNI (38 -6 4). Nous avons extrait la valeur moyenne de la MD dans l'ensemble du cluster (grâce à la toolbox MarsBaR) que nous avons corrélé avec l'âge et nous obtenons le graphe présenté en figure 96.



**Figure 96 : Evolution de la MD en fonction de l'âge pour la région insula droite.**

Nous n'avons trouvé aucune corrélation significative négative entre l'âge et MD.

### 5.2.3. Discussion

Les études portant sur l'intégrité de la substance blanche en fonction de l'âge ont trouvé que chez les sujets âgés normaux, une réduction de la fraction d'anisotropie est observée. Cette réduction de la FA s'observent plus précisément dans les régions frontales et dans la partie antérieure du corps calleux (genou du corps calleux) (Head et al., 2004, Pfefferbaum et al., 2005, Salat et al., 2005, Sullivan and Pfefferbaum, 2006, Sullivan et al., 2006, Grieve et al., 2007, Pagani et al., 2008, Kochunov et al., 2007, Furutani et al., 2005). L'anisotropie dans le corps calleux semble décroître avec l'âge et cette diminution suit un gradient antéro-postérieur, le genou du corps calleux ayant une fraction d'anisotropie plus faible que le splénium (Pfefferbaum et al., 2005, Salat et al., 2005, Pfefferbaum et al., 2000, Sullivan et al., 2001, Nusbaum et al., 2001, Abe et al., 2002). D'autres études montrent une réduction de la fraction d'anisotropie dans le pariétal et le temporal (Lehmbeck et al., 2006, Grieve et al., 2007) ou encore une réduction globale de la fraction d'anisotropie à travers tout le cerveau (Madden et al., 2004).

Pour des sujets Mild Cognitive Impairment (MCI) ou des patients atteints de la Maladie d'Alzheimer, les résultats semblent plus variables. Certains montrent une diminution dans le pariétal (Medina et al., 2006), d'autres dans le temporal (Naggara et al., 2006, Takahashi et al., 2002) ou encore à la fois

dans le pariétal et le temporal (Bozzali et al., 2002, Huang et al., 2007, Xie et al., 2006). Damoiseaux et collègues (Damoiseaux et al., 2009) trouvent une diminution de la fraction d'anisotropie dans le lobe temporal antérieur gauche comparativement aux sujets âgés normaux et concluent que la maladie d'Alzheimer n'est pas une simple accélération de l'effet de l'âge.

Dans notre étude, une corrélation négative de la FA en fonction de l'âge a été trouvée dans le genou du corps calleux et dans la partie antérieure de la corona radiata, ainsi que dans le cervelet. Ceci est en accord avec la littérature. La diminution de la FA en fonction de l'âge représente une perte d'orientation microstructurale dans ces régions au cours du vieillissement. Pour mieux définir les faisceaux de fibre impliqués dans les modifications dues à l'âge, nous allons nous servir de ces trois régions d'intérêt trouvées en tant que points d'entrée pour les méthodes de tractographie (voir chapitre 7).

Au sujet de la diffusivité moyenne, nous avons trouvé que la région du putamen a une corrélation positive en fonction de l'âge. Ceci correspond avec certains résultats de Chérubin et al. (Cherubini et al., 2009). Cependant dans cette étude, l'analyse n'a porté que sur les noyaux sous-corticaux en utilisant des régions d'intérêt et non pas voxel à voxel comme dans notre analyse. Les auteurs ont montré une augmentation significative de la MD en fonction de l'âge dans les régions du thalamus, du putamen, et du noyau caudé.

La MD peut être considéré comme un reflet de l'intégrité microstructurale. C'est donc un paramètre qui s'avère pertinent en particulier pour l'étude de la substance grise. Il est d'ailleurs intéressant de noter que nos résultats montrent des différences significatives principalement dans des régions corticales ou sous-corticales, i.e. de substance grise. Par ailleurs, nous avons donc trouvé des modifications liées à l'âge de la substance grise en termes d'atrophie et de diminution d'épaisseur corticale (voir chapitre 2) auxquelles vient s'ajouter ce résultat sur l'intégrité microstructurale. Il apparaît donc particulièrement intéressant de mettre en relation ces types de modifications respectivement macro- et microstructurales. Nous aborderons ce point dans le chapitre 7.



## *Chapitre 6. Etude de la connectivité anatomique*

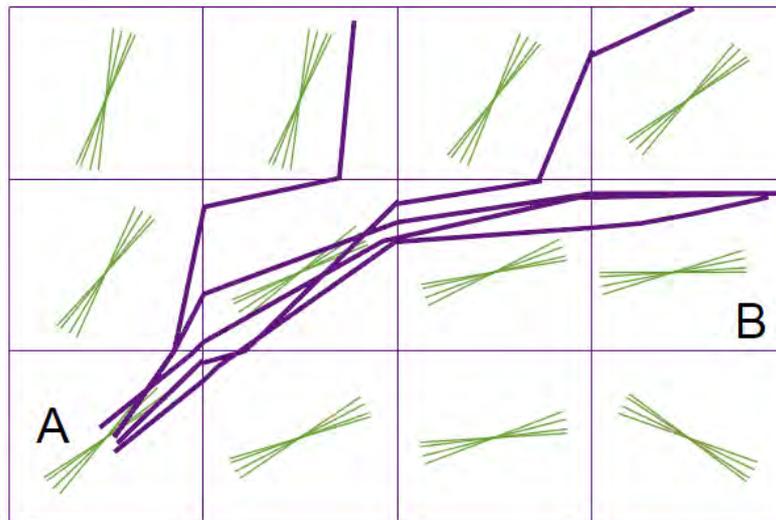
Pour l'étude de la connectivité anatomique, nous avons utilisé l'imagerie DTI afin d'extraire les liens structurels entre différentes régions cérébrales.

### *6.1. Méthodes d'analyse de la connectivité anatomique*

#### *6.1.1. Méthode de tractographie*

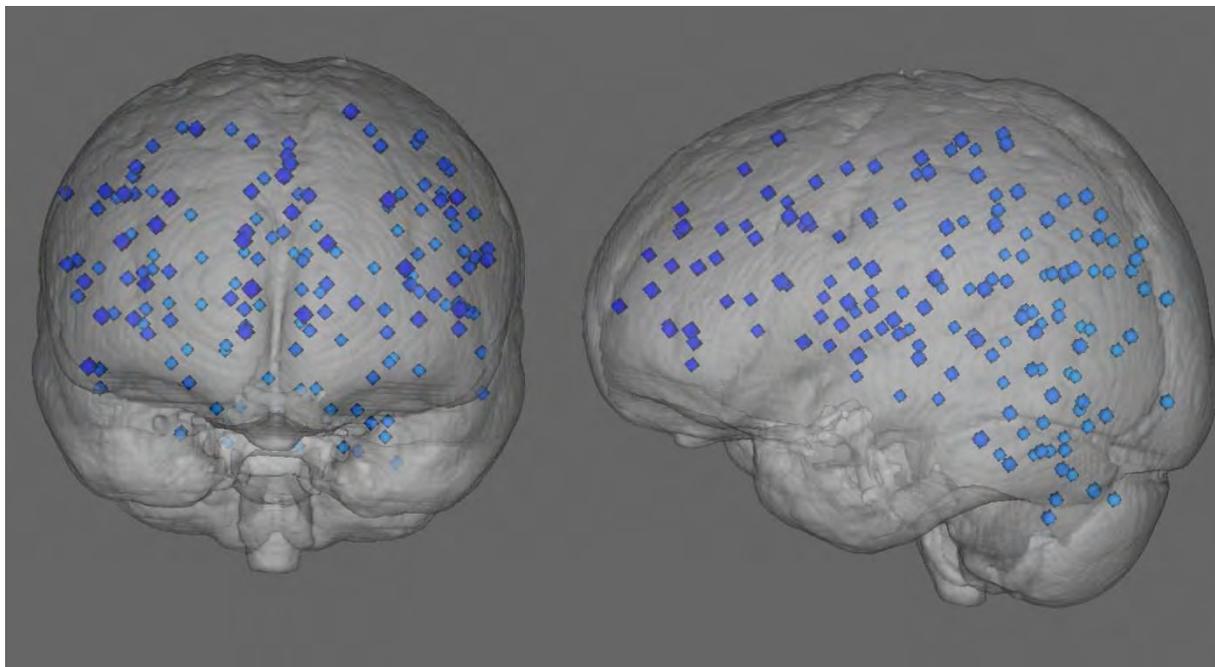
Les images DTI ont été analysées en utilisant FSL version 4.1 (FMRIB Software Library Oxford Centre for Functional MRI of the Brain (FMRIB), UK) (Behrens et al., 2003, Smith et al., 2004, Woolrich et al., 2009). En utilisant l'outil "eddy current correction" issue de FMRIB's Diffusion Toolbox (FDT, version 2.0), les données de diffusion de chaque sujet ont été corrigées pour les distorsions des courants de Foucault et les artefacts de mouvement. Les images de diffusion ont ensuite été coréregistrées au template MNI. Nous avons effectué une tractographie par une méthode probabiliste basée sur un modèle multifibre et appliquée en utilisant les routines mises en œuvre dans l'outil Diffusion FMRIB (nombre de streamline = 5000 ; longueur de pas = 0,5 mm ; rayon courbure = 0,2 (Smith et al., 2004, Behrens et al., 2003)). L'outil PROBTRACKX permet d'utiliser directement les matrices de corégraphie spatiale (B0 vers MNI) afin de définir les régions "seed" (point de départ de la tractographie) dans le référentiel de MNI pour la tractographie probabiliste.

La figure 97 illustre une tractographie probabiliste d'un point A vers un point B.



**Figure 97 : Illustration de méthode de tractographie probabiliste. Probabilité de tractographie qui commence d'un point A et arrive au point B :  $P_{AB}=M/N$ , M étant le nombre de streamlines qui arrivent à B, et N étant le nombre de streamlines qui partent de A (Behrens et al., 2003, Parker et al., 2003)**

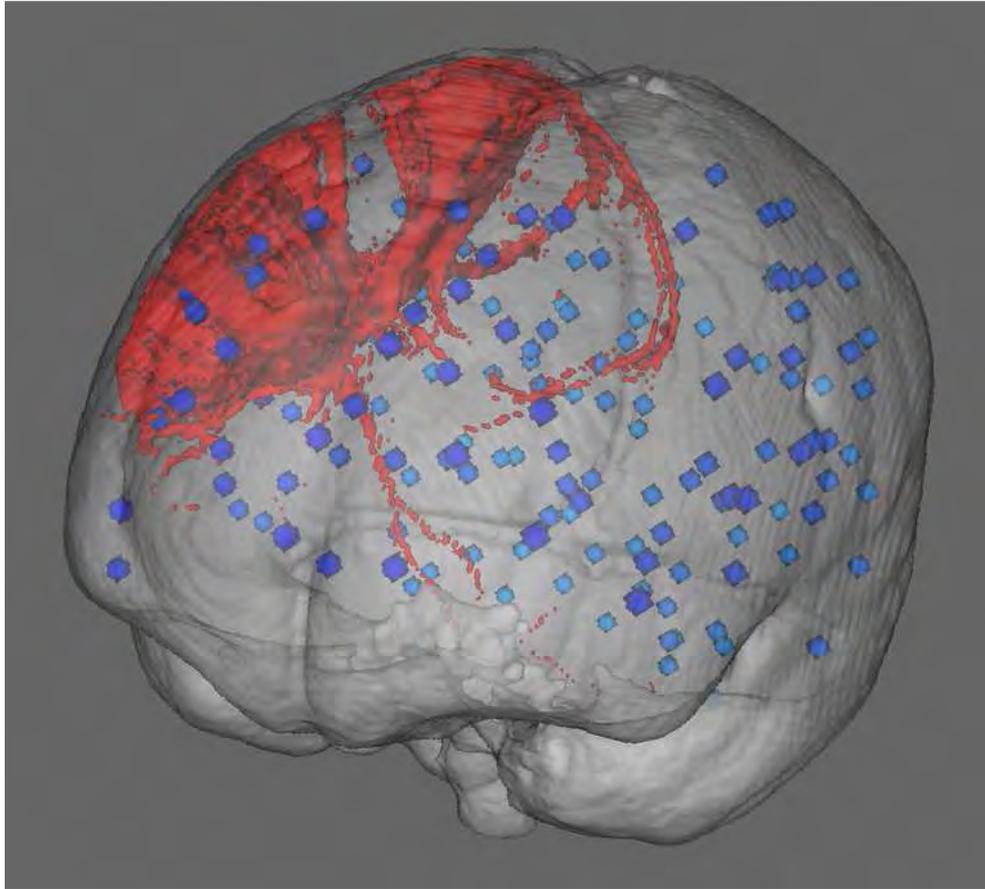
Les 160 aires de Dosenbach ont été utilisées comme seed (figure 98). Ainsi, 160 tractographies ont été réalisées pour chaque sujet.



**Figure 98 : Représentation en transparence des 160 régions-seed (sphères de 5mm de diamètre) définies par les coordonnées de Dosenbach (Dosenbach et al., 2010) (coordonnées basées sur une série de méta-analyses d'études d'activation cérébrales en IRM fonctionnelle voir annexe 2).**

### 6.1.2. *Création de la matrice reflétant le réseau de connexions structurelles*

Nous avons créé une matrice pour chaque sujet à partir des 160 tractographies. A titre d'exemple, la figure 99 illustre les résultats d'une tractographie réalisée à partir d'une région-seed (D45).



**Figure 99 : Représentation de la tractographie à partir d'une aire localisée dans le lobe frontal droit (D45).**

Une matrice 160x160 est donc créée par sujet. Une ligne représente les résultats de la tractographie d'une région-seed au niveau des 160 régions exprimés en nombre de streamline passant par cette région. La matrice résultante est donc pondérée. Il existe 160 lignes (seed) et 160 colonnes (résultats tractogramme). Il est important de noter, qu'utilisant une méthode probabiliste, les résultats de la tractographie d'un point A vers un point B ne seront pas forcément les mêmes que du point B vers le point A. La matrice résultante est donc une matrice orientée.

Nous obtenons pour chaque sujet, une matrice orientée et pondérée de 160x160, où chaque case va correspondre à la connexion entre les deux aires correspondantes. La figure 100 illustre un exemple simplifié d'une matrice orientée et pondérée.

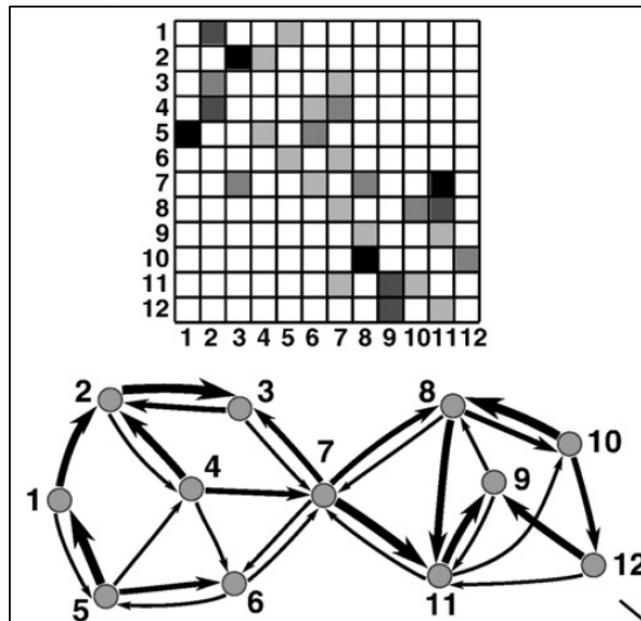


Figure 100 : Exemple d'une matrice orientée et pondérée et réseau correspondant.

### 6.1.3. *Méthode d'analyse du réseau*

Nous avons analysé cette matrice, selon les méthodes de la théorie des graphes (Rubinov and Sporns, 2010, Rubinov et al., 2009, Bullmore and Sporns, 2009, Bullmore and Bassett, 2011, Bassett and Bullmore, 2009, Meunier et al., 2009, Hagmann et al., 2008, Sporns et al., 2004, Sporns, 2010, Chen et al., 2008).

Nous avons calculé un certains nombres de paramètres qui permettent d'exploiter le réseau (figure 101). Chaque nœud de la matrice correspond à une aire, et chaque lien à une connexion.

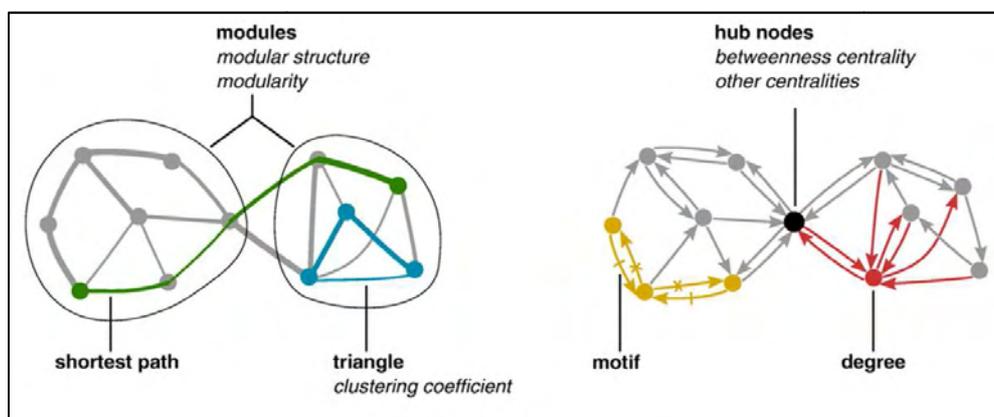


Figure 101 : Illustration des paramètres d'exploitation du réseau.

Voici les paramètres que nous avons exploités :

- Paramètres de base :
  - Degrés de chaque nœud : nombre de connexions que fait cette aire ;
  - Force de chaque nœud : nombre de connexions que fait cette aire pondéré par la force de cette connexion ;
- Paramètres de ségrégation :
  - Le nombre de modules : nombre de sous-réseaux qui constituent la matrice (Newman and Girvan, 2004) ;
  - Coefficient de clustering : quantifie la probabilité que deux nœuds reliés à un même nœud soient eux-mêmes reliés directement entre eux, notion de triangle ;
- Paramètres de centralité :
  - A l'intérieur d'un module : Le degré de Z-score de chaque aire qui participe à ce module : valeur négative si l'aire donne des connexions et valeur positive si l'aire reçoit. La somme de tous les Z-score des aires dans chaque module est égale à zéro ;
  - Globale : notion de hub. Un hub est un nœud ayant un degré élevé de connexions et une forte centralité. La centralité d'un nœud mesure combien de chemins les plus courts entre les paires de nœuds dans le réseau le traverse.

L'ensemble des formules ont été tiré de l'article de Rubinov et Sporns et se trouve en annexe 3 (Rubinov and Sporns, 2010).

Dans un premier temps nous avons réalisé la moyenne des matrices (160x160) pour l'ensemble des sujets et analysé certains paramètres permettant de décrire les réseaux (paramètres ci-dessus).

Dans un deuxième temps, nous avons étudié la corrélation avec l'âge (corrélation non-paramétrique en rang de Spearman) de ces paramètres. Nous avons retenus comme significatifs les paramètres inférieur au seuil de significativité  $p < .05$  corrigé par la méthode de Bonferroni-Holm (Sankoh et al., 1997) pour comparaison multiple.

Enfin, nous avons scindé notre groupe en deux comme pour l'étude de l'épaisseur corticale (voir chapitre 2) : un groupe de sujets jeunes (17 sujets de 20 à 35 ans moyenne d'âge  $26,41 \pm 4,06$ ) et un groupe de sujets âgés (17 sujets de 50 à 65 ans moyenne d'âge  $59,29 \pm 4,10$ ), et étudié les différences des paramètres du réseau existantes entre ces deux groupes. Pour ce faire nous avons calculé la matrice moyenne des 17 matrices des sujets jeunes et la matrice moyenne des 17 matrices des sujets âgés. Ce type de comparaison de matrice moyenne a déjà été réalisé entre deux groupes

ayant un âge différent (Hagmann et al., 2010) ou en comparaison d'un groupe de sujets sains et d'un groupe de patients (Bassett et al., 2008). Nous avons calculé et comparé qualitativement et quantitativement les modules extraits de ces deux réseaux. Par la suite, nous avons analysé la différence groupe jeune versus groupe âgé des paramètres de degré, de force, de hub et de coefficient de clustering pour chacune des 160 aires. Les résultats retenus correspondent aux paramètres présentant une différence supérieure à 3 déviations standard de la différence moyenne.

## 6.2. *Résultats*

### 6.2.1. *Etude de la connectivité anatomique moyenne*

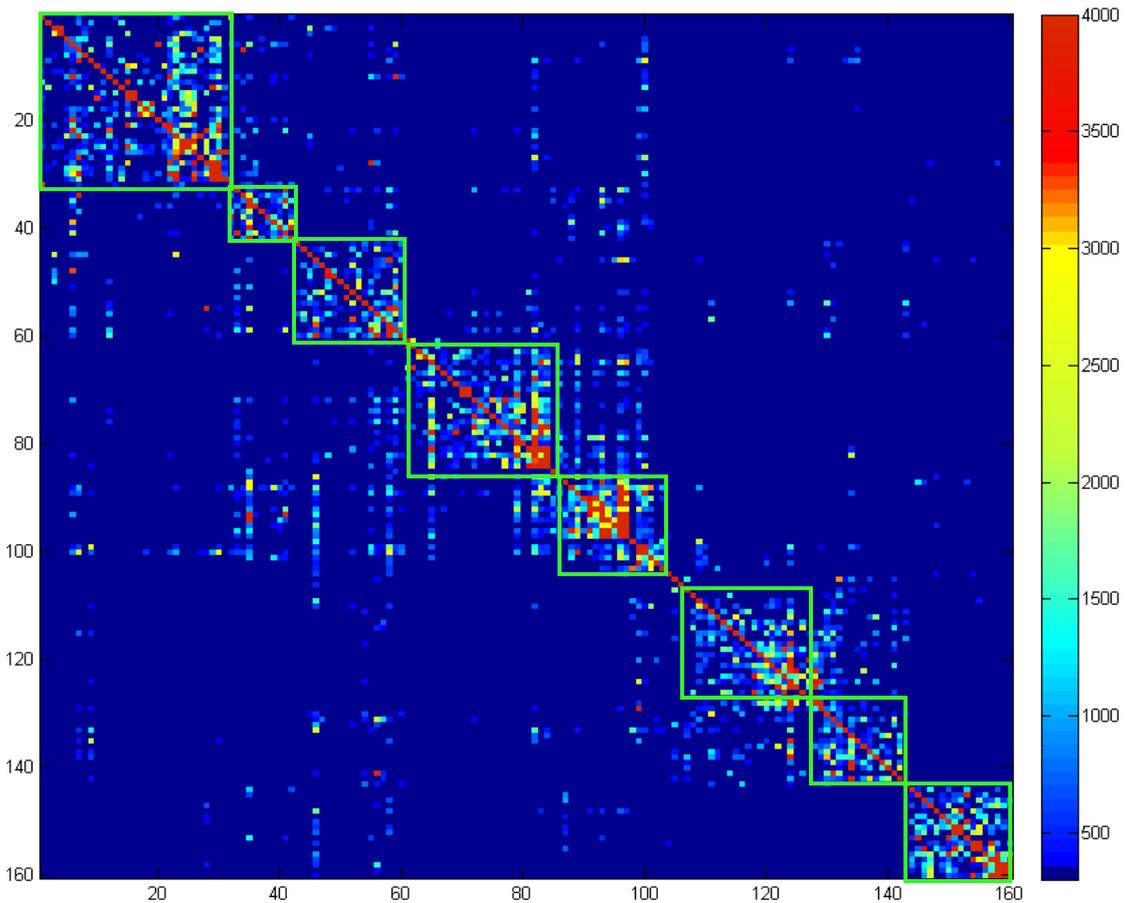
Nous avons étudié la matrice moyenne de l'ensemble des sujets.

Nous avons calculé le nombre de modules (sous-réseaux) présents dans la matrice. 13 modules ont été identifiés. Le tableau 27 indique 13 modules structurels trouvés dans le réseau.

**Tableau 27 : Tableau indiquant la correspondance des modules trouvés avec les 160 aires étudiées et les réseaux fonctionnels qui y sont associés. Voir annexe 4 pour description détaillée des aires.**

<b>Module</b>	<b>Correspondance aux réseaux fonctionnels de Dosenbach (Nombre d'aires associé au réseau Dosenbach/Nombre total d'aires du module)</b>
<b>1</b>	14/31 : sensori-moteur 9/31 : cingulo-operculaire 5/31 : fronto-pariétal 2/31 : default-mode 1/31 : occipital
<b>2</b>	6/11 : occipital 2/11 : cingulo-operculaire 2/11 : default-mode 1/11 : fronto-pariétal
<b>3</b>	7/18 : cingulo-operculaire 7/18 : fronto-pariétal 3/18 : default-mode 1/18 : occipital
<b>4</b>	16/24 : default-mode 5/24 : cingulo-operculaire 2/24 : sensori-moteur 1/24 : fronto-pariétal
<b>5</b>	9/13 : occipital 3/13 : default-mode 1/13 : cervelet
<b>6</b>	4/6 : occipital 2/6 : default-mode
<b>7</b>	1/1 : default-mode
<b>8</b>	2/3 : sensori-moteur 1/3 : cingulo-operculaire
<b>9</b>	10/22 : sensori-moteur 6/22 : fronto-pariétal 3/22 : default-mode 2/22 : cingulo-operculaire 1/22 : occipital
<b>10</b>	6/13 : cingulo-operculaire 5/13 : sensori-moteur 2/13 : default-mode
<b>11</b>	1/1 : fronto-pariétal
<b>12</b>	1/1 : cervelet
<b>13</b>	16/16 : cervelet

La matrice moyenne (160x160) de l'ensemble des sujets triée par module est représentée à la figure 102. Les modules 1 (sensori-moteur et cingulo-operculaire), 2 (occipital), 3 (cingulo-operculaire et fronto-pariétal), 4 (default-mode), 5 (occipital), 9 (sensori-moteur et fronto-pariétal), 10 (cingulo-operculaire et sensori-moteur) et 13 (cervelet) sont encadrés.



**Figure 102 : Matrice des connexions des 160 aires triées par module. Les encadrés représentent dans l'ordre les modules 1 (sensori-moteur et cingulo-operculaire), 2 (occipital), 3 (cingulo-operculaire et fronto-pariétal), 4 (default-mode), 5 (occipital), 9 (sensori-moteur et fronto-pariétal), 10 (cingulo-operculaire et sensori-moteur) et 13 (cervelet)**

### 6.2.2. *Corrélation en fonction de l'âge*

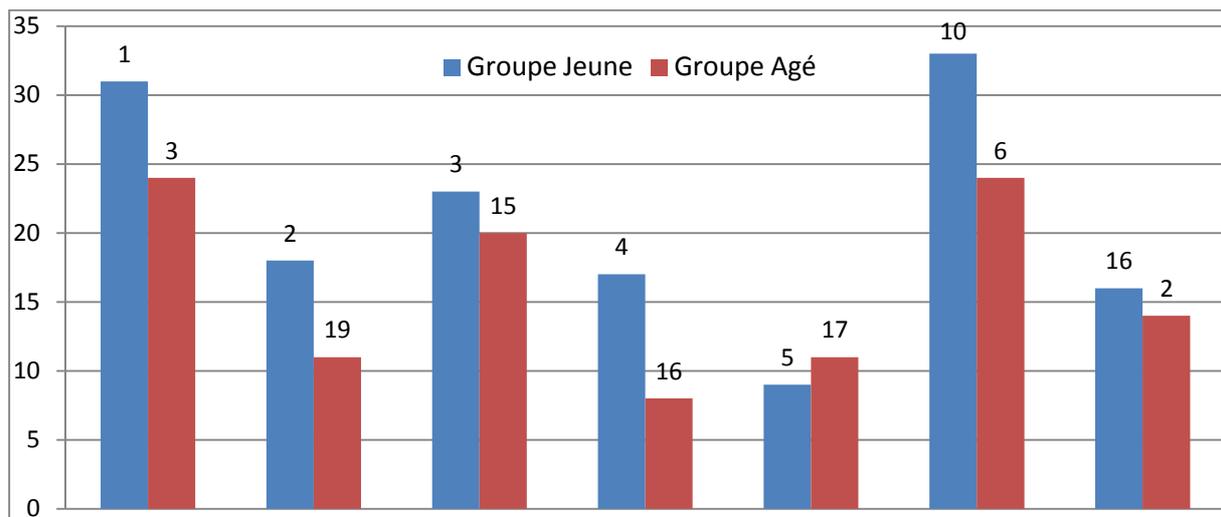
Des corrélations positives significatives ont été retrouvées entre l'âge et le degré de certains nœuds. Les aires concernées sont les aires D71 (ganglion de la base, réseau du cingulo-operculaire), D72 (temporal inférieur réseau du default-mode), D85 (précunéus réseau du default-mode), D92 (occipital réseau du default-mode), D106 (occipital réseau de l'occipital) et D115 (cingulaire postérieur réseau du default-mode).

Nous n'avons retrouvé aucune corrélation significative entre l'âge et la force des nœuds, le nombre de module, la centralité du hub, ni le coefficient de clustering.

### 6.2.3. Comparaison des données selon deux groupes : jeunes versus âgés

Pour la matrice moyenne du groupe de sujets jeunes, nous avons trouvé 16 modules, et pour la matrice moyenne du groupe de sujets âgés 19 modules ont été définis. L'analyse qualitative des modules montre que 7 modules semblent identiques. Par exemple les aires présentes dans le module labellisé n°3 de la matrice des sujets âgés sont regroupées entièrement dans un même module labellisé n°1 dans la matrice des sujets jeunes. La figure 103 donne une représentation graphique du degré de recouvrement entre les modules des jeunes et les modules des âgés. Le degré de recouvrement des modules extraits des deux réseaux est simplement le nombre d'aires qu'ils ont en commun sachant qu'à chaque fois, l'intégralité des aires présentes dans le plus petit module est contenue dans le module associé de l'autre groupe. Par exemple, le module 1- Groupe Jeune et le module 3 -Groupe Agé ont 24 aires en commun (c'est à dire l'intégralité des aires du module 3).

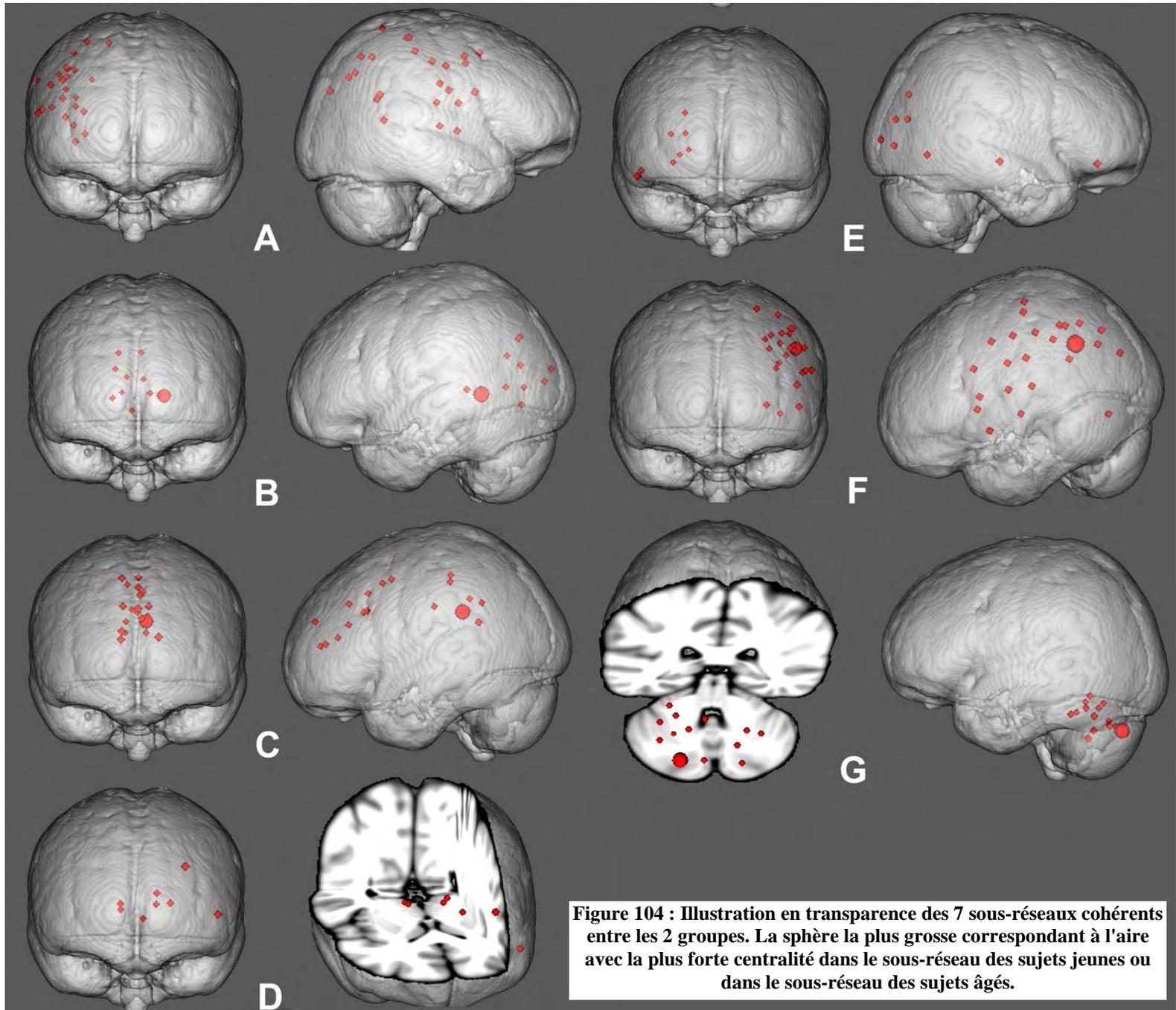
La composition de l'ensemble des modules et des aires les composants se trouvent en annexe 5.



**Figure 103 : Représentation du recouvrement inter-modules entre les deux groupes. Les barres représentent le nombre d'aires impliquées dans le module labellisé par son numéro indiqué au-dessus de la barre.**

En effet, comme nous pouvons l'observer, pour 6 des 7 modules du réseau des sujets jeunes, le passage de sujets jeunes à sujets âgés se traduit par une diminution du nombre d'aires ; et un module seulement se traduit par une augmentation du nombre d'aires.

La figure 104 illustre la localisation anatomique des aires en commun des 7 sous-réseaux pour lesquels nous avons montré une similitude dans les deux groupes de sujets.



**Labellisation des réseaux :**

A = réseau fronto-temporo-pariétal droit

B = réseau occipital

C = réseau cingulaire

D = réseau thalamo-frontal

E = réseau occipito-temporo-frontal droit

F = réseau fronto-temporo-pariétal gauche

G = réseau du cervelet

Figure 104 : Illustration en transparence des 7 sous-réseaux cohérents entre les 2 groupes. La sphère la plus grosse correspondant à l'aire avec la plus forte centralité dans le sous-réseau des sujets jeunes ou dans le sous-réseau des sujets âgés.

Nous avons labellisé les 7 sous-réseaux de connectivité anatomique en fonction de leur localisation spatiale : A = réseau fronto-temporo pariétal droit ; B = réseau occipital ; C = réseau cingulaire ; D = réseau thalamo-frontal ; E = réseau occipito-temporo-frontal droit ; F =réseau fronto-temporo pariétal gauche ; et G = réseau du cervelet. Et nous avons comparé ces sous-réseaux anatomiques avec les réseaux fonctionnels associés aux aires de Dosenbach (tableau 28).

**Tableau 28 : Correspondance entre les sous-réseaux obtenus en connectivité anatomique et les sous-réseaux d'appartenance aux aires de Dosenbach**

Module	Réseau connectivité anatomique	Correspondance aux réseaux fonctionnels de Dosenbach (Nombre d'aires associé au réseau Dosenbach/Nombre total d'aires du module)
<b>A</b>	fronto-temporo pariétal droit	12/24 : sensori-moteur 5/24 : cingulo-operculaire 5/24 : fronto-pariétal 2/24 : default-mode
<b>B</b>	occipital	8/11 : occipital 2/11 : default-mode 1/11 : cervelet
<b>C</b>	cingulaire	12/20 : default-mode 5/20 : cingulo-operculaire 2/20 : sensori-moteur 1/20 : fronto-pariétal
<b>D</b>	thalamo-frontal	6/8 : cingulo-operculaire 1/8 : default-mode 1/8 : fronto-pariétal
<b>E</b>	occipito-temporo-frontal droit	6/8 : occipital 2/8 : default-mode
<b>F</b>	fronto-temporo pariétal gauche	10/24 : sensori-moteur 6/24 : fronto-pariétal 4/24 : cingulo-operculaire 3/24 : default-mode 1/24 : occipital
<b>G</b>	cervelet	14/14 :cervelet

Les comparaisons entre les deux groupes du degré, de la force, de la notion de hub et du coefficient de clustering pour l'ensemble des nœuds des matrices sont respectivement représentées aux figures 105, 106, 107 et 108.

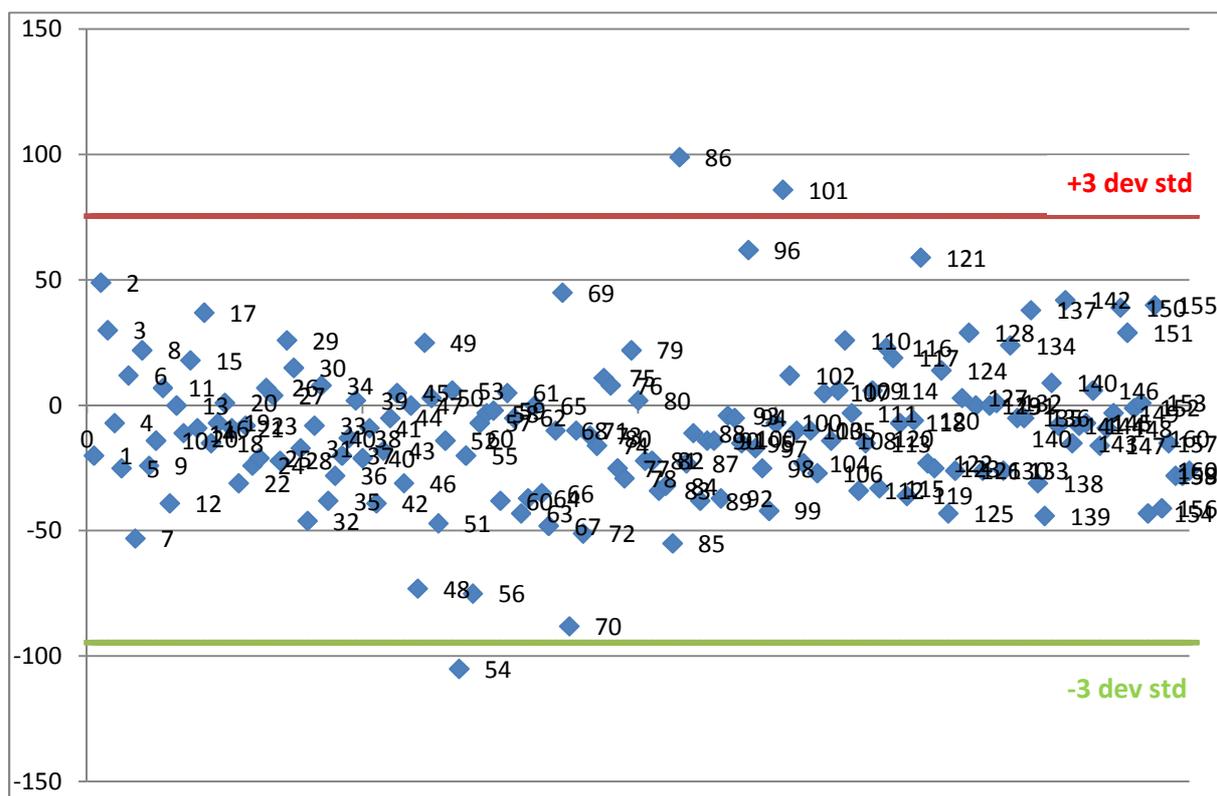


Figure 105 : Différence de degré (groupe jeune versus groupe âgé).

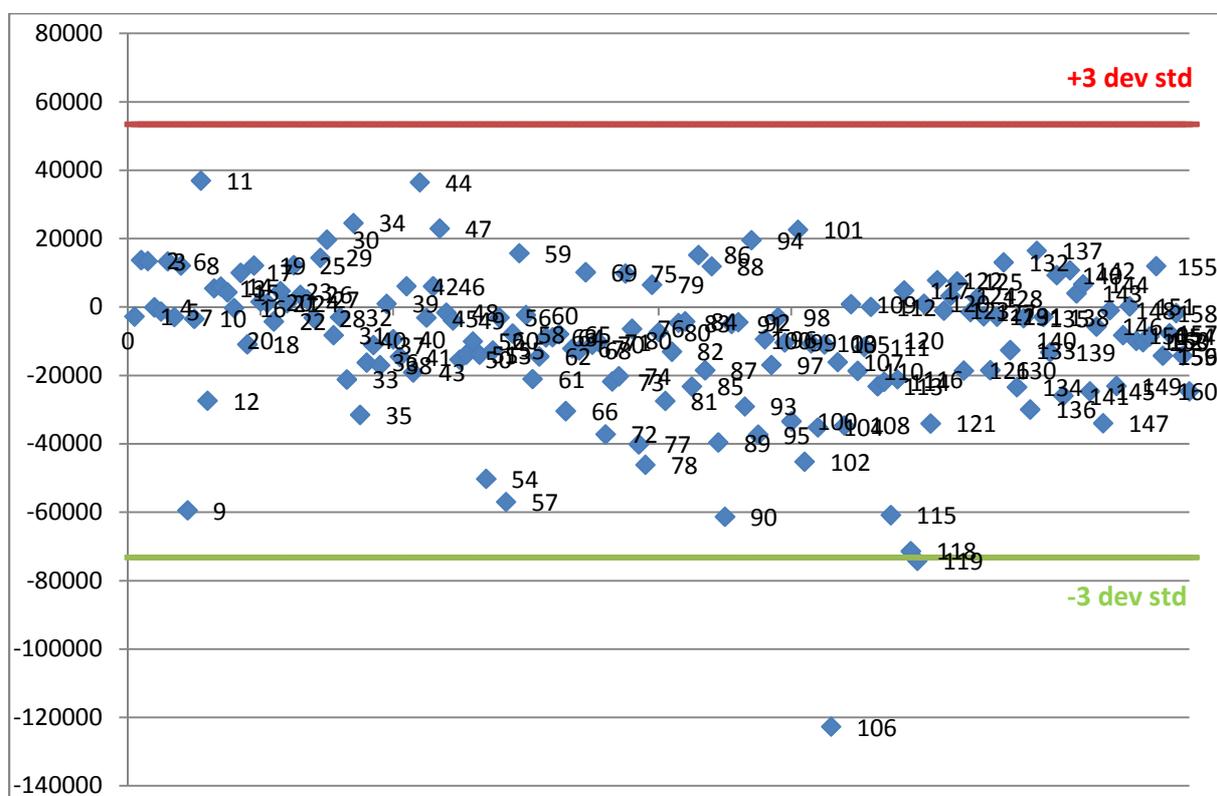


Figure 106 : Différence de force (groupe jeune versus groupe âgé).

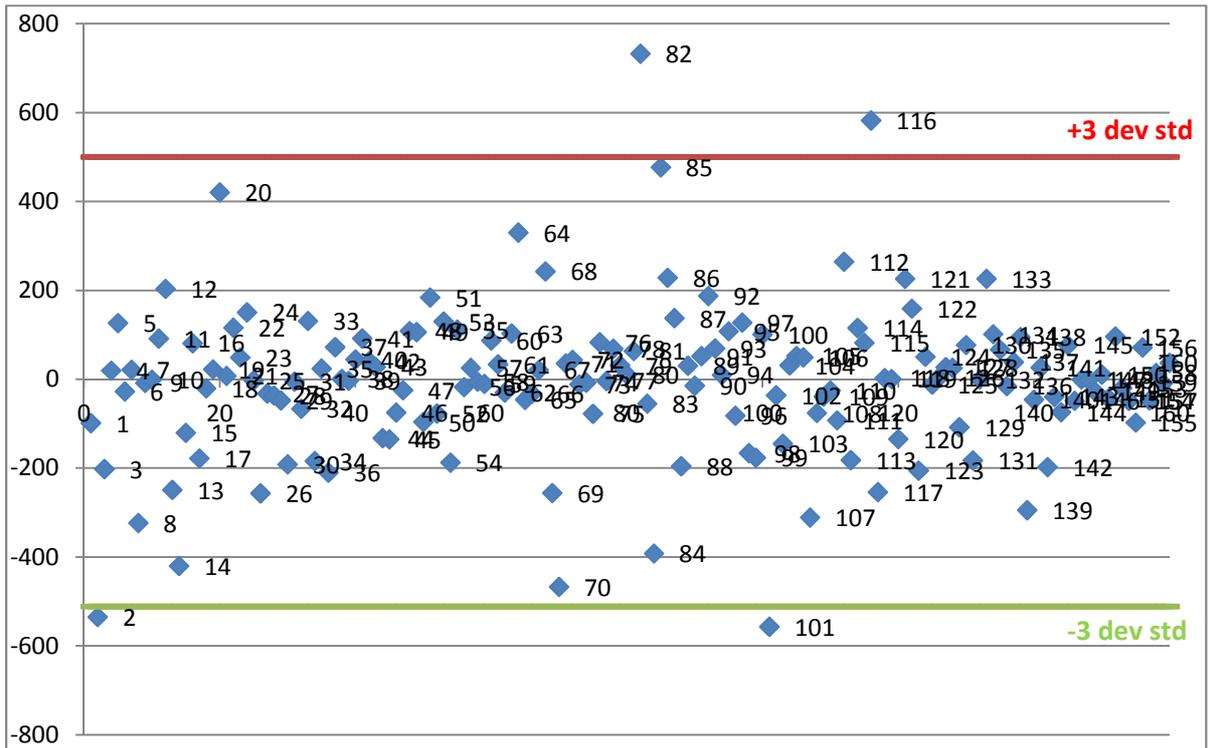


Figure 107 : Différence de hub (groupe jeune versus groupe âgé)

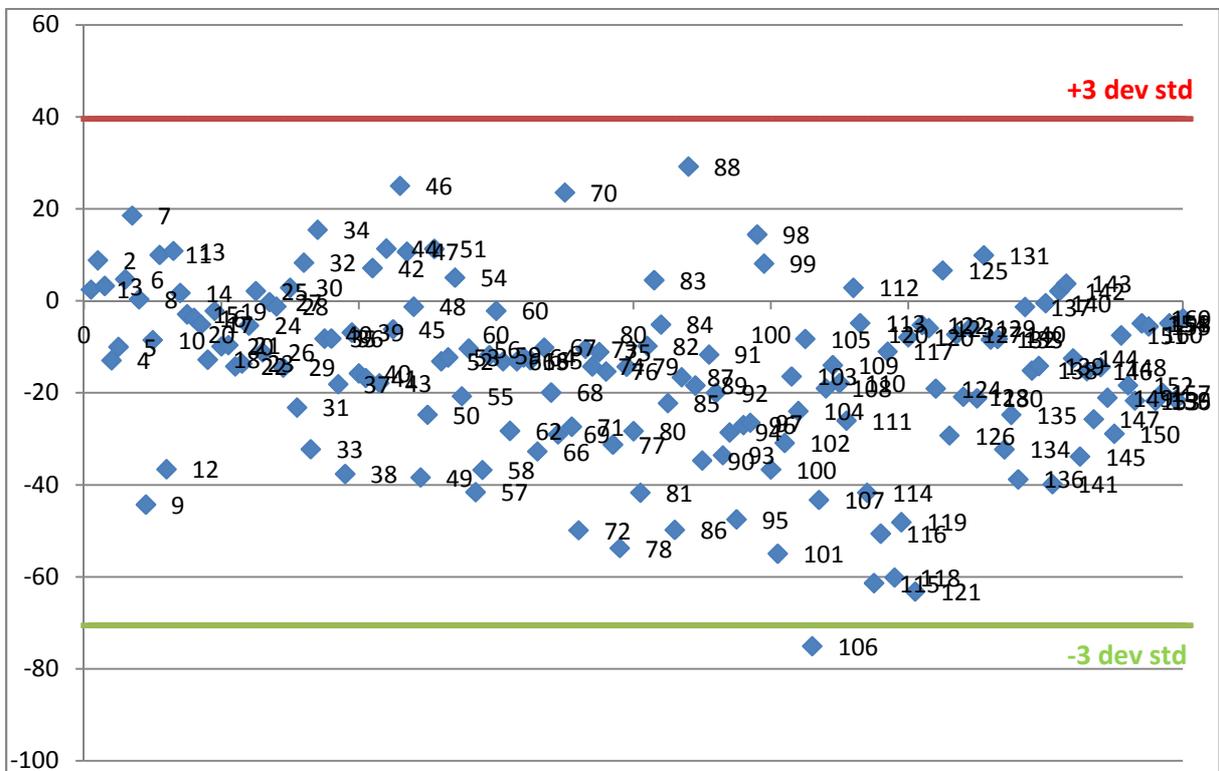


Figure 108 : Différence de coefficient de clustering (groupe jeune versus groupe âgé).

La comparaison du degré en fonction de l'âge montre une réorganisation avec une diminution du nombre de degré pour 2 aires pariétales (D86, D101) et une augmentation du nombre de degré au niveau également d'une aire pariétale (D54). Une augmentation de la force et du coefficient de clustering est observée dans la même aire occipitale (D106). Au niveau du paramètre de hub, les résultats montrent une réorganisation au niveau pariétal avec une augmentation dans l'aire pariétale D101 et une diminution dans l'aire pariétale D116. Une augmentation du paramètre hub est également présente au niveau préfrontal (aire D2) alors qu'il existe une diminution au niveau temporal (D82).

### 6.3. *Discussion de la connectivité anatomique*

L'objectif de cette étape est d'analyser la connectivité anatomique à partir des aires définies par Dosenbach (Dosenbach et al., 2010) utilisées comme seed.

Les résultats de la connectivité anatomique moyenne pour l'ensemble des participants montrent 13 modules. La composition de certains modules regroupe des aires associées à un même réseau fonctionnel selon Dosenbach. Par exemple le module n°4 rassemble 24 aires dont 16 appartiennent au réseau fonctionnel du default-mode (50% du réseau total du default-mode), le module n°13 contient seulement des aires appartenant au réseau du cervelet (sur 18 aires du cervelet, 16 se regroupent dans le module n°13).

De l'ensemble des paramètres étudiés, le degré, la force, la propriété de hub et le coefficient de clustering, seul le degré montre une augmentation en fonction de l'âge et concerne 6 aires. 4 de ces 6 aires sont associées au réseau fonctionnel du default-mode selon Dosenbach. Il semblerait donc que ces aires impliquées dans le réseau du default-mode voient leur connectivité anatomique s'améliorer avec l'âge. Il est intéressant de noter que nous ne trouvons aucune corrélation négative entre l'âge et les paramètres de connectivité anatomique.

Nous avons comparé un groupe de sujets jeunes et un groupe de sujets âgés et nous avons montré qu'il existe une similitude dans le regroupement des aires entre elles dans les modules. De plus 4 modules sur 7 conservent la même aire dite avec la plus forte centralité (figure 103). Nous pouvons donc voir que certains sous-réseaux anatomiques se conservent avec l'âge dans leur structure malgré une tendance à perdre des aires pour un même sous-réseau. Nous retrouvons trois sous-réseaux extrêmement latéralisés qui sont le fronto-temporo-pariétal gauche, le fronto-temporo-pariétal droit et l'occipito-temporo-frontal droit ; deux sous-réseaux médians qui sont le cingulaire et l'occipital ; le cervelet ; et le thalamo-frontal.

Les résultats des différences entre le réseau des jeunes et le réseau des âgés ne montrent pas une diminution massive de la connectivité anatomique dans le groupe des âgés. Cependant, nos analyses soulignent une réorganisation au niveau du cortex pariétal avec une augmentation du hub et du degré de certaines aires du cortex pariétal avec la concomitance d'une diminution du hub et du degré de certaines aires du cortex pariétal. Nos résultats sont plus modérés que l'étude de Gong et collaborateurs (Gong et al., 2009) qui révèle une réduction de la connectivité corticale globale avec l'âge. Une possible interprétation réside dans l'échantillonnage des âges au sein de la population étudiée. En effet, l'équipe de Gong et collaborateurs ont étudié des sujets sains allant jusqu'à 90 ans.



## *Chapitre 7. Apports réciproques des multi-modalités*

Dans cette partie, nous allons étudier les rapports, apports, corrélations, qui peuvent exister entre les différents résultats obtenus des diverses modalités d'imageries que nous avons analysées au cours de ce travail de thèse. En effet un certain nombre de résultats en imagerie ont été montrés. Nous ne reviendrons pas dans les détails des méthodes utilisées pour les analyses suivantes car l'ensemble des méthodes a été explicité dans chaque partie respective.

Dans une première partie nous comparerons les index de mesure obtenus pour la substance grise : par le biais de l'IRM anatomique : VBM et épaisseur corticale (Partie III, chapitre 2) et par le biais de l'IRM de diffusion : diffusivité moyenne (Partie III, chapitre 5).

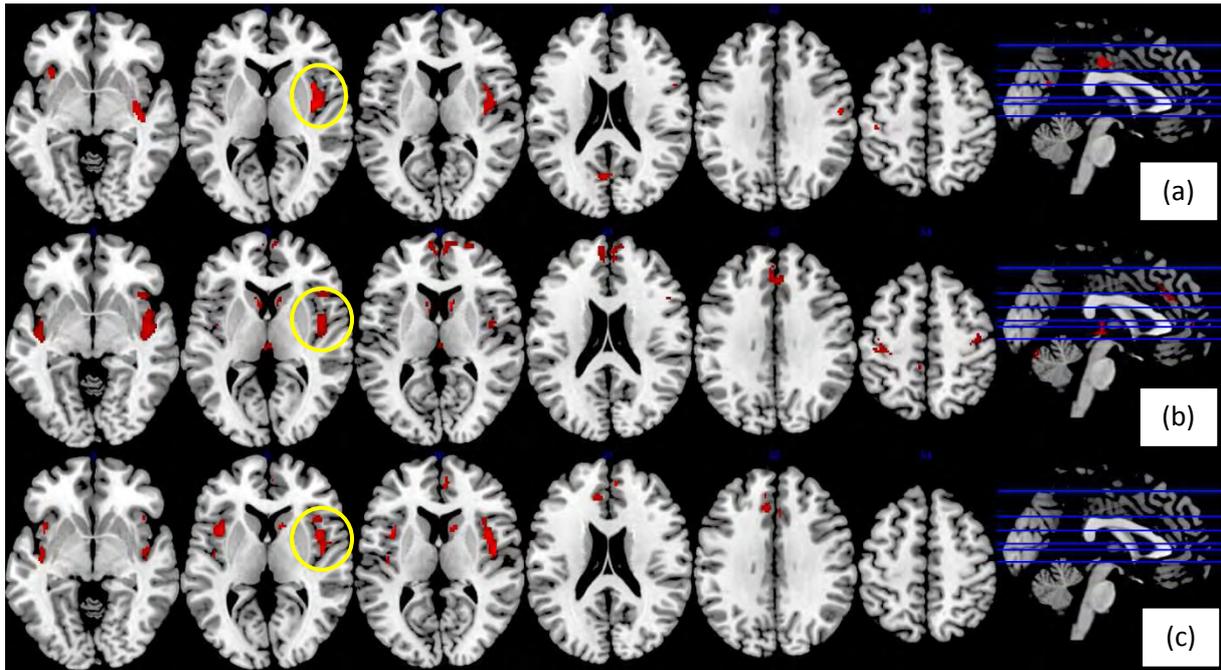
Dans une deuxième et troisième partie avons étudié la connectivité anatomique en utilisant les tractogrammes issus d'un calcul avec différentes région seed :

- régions seed identifiés lors de l'analyse statistique entre les cartes de l'épaisseur corticale voxel à voxel et l'âge;
- et régions seed identifiés lors de l'analyse statistique entre les cartes de FA et l'âge.

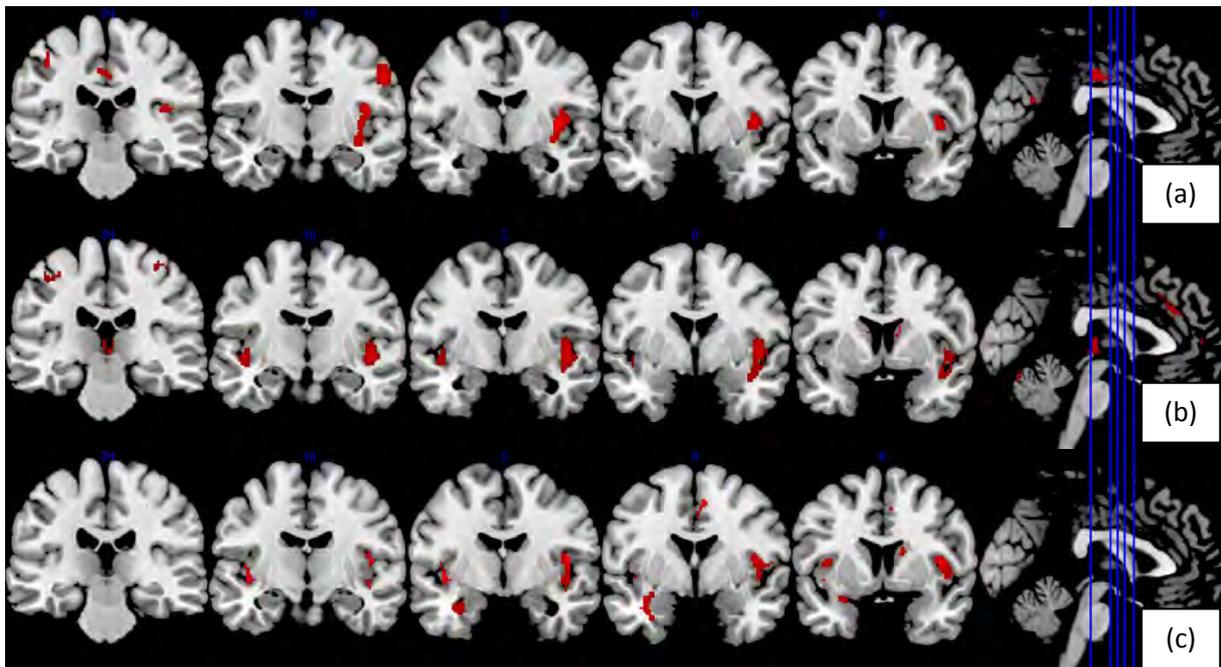
### *7.1. Index de la substance grise: MD, VBM et VBCT*

Lors de ce travail, nous avons exploité plusieurs modalités pour l'étude de la substance grise : analyse de l'atrophie grâce à l'index VBM, calcul de l'épaisseur corticale avec VBCT, étude de la diffusivité moyenne grâce à MD, et étude des activations obtenues en IRMf. Dans trois de ces modalités, VBM, VBCT et MD, une région située dans l'insula dans l'hémisphère droite est retrouvée. Nous avons donc comparé ces trois indices.

Les différents résultats obtenus pour la diffusivité moyenne étudiée grâce à l'IRM de diffusion et l'atrophie et l'épaisseur corticale étudiées grâce à l'IRM anatomique sont représentées à la figure 109 en coupe axiale et 110 en coupe coronale.



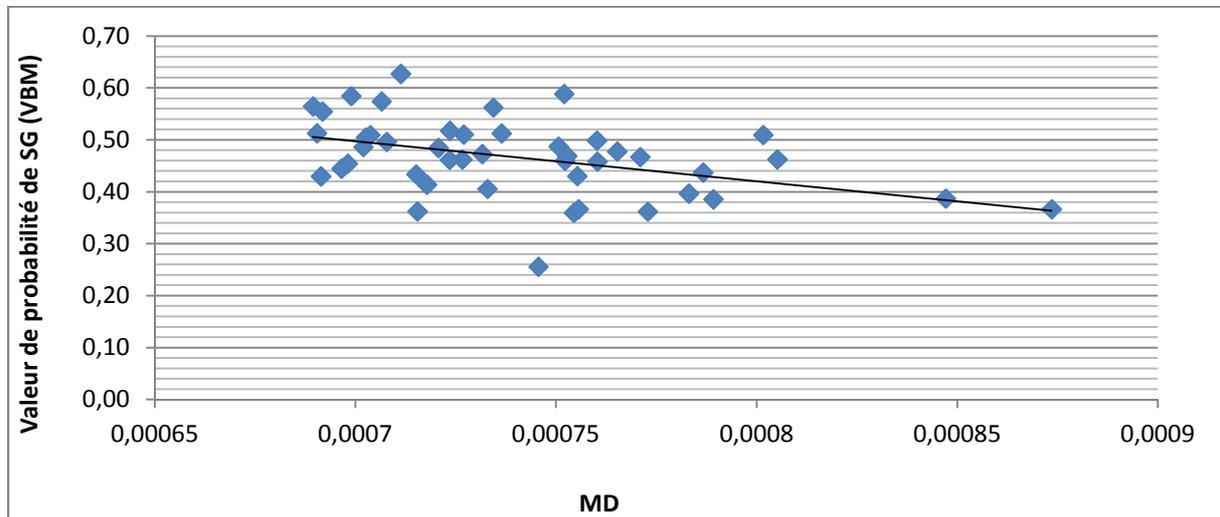
**Figure 109 :** Coupes axiales des cartes de corrélation avec l'âge (a) de la MD (corrélation positive) ; (b) du VBM (corrélation négative) et (c) du VBCT (corrélation négative). La région insula droite est entourée en jaune.



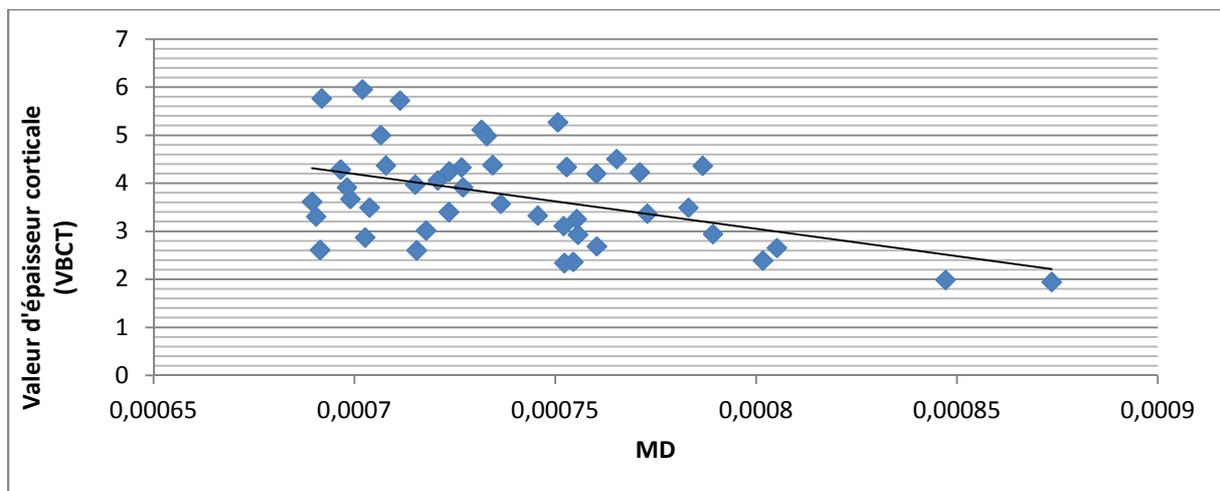
**Figure 110 :** Coupes coronales des cartes de corrélation avec l'âge (a) de la MD (corrélation positive) ; (b) du VBM (corrélation négative) et (c) du VBCT (corrélation négative).

Comme le montrent ces figures, la région concernée dans les trois méthodes d'analyse est la région de l'insula droite (cercles jaunes).

Nous avons donc extrait dans l'ensemble de cluster commun, les paramètres de la diffusivité moyenne (MD), de la probabilité de présence de SG (VBM) et la valeur de l'épaisseur corticale (VBCT). Les figures 111 et 112 montrent les corrélations entre la valeur de la MD et la valeur de VBM et entre la valeur de la MD et la valeur de VBCT respectivement.



**Figure 111 : Corrélation entre les valeurs de probabilité de SG (valeur VBM) et valeur de diffusivité moyenne (MD) dans le cluster situé dans la région insula droite ( $p < .05$ ).**

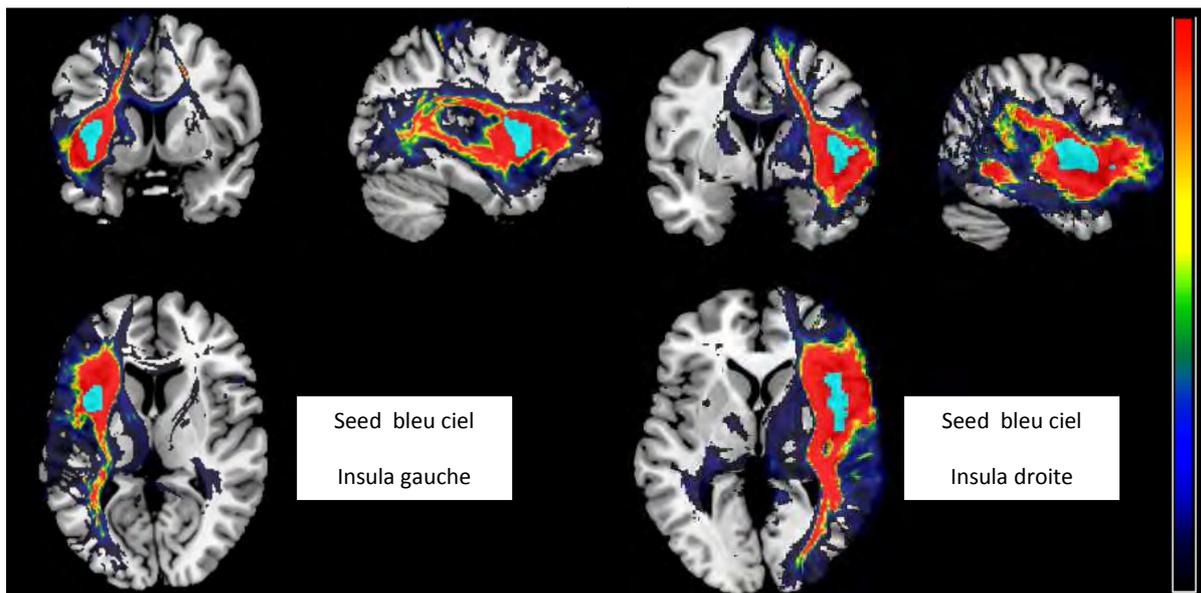


**Figure 112 : Corrélation entre les valeurs d'épaisseur corticale (valeur VBCT) et valeur de diffusivité moyenne (MD) dans le cluster situé dans la région insula droite ( $p < .05$ ).**

Nous retrouvons une corrélation négative significative en rang de Spearman entre le paramètre de VBM et MD ( $R = -0,43$  ;  $p < .05$ ) et entre le paramètre de VBCT et MD ( $R = -0,34$  ;  $p < .05$ ).

## 7.2. *Connectivité anatomique et épaisseur corticale*

Nous avons utilisé comme seed pour la tractographie les 2 clusters principaux identifiés lors de l'analyse statistique entre les cartes de l'épaisseur corticale voxel à voxel et l'âge (VBCT). La figure 113 illustre en bleu clair les deux clusters seed bilatéraux situés dans l'insula et l'image du tractogramme moyen des 45 sujets.



**Figure 113 : Carte des tractogrammes moyens en utilisant les clusters significatifs de l'étude VBCT comme seed.**

La tractographie à partir de l'insula droit ou gauche illustre la connexion anatomique de cette aire avec de nombreuses autres aires de l'hémisphère droit et gauche respectivement.

Nous avons réalisé des corrélations entre l'âge et les tractogrammes obtenus avec les 2 seeds de l'analyse VBCT de chaque participant. Les résultats montrent une corrélation négative significative entre la probabilité de connexion de l'insula droite (représentée par le tractogramme) et l'âge (figure 114, tableau 30) au niveau de la partie rétro-lenticulaire de la capsule interne droite ; et une corrélation négative significative entre la probabilité de connexion de l'insula gauche (représentée par le tractogramme) et l'âge (figure 114, tableau 29) au niveau d'un faisceau de fibres localisé dans le lobe préfrontal droit.

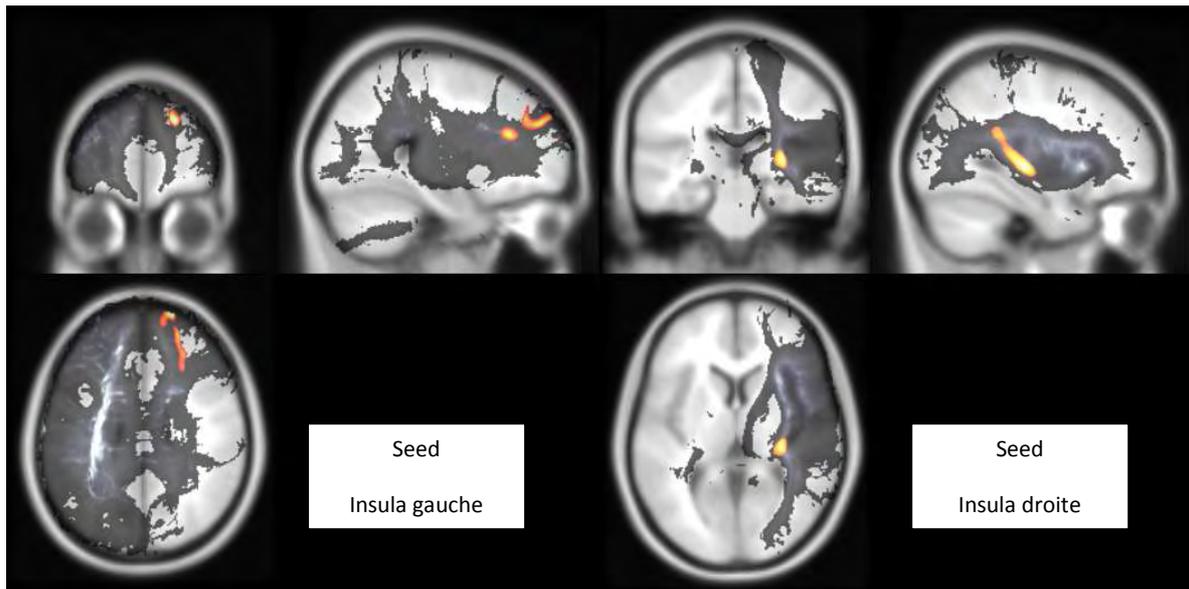


Figure 114 : Carte statistiques des corrélations négatives entre l'âge et les 2 tractogrammes obtenus avec les 2 seed insula gauche et insula droite ( $p < .001$  au niveau du pixel et  $p < .05$  au niveau du cluster). Les régions en gris foncé montre le tractogramme moyenné sur tous les sujets.

Tableau 29 : Résultats statistiques de la corrélation négative entre l'âge et le tractogramme obtenu avec l'insula gauche.

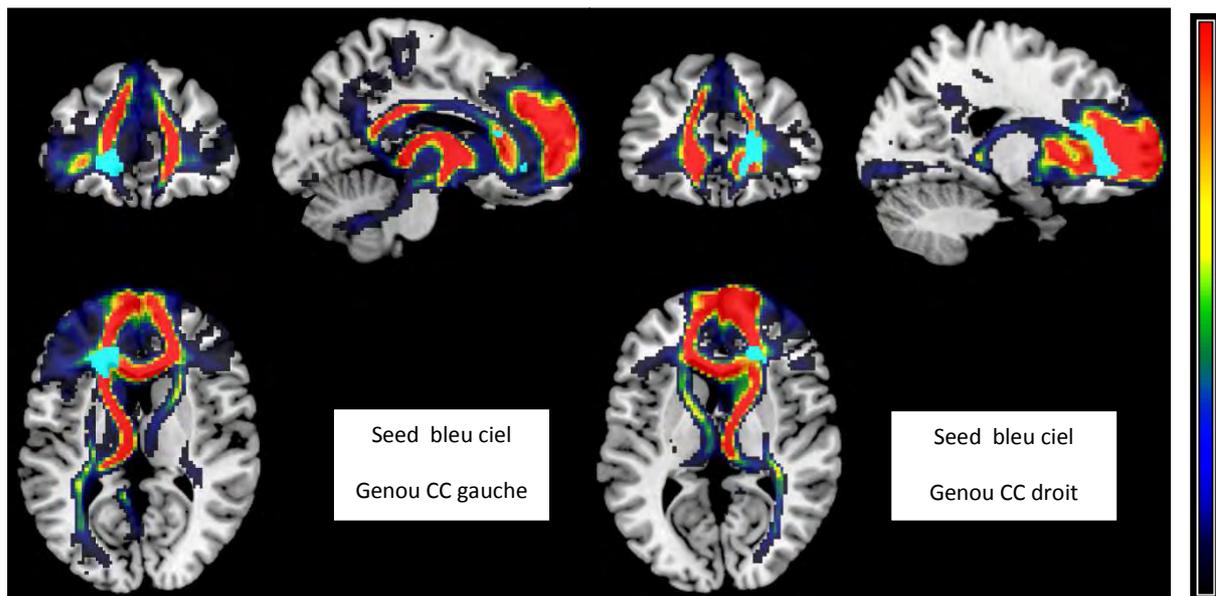
Région d'intérêt	Coordonnées MNI			Taille du cluster	Valeur du T	Z score
	x	y	z			
Faisceau situé en région pré-frontale droite	19	65	27	2449	4.44	4.01
	20	56	33		4.22	3.84
	27	32	23		4.05	3.71

Tableau 30 : Résultats statistiques de la corrélation négative entre l'âge et le tractogramme obtenu avec l'insula droite.

Région d'intérêt	Coordonnées MNI			Taille du cluster	Valeur du T	Z score
	x	y	z			
Partie rétro-lenticulaire de la capsule interne droite	33	-20	-1	2382	4.82	4.28
	30	-30	9		4.46	4.02
	33	-40	22		3.52	3.52

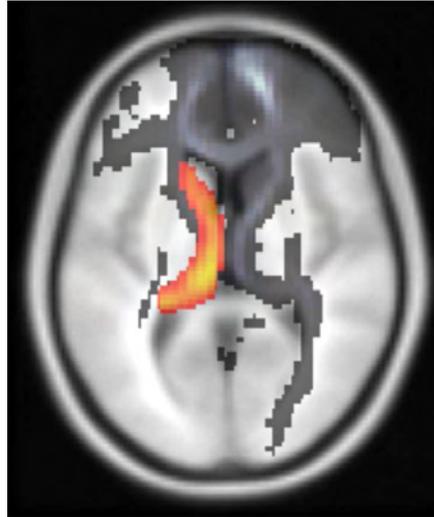
### 7.3. *Connectivité anatomique et index d'anisotropie*

Nous avons utilisé comme seed pour la tractographie les 3 clusters identifiés lors de l'analyse statistique entre les cartes de FA et l'âge. La figure 108 illustre en bleu clair les deux clusters seed bilatéraux localisés dans le genou du corps calleux et dans la partie antérieure de la corona radiata ; et l'image du tractogramme moyen des 45 sujets.



**Figure 115 : Carte des tractogrammes moyens en utilisant les clusters significatifs de l'étude de la FA comme seed.**

Nous avons réalisé des corrélations entre l'âge et les tractogrammes obtenus avec les 3 seeds de l'analyse FA de chaque participant. Les résultats ont montré uniquement une corrélation positive entre l'âge et les tractogrammes issus de la seed située le genou du corps calleux et dans la partie antérieure de la corona radiata dans l'hémisphère droit (figure 116 et tableau 31).



**Figure 116 :** Carte statistique de la corrélation positive entre l'âge et le tractogramme obtenu à partir de la région seed genou du corps calleux droit ( $p < .001$  au niveau du pixel et  $p < .05$  au niveau du cluster). Les régions en gris foncé montre le tractogramme moyenné sur tous les sujets.

**Tableau 31 :** Résultats statistiques de la corrélation positive entre l'âge et le tractogramme obtenu à partir de la région seed genou du corps calleux droit.

Région d'intérêt	Coordonnées MNI			Taille du cluster	Valeur du T	Z score
	x	y	z			
Radiation thalamique antérieure gauche.	-8	-24	6	1730	4.92	4.36
	-4	-8	10		4.76	4.24
	-28	-36	-2		4.57	4.11

## 7.4. Discussion

Au niveau de l'insula à droite, nous avons trouvé qu'il existe un lien entre les 3 indices issus de l'IRM (VBM, VBCT et MD). Ces résultats soulignent l'interaction qui peut exister entre l'intégrité microstructurale et l'atrophie ou épaisseur corticale comme l'a également souligné l'équipe de Colliot (Colliot et al., 2008). Il est impossible sur la seule base de nos résultats de tirer des conclusions causales sur la nature de cette interaction.

Les régions seed utilisées pour la tractographie sont des régions dont l'épaisseur corticale diminue avec l'âge. Les résultats ont montré une diminution de la probabilité de connexion liée à l'âge dans deux régions : une anatomiquement proche de l'insula droite et l'autre anatomiquement éloigné de l'insula gauche (lobe frontal de l'hémisphère contro-latéral). Les résultats concernant l'insula pourraient être interprétés comme une déafférentation due à la diminution de son épaisseur corticale. Cependant, il faut noter que cette hypothétique déafférentation n'est pas bilatérale. Elle

concerne une région anatomiquement proche de l'insula droite, le faisceau rétro-lenticulaire de la capsule interne droite. A la différence de l'insula gauche, pour qui la déafférentation touche une région plus éloignée anatomiquement de l'hémisphère controlatéral, un faisceau de fibres du lobe préfrontal droit.

Nous avons également utilisé comme régions seed pour la tractographie les régions qui ont une diminution de la FA avec l'âge. Les résultats indiquent une corrélation positive entre l'âge et la tractographie obtenue avec le seed situé dans le genou du corps calleux droit dans une vaste région de l'hémisphère gauche couvrant principalement les radiations thalamiques. Il est intéressant de noter que cette région se situe dans l'hémisphère controlatéral du seed. Cette corrélation positive pourrait être interprétée comme une réorganisation structurelle.

# DISCUSSION GENERALE



Les objectifs de ce travail de thèse étaient d'explorer les modifications du cerveau humain liées à l'âge en utilisant des méthodes de neuroimagerie permettant d'explorer les réseaux structurels et fonctionnels. Dans cette discussion générale nous tenterons d'illustrer les apports de cette thèse à cette thématique et bien évidemment comme tout travail de recherche les nouvelles questions qu'ont amenées ces travaux. La condition *sine qua non* de l'étude des modifications des réseaux cérébraux en fonction de l'âge chez les sujets sains était de s'assurer que la population étudiée ne présentait pas de déficits cognitifs. En effet, afin de s'assurer que nous étudions bien les modifications physiologiques liées à l'âge, nous avons exploré le fonctionnement cérébral à travers ces manifestations de surface que sont les performances cognitives.

## Une population de sujets sains?

---

L'étude des compétences cognitives à travers les tests neuropsychologiques choisis lors de ce travail a montré que notre échantillon de sujets sains masculins droitiers était homogène. Nos résultats ont montré qu'il n'y a pas de déclin global des compétences cognitives à l'exception de deux tests : le RL/RI 16-item rappel libre représentant une composante mnésique et la durée au test TMT-A représentant une vitesse d'exécution (ceci en accord avec la littérature pour des sujets sains (Salthouse, 1996)). Pour l'absence d'autres déclin cognitifs, trois possibilités d'interprétations peuvent être avancées : l'écart entre 20 et 65 ans n'est pas suffisant pour observer une différence significative. La deuxième interprétation est qu'avec le niveau d'étude homogène mais relativement élevé de nos sujets, nous obtenons un effet seuil. Ou alors il existe peut-être des différences mais nos tests ne sont pas capables de les relever. Cependant, ces tests sont utilisés en routine clinique et permettent de détecter des déficits cognitifs lors d'une atteinte pathologique cérébrale. En conclusion, la population étudiée semble cognitivement homogène, et cette population est saine selon les scores aux tests neuropsychologiques et à leur normalité. Ces résultats nous permettent d'étudier les modifications du réseau cérébral dues à l'âge à performances cognitives globalement égales. Ainsi nous pouvons nous interroger si les modifications liées à l'âge sur le réseau sont le reflet d'une maturation ou d'un déclin.

Et se poser la question suivante : est-ce que notre étude est l'étude d'un déclin cérébral ou d'une simple maturation liée à l'âge ?

# Une exploration en Imagerie par Résonance Magnétique plurimodale

---

Le protocole expérimental comprenait de nombreuses acquisitions différentes en IRM (imagerie anatomique, imagerie de diffusion, imagerie fonctionnelle). Les différentes données obtenues ont été traitées grâce à de multiples méthodes d'analyse. D'un point de vue structurel, nous avons étudié par l'imagerie les modifications qui peuvent survenir au niveau de la substance grise : étude en IRM anatomique pour l'atrophie et l'épaisseur corticale, et étude en IRM de diffusion pour la diffusivité moyenne. Les modifications qui surviennent dans la substance blanche ont été étudiées grâce à l'IRM de diffusion avec l'index d'anisotropie. Les connectivités anatomique et fonctionnelle ont été étudiées respectivement avec l'IRM de diffusion et l'IRM fonctionnelle.

Nous avons commenté à chaque chapitre les résultats correspondants que nous ne reprendrons pas en totalité. Nous proposons dans cette discussion générale d'aborder une réflexion sur les modifications liées à l'âge des réseaux structurels et fonctionnels à la lumière de nos propres résultats.

Pour la clarté de la discussion nous avons récapitulé les principaux résultats dans le tableau suivant :

Résumé des résultats principaux obtenus en imagerie lors de cette étude<sup>17</sup>.

	Analyse	Principales régions concernées par les modifications liées à l'âge	Réseau fonctionnel associé	Modifications avec l'âge
<b>Etude de la SG</b>	Volume de SG	insula droit région frontale supérieure médiale	CO	↘
	Epaisseur corticale	insula droit insula gauche	CO	↘
	IRMf activation motrice	Précentral droit (BA6) frontal inférieur droit (BA44)	SM	↗
	IRMf activation attentionnelle	Cingulum droit	DM	↗
	Intégrité microstructurelle	insula droit	CO	↘
<b>Etude de la SB</b>	Orientation microstructurelle	corps calleux droit et gauche cervelet		↘
<b>Connectivité fonctionnelle</b>	Condition motrice	D124 (gyrus angulaire)	DM	↗
		D157 (occipital postérieur) D101 (lobe inféro-pariétal)	OCC FP	
	Condition pop-out	D117 (gyrus angulaire) D44 (insula médiane)	DM CO	↘
		D159 (occipital postérieur)	OCC	↗
	Condition attention	D44 (insula)	CO	↘
		D124 (gyrus angulaire) D40 (cortex frontal ventral)	DM CO	↗ ↘
	Resting state default-mode	Gyrus angulaire gauche (BA39) Cingulum postérieur gauche (BA23)	DM	↘
	Resting state attentionnel	Région frontale supérieure médiane (BA8 et BA9) Région pariétale droite (BA7)	FP	↘
<b>Connectivité anatomique</b>	Degré	D54 (parietal)	SM	↗
		D71 (ganglion de la base,)	CO	
		D72 (temporal inférieur)	DM	
		D85 (précunéus)	DM	
		D92 (occipital)	DM	
		D106 (occipital)	OCC	
	Force	D115 (cingulaire postérieur)	DM	↘
		D86 (parietal supérieur) D101 (lobe inféro-pariétal)	SM FP	
	Hub	D106 (occipital)	OCC	↗
		D2 (cortex préfrontal antérieur) D101 (lobe inféro-pariétal)	FP	↗
D82 (temporal) D116 (sillon pariétal inférieur)		SM FP	↘	
Coefficient de clustering	D106 (occipital)	OCC	↗	

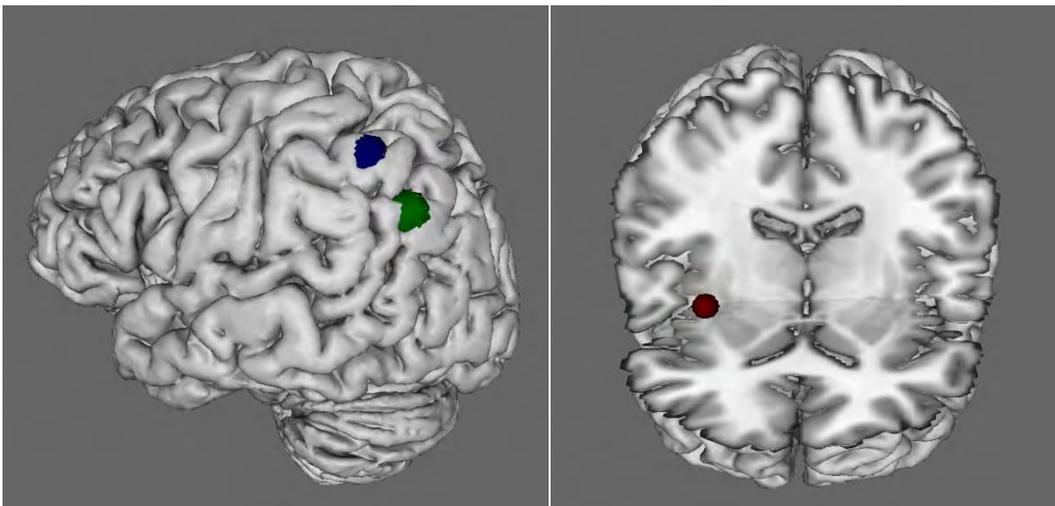
<sup>17</sup> réseaux CO pour cingulo-operculaire, DM pour Default-mode, FP pour fronto-pariétal, SM pour sensori-moteur et OCC pour occipital.

## Réseaux cérébraux et âge

Une première observation générale de nos résultats, que nous pouvons voir dans le tableau récapitulatif, est que les réseaux de connectivité fonctionnelle, comme les réseaux de connectivité anatomique, ne se modifient pas de manière globale dans le sens uniquement d'une diminution de la connectivité corticale. En effet, certains paramètres du réseau cérébral sont en augmentation et d'autres en diminution en fonction de l'âge. Ceci laisse penser qu'il s'agit d'une réorganisation complexe structurelle et fonctionnelle.

Certaines régions semblent être impliquées plus particulièrement dans cette réorganisation.

En croisant les résultats des différentes méthodes que nous avons utilisées, nous avons montré que, trois aires cérébrales (figure ci-dessous) se distinguent particulièrement par leurs importantes modifications liées à l'âge.



**Localisation des trois aires cérébrales impliquées particulièrement dans la réorganisation des réseaux cérébraux en fonction de l'âge. En rouge à droite l'insula droit, à gauche, en bleu le lobe inféro-pariétal gauche, et en vert le gyrus angulaire gauche.**

La région de l'insula est le siège d'une diminution en terme de connectivité fonctionnelle. De plus cette région montre une diminution des paramètres liés à la substance grise (i. e. épaisseur corticale, atrophie et diffusivité moyenne). L'insula ne démontre aucun changement de connectivité anatomique, néanmoins le suivi de fibres au départ de cette région a montré une diminution en

fonction de l'âge pour le faisceau rétro-lenticulaire de la capsule interne droite et le faisceau situé en région pré-frontale droite. Cette région de l'insula semble être particulièrement sensible à l'âge.

Une autre région dans le cortex pariétal, le lobe inféro-pariétal gauche, démontre une réorganisation des paramètres d'étude du réseau de connexion anatomique (degré et hub) dans le sens d'une diminution et d'une augmentation. Cette même région du cortex pariétal a une connectivité fonctionnelle qui augmente dans le cas de la tâche motrice.

Enfin, une dernière région qui se dégage de la modification liée à l'âge du réseau fonctionnel est le gyrus angulaire gauche. Le gyrus angulaire contrairement à l'insula, est le siège d'une réorganisation plus complexe qui semble ciblée sur le réseau du default-mode. En effet, nous retrouvons une diminution en fonction de l'âge dans le gyrus angulaire en condition de resting-state comme l'ont montré de précédentes études sur le vieillissement. Néanmoins, et ce qui est intéressant, en situation de tâches actives, cette même région avec presque exactement les mêmes coordonnées MNI (-48 -63 35 pour le resting-state et -54 -66 36 pour les tâches actives) montre une augmentation de la connectivité fonctionnelle avec de nombreuses autres aires. Ce qui est remarquable c'est que ceci est retrouvé dans des tâches aussi différentes que la tâche attentionnelle, de pop-out ou motrice, même si les acquisitions d'images sont faites de manière tout à fait indépendante. De plus l'allure du signal de cette région est à l'opposé du signal du paradigme expérimental, ce qui signifie bien que cette aire augmenterait ses connexions en tant qu'élément du réseau du repos. De plus, l'étude de la connectivité anatomique en fonction de l'âge, a traduit une augmentation du degré (donc du nombre de connexions anatomiques) pour 4 aires qui font partie du réseau du default-mode. Nous pouvons donc nous demander si ce réseau diminue réellement avec l'âge comme cela est souvent soutenu dans la littérature avec l'imagerie du repos ou bien s'il est le siège de réorganisations plus complexes.

En dehors de ces trois régions saillantes en terme de modifications liées à l'âge, nos résultats illustrent également des modifications plus complexes de l'organisation générale des réseaux anatomiques et fonctionnels.

Par exemple, nous avons trouvé lors de l'étude de la connectivité fonctionnelle globale que les connexions qui se renforcent avec l'âge sont impliquées dans un seul sous-réseau en général, alors que les connexions qui se dégradent, sont dispersées dans des sous-réseaux différents. Cela reflèterait que les connexions qui se dégradent sont plutôt éparées, alors que les connexions qui se renforcent appartiennent à un réseau global qui se renforce donc dans sa totalité.

Nous avons également étudié le réseau sous l'angle de la symétrisation inter-hémisphérique, en particulier pour l'épaisseur corticale. Nos résultats vont dans le sens de la dédifférenciation cérébrale : il existe moins de différences entre les deux hémisphères chez les personnes âgées par rapport aux sujets plus jeunes. Ceci va dans le sens de certains modèles de vieillissement cérébral comme le modèle HAROLD (Cabeza, 2002). D'un point de vue fonctionnel, nous avons remarqué lors de l'étude en IRM fonctionnelle, que l'activation motrice a également une tendance à se symétriser avec l'âge.

Il existe également un autre modèle du vieillissement, qui n'exclut pas la symétrisation inter-hémisphérique, mais qui met l'accent plutôt sur un déplacement de l'activité cérébrale vers la partie antérieure, modèle connu sous l'acronyme PASA, "Posterior Anterior Shift of Activation" : une augmentation de l'activité antérieure du cerveau et une diminution des régions postérieures au cours du vieillissement (Davis et al., 2008). Nos résultats ne semblent pas supporter cette hypothèse, en effet, les paramètres de réseau, que ce soit dans la connectivité fonctionnelle ou la connectivité anatomique ne semblent pas montrer une augmentation de l'activité frontale chez les sujets âgés associée à une diminution de l'activité occipitale. De plus, nous retrouvons même une diminution de l'orientation microstructurale des fibres au niveau du corps calleux antérieur (genou du corps calleux).

L'analyse du réseau de la connectivité anatomique souligne que l'âge induit une réorganisation de certaines régions dans le cortex pariétal mais l'analyse souligne également un aspect conservateur des sous-réseaux principaux dans leur structure et leur organisation en fonction de l'âge.

En conclusion, malgré des atteintes structurelles diverses (de la substance grise comme de la substance blanche), les réseaux cérébraux anatomiques et fonctionnels de nos sujets ne subissent pas des perturbations aussi importantes que décrites dans d'autres études sur le vieillissement (Gong et al., 2009, Wang et al., 2010). Ceci est probablement dû à l'âge des sujets étudiés qui s'étend pour notre étude jusqu'à 65 ans mais qui s'étend jusqu'à 90 ans pour l'étude de Gong et 87 ans pour l'étude de Wang.

Dans la limite des âges étudiés, il semble que les modifications que nous observons vont donc dans le sens d'un vieillissement réorganisationnel et non dans le sens d'un déclin global. Cette réorganisation aurait pour but d'optimiser l'efficacité motrice et cognitive du cerveau. Un des critères présidant à cette organisation pourrait être appréhendé par des hypothèses telle que l'économie d'énergie par exemple.

## Qu'est-ce que le vieillissement cérébral?

---

Comme souvent lors d'un travail de thèse, les résultats mènent à nous reposer la question de départ : mais qu'est-ce que le vieillissement cérébral physiologique ?

Dans le sens commun, le vieillissement est souvent associé à un état de fragilité et de déclin cognitif (Van der Linden and Hupet, 1994). Mais il existe certainement plusieurs phases au vieillissement physiologique. Une phase qui est un ensemble de modifications liées à l'âge dans le sens d'une maturation réorganisationnelle, signature de toutes les expériences vécues, et une phase plus tardive de diminution plus générale des capacités motrices et cognitives.

Si l'on veut illustrer cette approche en terme de théorie des réseaux, le premier sens serait une maturation du réseau avec un changement éventuel des sous-réseaux, des hubs, des connexions en général, conséquence de l'adaptation du réseau à son environnement. La seconde phase pourrait être illustrée par une déstructuration globale du réseau cérébral : le réseau s'effondre car il n'y a plus de ressources de compensation ; ce qui correspond à un âge plus avancé que l'âge étudié dans notre thèse.

Les résultats de notre population étudiée supportent l'hypothèse d'une maturation du réseau plutôt que d'un déclin.

## Limites et perspectives de notre travail

---

### *Population étudiée*

Une des limites de notre travail est la limite d'âge supérieur de nos sujets puisque notre âge maximal est de 65 ans. Comme nous l'avons souligné auparavant, il s'avérerait intéressant d'inclure des participants allant jusqu'à 90 ans afin d'étudier une autre phase du vieillissement. Ce protocole se poursuivra d'ailleurs après ce travail de thèse afin de continuer le recrutement de sujets qui devrait atteindre 120 participants à terme.

De manière générale, une des critiques que l'on peut faire à ce travail, comme à de nombreux autres, concerne le fait que nous observons le vieillissement à travers des sujets différents. En effet, une étude longitudinale du vieillissement, suivi de sujets sains tout au long de leur vie, permettrait de recueillir les modifications d'un même réseau au cours du temps. La mise en place d'une telle étude sur plusieurs décades serait extrêmement difficile tant sur le plan humain que financier. Des études

moins ambitieuses et plus faciles à mettre en place permettant de suivre des sujets sur quelques années à différents âges pourraient s'avérer prometteuses.

L'autre aspect qui intervient dans le vieillissement et qui concerne l'étude de la réserve cognitive en incluant des personnes de niveaux socioculturels différents serait également intéressant à mettre en place.

### *Méthodes de neuroimagerie*

Une des premières critiques que l'on peut faire sur ce protocole expérimental de recherche est sa durée d'acquisition. En effet, afin de réaliser une acquisition multimodale en IRM, la durée de l'IRM est d'une heure. Ceci est certes gênant pour les sujets sains, mais difficilement réalisable pour des patients ayant des pathologies lourdes. Malgré sa durée longue, ce protocole en IRM a déjà été sujet à des compromis (choix des séquences d'imagerie de diffusion, choix de non répétition des mesures, choix de résolutions spatiales, etc...). Tous ces facteurs sont d'autant de possibilités d'améliorations de techniques d'acquisition.

Une des limites de ce travail est que nous avons fait le choix d'étudier des aires définies par une méta-analyse, celle de Dosenbach (aires définies selon des activations fonctionnelles) pour l'analyse de la connectivité anatomique et de la connectivité fonctionnelle. Bien sûr comme tout choix, ce dernier est discutable, nous aurions pu utiliser les aires de Brodmann comme régions d'entrée en terme de connectivité fonctionnelle ou de connectivité anatomique. Nous aurions pu également identifier individuellement à partir d'une étude voxel à voxel, les sous-réseaux fonctionnels et les comparer aux sous-réseaux anatomiques. Si cette méthode d'analyse des données semble particulièrement intéressante il restera néanmoins de nombreux problèmes méthodologiques nouveaux qui peuvent émerger (par exemple l'augmentation de la taille de matrice du réseau peut-être liée également à une augmentation du nombre de sous-réseaux et par conséquent, la comparaison et l'interprétation de ces sous-réseaux devient extrêmement complexe).

Une des perspectives, qui sera réalisée au sein de notre laboratoire à la suite de ce travail de thèse, sera d'analyser la connectivité fonctionnelle et anatomique en utilisant la même méthode. Une des pistes qui sera explorée considérera l'analyse de la connectivité fonctionnelle et de la connectivité anatomique en utilisant la même méthode de la théorie des graphes. On peut même imaginer une comparaison des résultats menant à une future pondération de l'une par l'autre (par exemple, la connectivité fonctionnelle pondérée par le degré déduit de la connectivité anatomique). La pondération de la connectivité fonctionnelle par l'épaisseur corticale sera également envisagée.

Un des objectifs de la neuroimagerie moderne est d'identifier des marqueurs qui puissent aider au diagnostic, au suivi de la progression des maladies, et à l'analyse de l'impact des traitements médicamenteux à long terme. L'étude de la connectivité anatomique et fonctionnelle associée aux paramètres quantitatifs de modifications micro- et macro- structurales (e.g. atrophie, dépôt de fer, dommages microstructuraux) semble une approche prometteuse afin d'atteindre ces objectifs.



# CONCLUSION GENERALE



Ce travail de thèse a eu pour but d'étudier les modifications liées à l'âge de la connectivité anatomique et de la connectivité fonctionnelle, chez les sujets sains.

La connectivité cérébrale a donc été explorée de deux manières : par la connectivité anatomique correspondant aux relations structurelles reliant les aires cérébrales, et par la connectivité fonctionnelle correspondant aux corrélations temporelles de l'activité cérébrale entre les régions.

Malgré des atteintes structurelles diverses (de la substance grise comme de la substance blanche), les réseaux de connectivité fonctionnelle, comme les réseaux de connectivité anatomique, ne se modifient pas de manière globale dans le sens uniquement d'une diminution de la connectivité corticale. En effet, certains paramètres du réseau cérébral sont en augmentation et d'autres en diminution en fonction de l'âge. Ceci laisse penser qu'il s'agit d'une réorganisation complexe structurelle et fonctionnelle et non d'un déclin global.

Les retombées de ce projet se trouvent dans les potentialités d'application à diverses maladies neurodégénératives (maladies d'Alzheimer, de Parkinson,...), la connectivité cérébrale étant susceptible de servir comme biomarqueur notamment de la maladie d'Alzheimer à un stade très précoce.

Notre projet apporte une contribution à l'étude du vieillissement physiologique en démontrant d'une part l'intérêt de la neuroimagerie IRM dans ce type d'investigation et d'autre part en apportant des données supplémentaires sur la caractérisation des modifications cérébrales liées à l'âge.



REFERENCES  
BIBLIOGRAPHIQUES



- ABE, O., AOKI, S., HAYASHI, N., YAMADA, H., KUNIMATSU, A., MORI, H., YOSHIKAWA, T., OKUBO, T. & OHTOMO, K. 2002. Normal aging in the central nervous system: quantitative MR diffusion-tensor analysis. *Neurobiol Aging*, 23, 433-41.
- ACHARD, S. & BULLMORE, E. 2007. Efficiency and cost of economical brain functional networks. *PLoS Comput Biol*, 3, e17.
- ALBERT, M., DUFFY, F. H. & NAESER, M. 1987. Nonlinear changes in cognition with age and their neuropsychologic correlates. *Can J Psychol*, 41, 141-57.
- ANAND, A., LI, Y., WANG, Y., WU, J., GAO, S., BUKHARI, L., MATHEWS, V. P., KALNIN, A. & LOWE, M. J. 2005. Activity and connectivity of brain mood regulating circuit in depression: a functional magnetic resonance study. *Biol Psychiatry*, 57, 1079-88.
- ASHBURNER, J., CSERNANSKY, J. G., DAVATZIKOS, C., FOX, N. C., FRISONI, G. B. & THOMPSON, P. M. 2003. Computer-assisted imaging to assess brain structure in healthy and diseased brains. *Lancet Neurol*, 2, 79-88.
- BADDELEY, A. 1992. Working memory. *Science*, 255, 556-559.
- BALOTA, D. A. & DUCHEK, J. M. 1988. Age-related differences in lexical access, spreading activation, and simple pronunciation. *Psychol Aging*, 3, 84-93.
- BALTES, P. B. 1997. On the incomplete architecture of human ontogeny. Selection, optimization, and compensation as foundation of developmental theory. *Am Psychol*, 52, 366-80.
- BARBEAU, E., TRAMONI, E., JOUBERT, S., MANCINI, J., CECCALDI, M. & PONCET, M. 2004. *Evaluation de la mémoire de reconnaissance visuelle : normalisation d'une nouvelle épreuve en choix forcé (DMS48) et utilité en neuropsychologie clinique*, Edited by: Van der Linden M. Marseille: Solal, .
- BARNEA-GORALY, N., MENON, V., ECKERT, M., TAMM, L., BAMMER, R., KARCHEMSKIY, A., DANT, C. C. & REISS, A. L. 2005. White matter development during childhood and adolescence: a cross-sectional diffusion tensor imaging study. *Cereb Cortex*, 15, 1848-54.
- BASSER, P. J., MATTIELLO, J. & LEBIHAN, D. 1994. MR diffusion tensor spectroscopy and imaging. *Biophys J*, 66, 259-67.
- BASSER, P. J., PAJEVIC, S., PIERPAOLI, C., DUDA, J. & ALDROUBI, A. 2000. In vivo fiber tractography using DT-MRI data. *Magn Reson Med*, 44, 625-32.
- BASSER, P. J. & PIERPAOLI, C. 1996. Microstructural and physiological features of tissues elucidated by quantitative-diffusion-tensor MRI. *J Magn Reson B*, 111, 209-19.
- BASSETT, D. S., BULLMORE, E., VERCHINSKI, B. A., MATTAY, V. S., WEINBERGER, D. R. & MEYER-LINDENBERG, A. 2008. Hierarchical organization of human cortical networks in health and schizophrenia. *J Neurosci*, 28, 9239-48.
- BASSETT, D. S. & BULLMORE, E. T. 2009. Human brain networks in health and disease. *Curr Opin Neurol*, 22, 340-7.
- BASSETT, D. S., BULLMORE, E. T., MEYER-LINDENBERG, A., APUD, J. A., WEINBERGER, D. R. & COPPOLA, R. 2009. Cognitive fitness of cost-efficient brain functional networks. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 106, 11747-52.
- BEAULIEU, C. 2002. The basis of anisotropic water diffusion in the nervous system—a technical review. *NMR in Biomedicine*, 15, 435-455.
- BECKMANN, C. F., DELUCA, M., DEVLIN, J. T. & SMITH, S. M. 2005. Investigations into resting-state connectivity using independent component analysis. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 360, 1001-13.
- BECKMANN, C. F. & SMITH, S. M. 2005. Tensorial extensions of independent component analysis for multisubject fMRI analysis. *Neuroimage*, 25, 294-311.
- BEHRENS, T. E. & SPORNS, O. 2012. Human connectomics. *Curr Opin Neurobiol*, 22, 144-53.
- BEHRENS, T. E. J., WOOLRICH, M. W., JENKINSON, M., JOHANSEN-BERG, H., NUNES, R. G., CLARE, S., MATTHEWS, P. M., BRADY, J. M. & SMITH, S. M. 2003. Characterization and propagation of uncertainty in diffusion-weighted MR imaging. *Magnetic Resonance in Medicine*, 50, 1077-1088.

- BISWAL, B., YETKIN, F. Z., HAUGHTON, V. M. & HYDE, J. S. 1995. Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI. *Magn Reson Med*, 34, 537-41.
- BOZZALI, M., FALINI, A., FRANCESCHI, M., CERCIGNANI, M., ZUFFI, M., SCOTTI, G., COMI, G. & FILIPPI, M. 2002. White matter damage in Alzheimer's disease assessed in vivo using diffusion tensor magnetic resonance imaging. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 72, 742-6.
- BROCA, P. 1861. Perte de la parole, ramollissement chronique et destruction partielle du lobe antérieur gauche du cerveau. *Bull Soc Anthropol*, 2, 235-238.
- BRODMANN, K. 1909. Vergleichende lokalisationslehre der grosshirnrinde in ihren Prinzipien dargestellt auf Grund des Zellenbaues. *Barth, Leipzig*.
- BUCKNER, R. L., SNYDER, A. Z., SHANNON, B. J., LAROSSA, G., SACHS, R., FOTENOS, A. F., SHELINE, Y. I., KLUNK, W. E., MATHIS, C. A., MORRIS, J. C. & MINTUN, M. A. 2005. Molecular, structural, and functional characterization of Alzheimer's disease: evidence for a relationship between default activity, amyloid, and memory. *J Neurosci*, 25, 7709-17.
- BULLMORE, E., BARNES, A., BASSETT, D. S., FORNITO, A., KITZBICHLER, M., MEUNIER, D. & SUCKLING, J. 2009. Generic aspects of complexity in brain imaging data and other biological systems. *Neuroimage*, 47, 1125-34.
- BULLMORE, E. & SPORNS, O. 2009. Complex brain networks: graph theoretical analysis of structural and functional systems. *Nat Rev Neurosci*, 10, 186-98.
- BULLMORE, E. T. & BASSETT, D. S. 2011. Brain graphs: graphical models of the human brain connectome. *Annu Rev Clin Psychol*, 7, 113-40.
- CABEZA, R. 2002. Hemispheric asymmetry reduction in older adults: the HAROLD model. *Psychol Aging*, 17, 85-100.
- CABEZA, R., DASELAAR, S. M., DOLCOS, F., PRINCE, S. E., BUDDE, M. & NYBERG, L. 2004. Task-independent and task-specific age effects on brain activity during working memory, visual attention and episodic retrieval. *Cereb Cortex*, 14, 364-75.
- CALHOUN, V. D., ADALI, T., MCGINTY, V. B., PEKAR, J. J., WATSON, T. D. & PEARLSON, G. D. 2001a. fMRI activation in a visual-perception task: network of areas detected using the general linear model and independent components analysis. *Neuroimage*, 14, 1080-8.
- CALHOUN, V. D., ADALI, T., PEARLSON, G. D. & PEKAR, J. J. 2001b. A method for making group inferences from functional MRI data using independent component analysis. *Hum Brain Mapp*, 14, 140-51.
- CALHOUN, V. D., LIU, J. & ADALI, T. 2009. A review of group ICA for fMRI data and ICA for joint inference of imaging, genetic, and ERP data. *Neuroimage*, 45, S163-72.
- CARR, H. & PURCELL, E. 1954. Effects of Diffusion on Free Precession in Nuclear Magnetic Resonance Experiments. *Physical Review*, 94, 630-639.
- CASSOL, E., RANJEVA, J. P., IBARROLA, D., MÉKIES, C., MANELFE, C., CLANET, M. & BERRY, I. 2004. Diffusion tensor imaging in multiple sclerosis: a tool for monitoring changes in normal-appearing white matter. *Multiple sclerosis*, 10, 188-196.
- CHANGEUX, J. 1983. L'homme neuronal. *Paris, Fayard*.
- CHARLTON, R. A., BARRICK, T. R., MCINTYRE, D. J., SHEN, Y., O'SULLIVAN, M., HOWE, F. A., CLARK, C. A., MORRIS, R. G. & MARKUS, H. S. 2006. White matter damage on diffusion tensor imaging correlates with age-related cognitive decline. *Neurology*, 66, 217-22.
- CHEN, Z. J., HE, Y., ROSA-NETO, P., GERMANN, J. & EVANS, A. C. 2008. Revealing modular architecture of human brain structural networks by using cortical thickness from MRI. *Cereb Cortex*, 18, 2374-81.
- CHEN, Z. J., HE, Y., ROSA-NETO, P., GONG, G. & EVANS, A. C. 2011. Age-related alterations in the modular organization of structural cortical network by using cortical thickness from MRI. *Neuroimage*, 56, 235-45.
- CHERUBINI, A., PERAN, P., CALTAGIRONE, C., SABATINI, U. & SPALLETTA, G. 2009. Aging of subcortical nuclei: microstructural, mineralization and atrophy modifications measured in vivo using MRI. *Neuroimage*, 48, 29-36.

- CHRISTOFF, K., REAM, J. M. & GABRIELI, J. D. 2004. Neural basis of spontaneous thought processes. *Cortex*, 40, 623-30.
- CHURCH, J. A., FAIR, D. A., DOSENBACH, N. U., COHEN, A. L., MIEZIN, F. M., PETERSEN, S. E. & SCHLAGGAR, B. L. 2009. Control networks in paediatric Tourette syndrome show immature and anomalous patterns of functional connectivity. *Brain*, 132, 225-38.
- COFFEY, C. E., WILKINSON, W. E., PARASHOS, I. A., SOADY, S. A., SULLIVAN, R. J., PATTERSON, L. J., FIGIEL, G. S., WEBB, M. C., SPRITZER, C. E. & DJANG, W. T. 1992. Quantitative cerebral anatomy of the aging human brain: a cross-sectional study using magnetic resonance imaging. *Neurology*, 42, 527-36.
- COHEN, M. X., ELGER, C. E. & WEBER, B. 2008. Amygdala tractography predicts functional connectivity and learning during feedback-guided decision-making. *Neuroimage*, 39, 1396-407.
- COLE, D. M., SMITH, S. M. & BECKMANN, C. F. 2010. Advances and pitfalls in the analysis and interpretation of resting-state FMRI data. *Front Syst Neurosci*, 4, 8.
- COLLIOT, O., CHUPIN, M., SARAZIN, M., HABERT, M. O., DORMONT, D. & LEHÉRICY, S. 2008. L'apport de la neuro-imagerie dans la maladie d'Alzheimer. *PSN*, 6, 68-75.
- COMON, P. 1994. Independent component analysis, a new concept? *Signal processing*, 36, 287-314.
- CONTURO, T. E., LORI, N. F., CULL, T. S., AKBUDAK, E., SNYDER, A. Z., SHIMONY, J. S., MCKINSTRY, R. C., BURTON, H. & RAICHLE, M. E. 1999. Tracking neuronal fiber pathways in the living human brain. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 96, 10422-7.
- COQUERY, J. 1994. Les processus attentionnels. *Traité de psychologie expérimentale*, 1.
- CORDES, D., HAUGHTON, V. M., ARFANAKIS, K., CAREW, J. D., TURSKI, P. A., MORITZ, C. H., QUIGLEY, M. A. & MEYERAND, M. E. 2001. Frequencies contributing to functional connectivity in the cerebral cortex in "resting-state" data. *AJNR Am J Neuroradiol*, 22, 1326-33.
- CRAIK, F. I. M. 1986. A functional account of age differences in memory. *Human memory and cognitive capabilities: Mechanisms and performances*, 409-422.
- CRICK, F. & JONES, E. 1993. Backwardness of human neuroanatomy. *Nature*, 361, 109-10.
- DALE, A. M. & BUCKNER, R. L. 1997. Selective averaging of rapidly presented individual trials using fMRI. *Hum Brain Mapp*, 5, 329-40.
- DAMOISEAUX, J. S., BECKMANN, C. F., ARIGITA, E. J., BARKHOF, F., SCHELTENS, P., STAM, C. J., SMITH, S. M. & ROMBOUTS, S. A. 2008. Reduced resting-state brain activity in the "default network" in normal aging. *Cereb Cortex*, 18, 1856-64.
- DAMOISEAUX, J. S., ROMBOUTS, S. A., BARKHOF, F., SCHELTENS, P., STAM, C. J., SMITH, S. M. & BECKMANN, C. F. 2006. Consistent resting-state networks across healthy subjects. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 103, 13848-53.
- DAMOISEAUX, J. S., SMITH, S. M., WITTER, M. P., SANZ-ARIGITA, E. J., BARKHOF, F., SCHELTENS, P., STAM, C. J., ZAREI, M. & ROMBOUTS, S. A. 2009. White matter tract integrity in aging and Alzheimer's disease. *Hum Brain Mapp*, 30, 1051-9.
- DAVIS, S. W., DENNIS, N. A., DASELAAR, S. M., FLECK, M. S. & CABEZA, R. 2008. Que PASA? The posterior-anterior shift in aging. *Cereb Cortex*, 18, 1201-9.
- DE LUCA, M., BECKMANN, C. F., DE STEFANO, N., MATTHEWS, P. M. & SMITH, S. M. 2006. fMRI resting state networks define distinct modes of long-distance interactions in the human brain. *Neuroimage*, 29, 1359-67.
- DE LUCA, M., SMITH, S., DE STEFANO, N., FEDERICO, A. & MATTHEWS, P. M. 2005. Blood oxygenation level dependent contrast resting state networks are relevant to functional activity in the neocortical sensorimotor system. *Exp Brain Res*, 167, 587-94.
- DERICHE, R., CALDER, J. & DESCOTEAUX, M. 2009. Optimal real-time Q-ball imaging using regularized Kalman filtering with incremental orientation sets. *Med Image Anal*, 13, 564-79.
- DEROUESNE, C., POITRENEAU, J., HUGONOT, L., KALAFAT, M., DUBOIS, B. & LAURENT, B. 1999. [Mini-Mental State Examination: a useful method for the evaluation of the cognitive status of patients by the clinician. Consensual French version]. *Presse Med*, 28, 1141-8.

- DESCOTEAUX, M., DERICHE, R., KNOSCHE, T. R. & ANWANDER, A. 2009. Deterministic and probabilistic tractography based on complex fibre orientation distributions. *IEEE Trans Med Imaging*, 28, 269-86.
- DESGRANGES, B., KALPOUZOS, G. & EUSTACHE, F. 2008. [Cerebral imaging in healthy aging: contrast with Alzheimer disease]. *Rev Neurol (Paris)*, 164 Suppl 3, S102-7.
- DIXON, R. A. 2003. Themes in the aging of intelligence: Robust decline with intriguing possibilities.
- DOSENBACH, N. U., NARDOS, B., COHEN, A. L., FAIR, D. A., POWER, J. D., CHURCH, J. A., NELSON, S. M., WIG, G. S., VOGEL, A. C., LESSOV-SCHLAGGAR, C. N., BARNES, K. A., DUBIS, J. W., FECZKO, E., COALSON, R. S., PRUETT, J. R., JR., BARCH, D. M., PETERSEN, S. E. & SCHLAGGAR, B. L. 2010. Prediction of individual brain maturity using fMRI. *Science*, 329, 1358-61.
- DUBOIS, B., SLACHEVSKY, A., LITVAN, I. & PILLON, B. 2000. The FAB: a Frontal Assessment Battery at bedside. *Neurology*, 55, 1621-6.
- DUNCAN, J. 1995. Attention, intelligence, and the frontal lobes.
- ERIKSSON, P. S., PERFILIEVA, E., BJÖRK-ERIKSSON, T., ALBORN, A. M., NORDBORG, C., PETERSON, D. A. & GAGE, F. H. 1998. Neurogenesis in the adult human hippocampus. *Nature medicine*, 4, 1313-1317.
- FERRIER, D. 1874. Experiments on the Brain of Monkeys. *Proceedings of the Royal Society of London*, 23, 409-430.
- FJELL, A. M., WESTLYE, L. T., AMLIEN, I., ESPESETH, T., REINVANG, I., RAZ, N., AGARTZ, I., SALAT, D. H., GREVE, D. N., FISCHL, B., DALE, A. M. & WALHOVD, K. B. 2009. High consistency of regional cortical thinning in aging across multiple samples. *Cereb Cortex*, 19, 2001-12.
- FOLSTEIN, M. F., FOLSTEIN, S. E. & MCHUGH, P. R. 1975. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*, 12, 189-98.
- FOX, M. D. & RAICHLE, M. E. 2007. Spontaneous fluctuations in brain activity observed with functional magnetic resonance imaging. *Nat Rev Neurosci*, 8, 700-11.
- FRANC, D. T., KODL, C. T., MUELLER, B. A., MUETZEL, R. L., LIM, K. O. & SEAQUIST, E. R. 2011. High connectivity between reduced cortical thickness and disrupted white matter tracts in long-standing type 1 diabetes. *Diabetes*, 60, 315-9.
- FRANSSON, P. 2005. Spontaneous low-frequency BOLD signal fluctuations: an fMRI investigation of the resting-state default mode of brain function hypothesis. *Hum Brain Mapp*, 26, 15-29.
- FRIMAN, O., FARNEBACK, G. & WESTIN, C. F. 2006. A Bayesian approach for stochastic white matter tractography. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 25, 965-978.
- FRISTON, K. J. 1994. Functional and effective connectivity in neuroimaging: a synthesis. *Human Brain Mapping*, 2, 56-78.
- FRISTON, K. J., FRITH, C. D., LIDDLE, P. F. & FRACKOWIAK, R. S. 1993. Functional connectivity: the principal-component analysis of large (PET) data sets. *J Cereb Blood Flow Metab*, 13, 5-14.
- FUKUNAGA, M., HOROVITZ, S. G., VAN GELDEREN, P., DE ZWART, J. A., JANSMA, J. M., IKONOMIDOU, V. N., CHU, R., DECKERS, R. H., LEOPOLD, D. A. & DUYN, J. H. 2006. Large-amplitude, spatially correlated fluctuations in BOLD fMRI signals during extended rest and early sleep stages. *Magn Reson Imaging*, 24, 979-92.
- FURUTANI, K., HARADA, M., MINATO, M., MORITA, N. & NISHITANI, H. 2005. Regional changes of fractional anisotropy with normal aging using statistical parametric mapping (SPM). *J Med Invest*, 52, 186-90.
- GHOSH, A., WASSERMANN, D. & DERICHE, R. 2011. A polynomial approach for maxima extraction and its application to tractography in HARDI. *Inf Process Med Imaging*, 22, 723-34.
- GODEFROY, O. 2008. *Fonctions exécutives et pathologies neurologiques et psychiatriques: évaluation en pratique clinique*, Solal.
- GONG, G., ROSA-NETO, P., CARBONELL, F., CHEN, Z. J., HE, Y. & EVANS, A. C. 2009. Age- and gender-related differences in the cortical anatomical network. *J Neurosci*, 29, 15684-93.
- GOOD, C. D., JOHNSRUDE, I. S., ASHBURNER, J., HENSON, R. N., FRISTON, K. J. & FRACKOWIAK, R. S. 2001. A voxel-based morphometric study of ageing in 465 normal adult human brains. *Neuroimage*, 14, 21-36.

- GOULD, R. L., BROWN, R. G., OWEN, A. M., BULLMORE, E. T. & HOWARD, R. J. 2006. Task-induced deactivations during successful paired associates learning: an effect of age but not Alzheimer's disease. *Neuroimage*, 31, 818-31.
- GREICIUS, M. D., FLORES, B. H., MENON, V., GLOVER, G. H., SOLVASON, H. B., KENNA, H., REISS, A. L. & SCHATZBERG, A. F. 2007. Resting-state functional connectivity in major depression: abnormally increased contributions from subgenual cingulate cortex and thalamus. *Biol Psychiatry*, 62, 429-37.
- GREICIUS, M. D., KRASNOW, B., REISS, A. L. & MENON, V. 2003. Functional connectivity in the resting brain: a network analysis of the default mode hypothesis. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 100, 253-8.
- GREICIUS, M. D., SRIVASTAVA, G., REISS, A. L. & MENON, V. 2004. Default-mode network activity distinguishes Alzheimer's disease from healthy aging: evidence from functional MRI. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 101, 4637-42.
- GREICIUS, M. D., SUPEKAR, K., MENON, V. & DOUGHERTY, R. F. 2009. Resting-state functional connectivity reflects structural connectivity in the default mode network. *Cereb Cortex*, 19, 72-8.
- GRIEVE, S. M., WILLIAMS, L. M., PAUL, R. H., CLARK, C. R. & GORDON, E. 2007. Cognitive aging, executive function, and fractional anisotropy: a diffusion tensor MR imaging study. *AJNR Am J Neuroradiol*, 28, 226-35.
- GUTTMANN, C. R., JOLESZ, F. A., KIKINIS, R., KILLIANY, R. J., MOSS, M. B., SANDOR, T. & ALBERT, M. S. 1998. White matter changes with normal aging. *Neurology*, 50, 972-8.
- GUYE, M., BARTOLOMEI, F. & RANJEVA, J. P. 2008. Imaging structural and functional connectivity: towards a unified definition of human brain organization? *Curr Opin Neurol*, 21, 393-403.
- GUYOT, M., DE CLERMONT-GALLERANDE, H., PETRESCU, A. & ALLARD, M. 2005. Imagerie cérébrale du vieillissement normal et pathologique. *Médecine nucléaire-imagerie fonctionnelle et métabolique*, 29, 571-580.
- HAGMANN, P. 2005. *From diffusion MRI to brain connectomics*. Institut de traitement des signaux PROGRAMME DOCTORAL EN INFORMATIQUE ET COMMUNICATIONS POUR L'OBTENTION DU GRADE DE DOCTEUR ÈS SCIENCES PAR Docteur en médecine, Université de Lausanne.
- HAGMANN, P., CAMMOUN, L., GIGANDET, X., MEULI, R., HONEY, C. J., WEDEEN, V. J. & SPORNS, O. 2008. Mapping the structural core of human cerebral cortex. *PLoS Biol*, 6, e159.
- HAGMANN, P., SPORNS, O., MADAN, N., CAMMOUN, L., PIENAAR, R., WEDEEN, V. J., MEULI, R., THIRAN, J. P. & GRANT, P. E. 2010. White matter maturation reshapes structural connectivity in the late developing human brain. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 107, 19067-72.
- HAGMANN, P., THIRAN, J. P., JONASSON, L., VANDERGHEYNST, P., CLARKE, S., MAEDER, P. & MEULI, R. 2003. DTI mapping of human brain connectivity: statistical fibre tracking and virtual dissection. *Neuroimage*, 19, 545-554.
- HAHN, E. L. 1950. Spin echoes. *Physical Review*, 80, 580.
- HE, Y., CHEN, Z. & EVANS, A. 2008. Structural insights into aberrant topological patterns of large-scale cortical networks in Alzheimer's disease. *J Neurosci*, 28, 4756-66.
- HE, Y., CHEN, Z. J. & EVANS, A. C. 2007. Small-world anatomical networks in the human brain revealed by cortical thickness from MRI. *Cereb Cortex*, 17, 2407-19.
- HE, Y., DAGHER, A., CHEN, Z., CHARIL, A., ZIJDENBOS, A., WORSLEY, K. & EVANS, A. 2009. Impaired small-world efficiency in structural cortical networks in multiple sclerosis associated with white matter lesion load. *Brain*, 132, 3366-79.
- HEAD, D., BUCKNER, R. L., SHIMONY, J. S., WILLIAMS, L. E., AKBUDAK, E., CONTURO, T. E., MCAVOY, M., MORRIS, J. C. & SNYDER, A. Z. 2004. Differential vulnerability of anterior white matter in nondemented aging with minimal acceleration in dementia of the Alzheimer type: evidence from diffusion tensor imaging. *Cereb Cortex*, 14, 410-23.
- HERRERA-GUZMAN, I., PENA-CASANOVA, J., LARA, J., GUDAYOL-FERRE, E. & BÖHM, P. 2004. Influence of age, sex, and education on the Visual Object and Space Perception Battery (VOSP) in a healthy normal elderly population. *The Clinical Neuropsychologist*, 18, 385-394.

- HONEY, C. J., SPORNS, O., CAMMOUN, L., GIGANDET, X., THIRAN, J. P., MEULI, R. & HAGMANN, P. 2009. Predicting human resting-state functional connectivity from structural connectivity. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 106, 2035-40.
- HONEY, C. J., THIVIERGE, J. P. & SPORNS, O. 2010. Can structure predict function in the human brain? *Neuroimage*, 52, 766-76.
- HORWITZ, B. 2003. The elusive concept of brain connectivity. *Neuroimage*, 19, 466-70.
- HUANG, J., FRIEDLAND, R. P. & AUCHUS, A. P. 2007. Diffusion tensor imaging of normal-appearing white matter in mild cognitive impairment and early Alzheimer disease: preliminary evidence of axonal degeneration in the temporal lobe. *AJNR Am J Neuroradiol*, 28, 1943-8.
- HUTTON, C., DE VITA, E., ASHBURNER, J., DEICHMANN, R. & TURNER, R. 2008. Voxel-based cortical thickness measurements in MRI. *Neuroimage*, 40, 1701-10.
- HUTTON, C., DRAGANSKI, B., ASHBURNER, J. & WEISKOPF, N. 2009. A comparison between voxel-based cortical thickness and voxel-based morphometry in normal aging. *Neuroimage*, 48, 371-80.
- ITURRIA-MEDINA, Y., CANALES-RODRIGUEZ, E. J., MELIE-GARCIA, L., VALDES-HERNANDEZ, P. A., MARTINEZ-MONTES, E., ALEMAN-GOMEZ, Y. & SANCHEZ-BORNOT, J. M. 2007. Characterizing brain anatomical connections using diffusion weighted MRI and graph theory. *Neuroimage*, 36, 645-60.
- ITURRIA-MEDINA, Y., SOTERO, R. C., CANALES-RODRIGUEZ, E. J., ALEMAN-GOMEZ, Y. & MELIE-GARCIA, L. 2008. Studying the human brain anatomical network via diffusion-weighted MRI and Graph Theory. *Neuroimage*, 40, 1064-76.
- JBABDI, S. 2006. Modélisation de la connectivité anatomique cérébrale et simulation de la croissance des gliomes de bas grade : apport de l'IRM de diffusion. Thèse de doctorat.
- JBABDI, S., BELLEC, P., MARRELEC, G., PERLBARG, V. & BENALI, H. Year. A level set method for building anatomical connectivity paths between brain areas using DTI. *In*, 2004. IEEE, 1024-1027 Vol. 1.
- JBABDI, S., BELLEC, P., TORO, R., DAUNIZEAU, J., PÉLÉGRINI-ISSAC, M. & BENALI, H. 2008. Accurate anisotropic fast marching for diffusion-based geodesic tractography. *Journal of Biomedical Imaging*, 2008, 2.
- JEANNEROD, M. 1996. De la physiologie mentale. Histoire des relations entre biologie et psychologie. Paris, Odile Jacob.
- JELLISON, B. J., FIELD, A. S., MEDOW, J., LAZAR, M., SALAMAT, M. S. & ALEXANDER, A. L. 2004. Diffusion tensor imaging of cerebral white matter: a pictorial review of physics, fiber tract anatomy, and tumor imaging patterns. *AJNR Am J Neuroradiol*, 25, 356-69.
- JONES, D. K. & PIERPAOLI, C. 2005. Confidence mapping in diffusion tensor magnetic resonance imaging tractography using a bootstrap approach. *Magn Reson Med*, 53, 1143-9.
- KALPOUZOS, G., EUSTACHE, F. & DESGRANGES, B. 2008. Réserve cognitive et fonctionnement cérébral au cours du vieillissement normal et de la maladie d'Alzheimer. *Psy Neuro P Vieill*, 6, 97-105.
- KATZMAN, R., ARONSON, M., FULD, P., KAWAS, C., BROWN, T., MORGENSTERN, H., FRISHMAN, W., GIDEZ, L., EDER, H. & OOI, W. L. 1989. Development of dementing illnesses in an 80-year-old volunteer cohort. *Ann Neurol*, 25, 317-24.
- KEEFOVER, R. W. 1998. Aging and cognition. *Neurologic clinics*, 16, 635-648.
- KOCH, M. A., NORRIS, D. G. & HUND-GEORGIADIS, M. 2002. An investigation of functional and anatomical connectivity using magnetic resonance imaging. *Neuroimage*, 16, 241-250.
- KOCHUNOV, P., THOMPSON, P. M., LANCASTER, J. L., BARTZOKIS, G., SMITH, S., COYLE, T., ROYALL, D. R., LAIRD, A. & FOX, P. T. 2007. Relationship between white matter fractional anisotropy and other indices of cerebral health in normal aging: tract-based spatial statistics study of aging. *Neuroimage*, 35, 478-87.
- KRUGER, G. & GLOVER, G. H. 2001. Physiological noise in oxygenation-sensitive magnetic resonance imaging. *Magn Reson Med*, 46, 631-7.
- LABERGE, D. 1995. *Attentional processing: The brain's art of mindfulness*, Harvard University Press.

- LABERGE, D. 1998. L'attention comme intensification de l'activité corticale. *Revue de neuropsychologie*, 8, 53-81.
- LAUFS, H., KRAKOW, K., STERZER, P., EGER, E., BEYERLE, A., SALEK-HADDADI, A. & KLEINSCHMIDT, A. 2003. Electroencephalographic signatures of attentional and cognitive default modes in spontaneous brain activity fluctuations at rest. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 100, 11053-8.
- LAZAR, M. & ALEXANDER, A. L. 2005. Bootstrap white matter tractography (BOOT-TRAC). *Neuroimage*, 24, 524-532.
- LAZAR, M., WEINSTEIN, D. M., TSURUDA, J. S., HASAN, K. M., ARFANAKIS, K., MEYERAND, M. E., BADIE, B., ROWLEY, H. A., HAUGHTON, V., FIELD, A. & ALEXANDER, A. L. 2003. White matter tractography using diffusion tensor deflection. *Hum Brain Mapp*, 18, 306-21.
- LE BIHAN, D. 2006a. [From Brownian motion to mind imaging: diffusion MRI]. *Bull Acad Natl Med*, 190, 1605-27; discussion 1627.
- LE BIHAN, D. Year. Looking into the functional architecture of the brain with diffusion MRI. *In*, 2006b. Elsevier, 1-24.
- LE BIHAN, D., BRETON, E., LALLEMAND, D., GRENIER, P., CABANIS, E. & LAVAL-JEANTET, M. 1986. MR imaging of intravoxel incoherent motions: application to diffusion and perfusion in neurologic disorders. *Radiology*, 161, 401-7.
- LE BIHAN, D., MANGIN, J. F., POUPON, C., CLARK, C. A., PAPPATA, S., MOLKO, N. & CHABRIAT, H. 2001. Diffusion tensor imaging: concepts and applications. *J Magn Reson Imaging*, 13, 534-46.
- LE BIHAN, D., TURNER, R., MOONEN, C. T. W. & PEKAR, J. 1991. Imaging of diffusion and microcirculation with gradient sensitization: design, strategy, and significance. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 1, 7-28.
- LE BIHAN, D. & VAN ZIJL, P. 2002. From the diffusion coefficient to the diffusion tensor. *NMR Biomed*, 15, 431-4.
- LEHMBECK, J. T., BRASSEN, S., WEBER-FAHR, W. & BRAUS, D. F. 2006. Combining voxel-based morphometry and diffusion tensor imaging to detect age-related brain changes. *Neuroreport*, 17, 467-70.
- LENGLET, C. 2006. *Geometric and variational methods for diffusion tensor mri processing*. Harvard University, USA.
- LERCH, J. P., WORSLEY, K., SHAW, W. P., GREENSTEIN, D. K., LENROOT, R. K., GIEDD, J. & EVANS, A. C. 2006. Mapping anatomical correlations across cerebral cortex (MACACC) using cortical thickness from MRI. *Neuroimage*, 31, 993-1003.
- LEVY, J., PERNET, C., TRESERRAS, S., BOULANOUAR, K., AUBRY, F., DEMONET, J. F. & CELSIS, P. 2009. Testing for the dual-route cascade reading model in the brain: an fMRI effective connectivity account of an efficient reading style. *PLoS One*, 4, e6675.
- LEVY, J., PERNET, C., TRESERRAS, S., BOULANOUAR, K., BERRY, I., AUBRY, F., DEMONET, J. F. & CELSIS, P. 2008. Piecemeal recruitment of left-lateralized brain areas during reading: a spatio-functional account. *Neuroimage*, 43, 581-91.
- LI, Y., LIU, Y., LI, J., QIN, W., LI, K., YU, C. & JIANG, T. 2009. Brain anatomical network and intelligence. *PLoS Comput Biol*, 5, e1000395.
- LIU, Y., LIANG, M., ZHOU, Y., HE, Y., HAO, Y., SONG, M., YU, C., LIU, H., LIU, Z. & JIANG, T. 2008a. Disrupted small-world networks in schizophrenia. *Brain*, 131, 945-61.
- LIU, Y., WANG, K., YU, C., HE, Y., ZHOU, Y., LIANG, M., WANG, L. & JIANG, T. 2008b. Regional homogeneity, functional connectivity and imaging markers of Alzheimer's disease: a review of resting-state fMRI studies. *Neuropsychologia*, 46, 1648-56.
- LOWE, M. J., BEALL, E. B., SAKAIE, K. E., KOENIG, K. A., STONE, L., MARRIE, R. A. & PHILLIPS, M. D. 2008. Resting state sensorimotor functional connectivity in multiple sclerosis inversely correlates with transcallosal motor pathway transverse diffusivity. *Hum Brain Mapp*, 29, 818-27.

- LOWE, M. J., PHILLIPS, M. D., LURITO, J. T., MATTSON, D., DZEMIDZIC, M. & MATHEWS, V. P. 2002. Multiple sclerosis: low-frequency temporal blood oxygen level-dependent fluctuations indicate reduced functional connectivity initial results. *Radiology*, 224, 184-92.
- MA, L., WANG, B., CHEN, X. & XIONG, J. 2007. Detecting functional connectivity in the resting brain: a comparison between ICA and CCA. *Magn Reson Imaging*, 25, 47-56.
- MADDEN, D. J., WHITING, W. L., HUETTEL, S. A., WHITE, L. E., MACFALL, J. R. & PROVENZALE, J. M. 2004. Diffusion tensor imaging of adult age differences in cerebral white matter: relation to response time. *Neuroimage*, 21, 1174-81.
- MAHIEUX-LAURENT, F., FABRE, C., GALBRUN, E., DUBRULLE, A. & MORONI, C. 2009. Validation d'une batterie brève d'évaluation des praxies gestuelles pour consultation Mémoire. Évaluation chez 419 témoins, 127 patients atteints de troubles cognitifs légers et 320 patients atteints d'une démence. *Revue Neurologique*, 165, 560-567.
- MANGIN, J. F., RÉGIS, J., POLINE, J. B., RIVIÈRE, D., POUPON, C., POUPON, F., PAPADOPOULOS, D., DELAYE, F., PIZZATO, O. & COULON, O. Year. Place de l'anatomie dans la cartographie fonctionnelle du cerveau. *In*, 1998. Elsevier, 243-258.
- MANTINI, D., PERRUCCI, M. G., DEL GRATTA, C., ROMANI, G. L. & CORBETTA, M. 2007. Electrophysiological signatures of resting state networks in the human brain. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 104, 13170-5.
- MATTIELLO, J., BASSER, P. J. & LE BIHAN, D. 1997. The b matrix in diffusion tensor echo-planar imaging. *Magn Reson Med*, 37, 292-300.
- MCKEOWN, M. J. & SEJNOWSKI, T. J. 1998. Independent component analysis of fMRI data: examining the assumptions. *Hum Brain Mapp*, 6, 368-72.
- MCKIERNAN, K. A., KAUFMAN, J. N., KUCERA-THOMPSON, J. & BINDER, J. R. 2003. A parametric manipulation of factors affecting task-induced deactivation in functional neuroimaging. *J Cogn Neurosci*, 15, 394-408.
- MEDINA, D., DETOLEDO-MORRELL, L., URRESTA, F., GABRIELI, J. D., MOSELEY, M., FLEISCHMAN, D., BENNETT, D. A., LEURGANS, S., TURNER, D. A. & STEBBINS, G. T. 2006. White matter changes in mild cognitive impairment and AD: A diffusion tensor imaging study. *Neurobiol Aging*, 27, 663-72.
- MESULAM, M. M. 1981. A cortical network for directed attention and unilateral neglect. *Ann Neurol*, 10, 309-25.
- MEUNIER, D., ACHARD, S., MORCOM, A. & BULLMORE, E. 2009. Age-related changes in modular organization of human brain functional networks. *Neuroimage*, 44, 715-23.
- MILO, R., SHEN-ORR, S., ITZKOVITZ, S., KASHTAN, N., CHKLOVSKII, D. & ALON, U. 2002. Network motifs: simple building blocks of complex networks. *Science*, 298, 824-7.
- MORI, S., CRAIN, B. J., CHACKO, V. P. & VAN ZIJL, P. C. 1999. Three-dimensional tracking of axonal projections in the brain by magnetic resonance imaging. *Ann Neurol*, 45, 265-9.
- MOSELEY, M. E., COHEN, Y., MINTOROVITCH, J., CHILEUITT, L., SHIMIZU, H., KUCHARCZYK, J., WENDLAND, M. F. & WEINSTEIN, P. R. 1990. Early detection of regional cerebral ischemia in cats: comparison of diffusion- and T2-weighted MRI and spectroscopy. *Magn Reson Med*, 14, 330-46.
- MURRE, J. M. & STURDY, D. P. 1995. The connectivity of the brain: multi-level quantitative analysis. *Biol Cybern*, 73, 529-45.
- MUSSO, P. 1999. La symbolique du réseau. *Quaderni*, 38, 69-98.
- NAGGARA, O., OPPENHEIM, C., RIEU, D., RAOUX, N., RODRIGO, S., DALLA BARBA, G. & MEDER, J. F. 2006. Diffusion tensor imaging in early Alzheimer's disease. *Psychiatry Res*, 146, 243-9.
- NEWMAN, M. E. & GIRVAN, M. 2004. Finding and evaluating community structure in networks. *Phys Rev E Stat Nonlin Soft Matter Phys*, 69, 026113.
- NEWSON, R. S. & KEMPS, E. B. 2005. General lifestyle activities as a predictor of current cognition and cognitive change in older adults: a cross-sectional and longitudinal examination. *The Journals of Gerontology Series B: Psychological Sciences and Social Sciences*, 60, P113-P120.

- NUSBAUM, A. O., TANG, C. Y., BUCHSBAUM, M. S., WEI, T. C. & ATLAS, S. W. 2001. Regional and global changes in cerebral diffusion with normal aging. *AJNR Am J Neuroradiol*, 22, 136-42.
- OKEN, B. S., KISHIYAMA, S. S., KAYE, J. A. & JONES, D. E. 1999. Age-related differences in global-local processing: stability of laterality differences but disproportionate impairment in global processing. *J Geriatr Psychiatry Neurol*, 12, 76-81.
- OTA, M., OBATA, T., AKINE, Y., ITO, H., IKEHIRA, H., ASADA, T. & SUHARA, T. 2006. Age-related degeneration of corpus callosum measured with diffusion tensor imaging. *Neuroimage*, 31, 1445-52.
- PAGANI, E., AGOSTA, F., ROCCA, M. A., CAPUTO, D. & FILIPPI, M. 2008. Voxel-based analysis derived from fractional anisotropy images of white matter volume changes with aging. *Neuroimage*, 41, 657-67.
- PAJEVIC, S. & PIERPAOLI, C. 1999. Color schemes to represent the orientation of anisotropic tissues from diffusion tensor data: application to white matter fiber tract mapping in the human brain. *Magn Reson Med*, 42, 526-40.
- PAKKENBERG, B. & GUNDERSEN, H. J. 1997. Neocortical neuron number in humans: effect of sex and age. *J Comp Neurol*, 384, 312-20.
- PARKER, G. J., HAROON, H. A. & WHEELER-KINGSHOTT, C. A. 2003. A framework for a streamline-based probabilistic index of connectivity (PICO) using a structural interpretation of MRI diffusion measurements. *J Magn Reson Imaging*, 18, 242-54.
- PARKER, G. J. M. & ALEXANDER, D. C. 2003. Probabilistic Monte Carlo based mapping of cerebral connections utilising whole-brain crossing fibre information. *Information Processing in Medical Imaging, Proceedings*, 2732, 684-695.
- PARSONS, T. D., RIZZO, A. R., VAN DER ZAAG, C., MCGEE, J. S. & BUCKWALTER, J. G. 2005. Gender differences and cognition among older adults. *Aging, Neuropsychology, and Cognition*, 12, 78-88.
- PATON, J. A. & NOTTEBOHM, F. N. 1984. Neurons generated in the adult brain are recruited into functional circuits. *Science*, 225, 1046.
- PENFIELD, W. & RASMUSSEN, T. 1950. The cerebral cortex of man; a clinical study of localization of function.
- PFEFFERBAUM, A., ADALSTEINSSON, E. & SULLIVAN, E. V. 2005. Frontal circuitry degradation marks healthy adult aging: Evidence from diffusion tensor imaging. *Neuroimage*, 26, 891-9.
- PFEFFERBAUM, A., MATHALON, D. H., SULLIVAN, E. V., RAWLES, J. M., ZIPURSKY, R. B. & LIM, K. O. 1994. A quantitative magnetic resonance imaging study of changes in brain morphology from infancy to late adulthood. *Arch Neurol*, 51, 874-87.
- PFEFFERBAUM, A. & SULLIVAN, E. V. 2003. Increased brain white matter diffusivity in normal adult aging: relationship to anisotropy and partial voluming. *Magn Reson Med*, 49, 953-61.
- PFEFFERBAUM, A., SULLIVAN, E. V., HEDEHUS, M., LIM, K. O., ADALSTEINSSON, E. & MOSELEY, M. 2000. Age-related decline in brain white matter anisotropy measured with spatially corrected echo-planar diffusion tensor imaging. *Magn Reson Med*, 44, 259-68.
- POSNER, M. I. & DIGIROLAMO, G. J. 1998. Executive attention: conflict, target detection, and cognitive control.
- POSNER, M. I. & ROTHBART, M. K. 1991. Le réseau de l'attention et l'expérience consciente. *Revue de neuropsychologie*, 2, 85-115.
- POUPON, C. 1999. *Détection des faisceaux de fibres de la substance blanche pour l'étude de la connectivité anatomique cérébrale*.
- POWER, J. D., COHEN, A. L., NELSON, S. M., WIG, G. S., BARNES, K. A., CHURCH, J. A., VOGEL, A. C., LAUMANN, T. O., MIEZIN, F. M., SCHLAGGAR, B. L. & PETERSEN, S. E. 2011. Functional network organization of the human brain. *Neuron*, 72, 665-78.
- PRUESSNER, J. C., LI, L. M., SERLES, W., PRUESSNER, M., COLLINS, D. L., KABANI, N., LUPIEN, S. & EVANS, A. C. 2000. Volumetry of hippocampus and amygdala with high-resolution MRI and three-dimensional analysis software: minimizing the discrepancies between laboratories. *Cereb Cortex*, 10, 433-42.

- QUERBES, O., AUBRY, F., PARIENTE, J., LOTTERIE, J. A., DEMONET, J. F., DURET, V., PUEL, M., BERRY, I., FORT, J. C. & CELSIS, P. 2009. Early diagnosis of Alzheimer's disease using cortical thickness: impact of cognitive reserve. *Brain*, 132, 2036-47.
- RAICHLE, M. E., MACLEOD, A. M., SNYDER, A. Z., POWERS, W. J., GUSNARD, D. A. & SHULMAN, G. L. 2001. A default mode of brain function. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 98, 676-82.
- RAICHLE, M. E. & MINTUN, M. A. 2006. Brain work and brain imaging. *Annu Rev Neurosci*, 29, 449-76.
- RAICHLE, M. E. & SNYDER, A. Z. 2007. A default mode of brain function: a brief history of an evolving idea. *Neuroimage*, 37, 1083-90; discussion 1097-9.
- RAMIREZ-MANZANARES, A. & RIVERA, N. 2006. Basis tensor decomposition for restoring intra-voxel structure and stochastic walks for inferring brain connectivity in DT-MRI. *International Journal of Computer Vision*, 69, 77-92.
- RAMNANI, N., BEHRENS, T. E., PENNY, W. & MATTHEWS, P. M. 2004. New approaches for exploring anatomical and functional connectivity in the human brain. *Biol Psychiatry*, 56, 613-9.
- RAZ, N. 2000. Aging of the brain and its impact on cognitive performance: Integration of structural and functional findings. *The handbook of aging and cognition*, 2, 1-90.
- RAZ, N., LINDENBERGER, U., RODRIGUE, K. M., KENNEDY, K. M., HEAD, D., WILLIAMSON, A., DAHLE, C., GERSTORF, D. & ACKER, J. D. 2005. Regional brain changes in aging healthy adults: general trends, individual differences and modifiers. *Cereb Cortex*, 15, 1676-89.
- RÉGIS, J. 1994. *Anatomie sulcale profonde et cartographie fonctionnelle du cortex cérébral*.
- REY, A. & OSTERRIETH, P. A. 1959. Manuel du Test de Copie d'une Figure Complexe de A. Rey. *Les Editions du Centre de Psychologie Appliquée, Paris*.
- RIMRODT, S. L., PETERSON, D. J., DENCKLA, M. B., KAUFMANN, W. E. & CUTTING, L. E. 2010. White matter microstructural differences linked to left perisylvian language network in children with dyslexia. *Cortex*, 46, 739-49.
- RUBINOV, M., KNOCK, S. A., STAM, C. J., MICHELOYANNIS, S., HARRIS, A. W., WILLIAMS, L. M. & BREAKSPEAR, M. 2009. Small-world properties of nonlinear brain activity in schizophrenia. *Hum Brain Mapp*, 30, 403-16.
- RUBINOV, M. & SPORNS, O. 2010. Complex network measures of brain connectivity: uses and interpretations. *Neuroimage*, 52, 1059-69.
- SALAT, D. H., BUCKNER, R. L., SNYDER, A. Z., GREVE, D. N., DESIKAN, R. S., BUSA, E., MORRIS, J. C., DALE, A. M. & FISCHL, B. 2004. Thinning of the cerebral cortex in aging. *Cereb Cortex*, 14, 721-30.
- SALAT, D. H., TUCH, D. S., GREVE, D. N., VAN DER KOUWE, A. J., HEVELONE, N. D., ZALETA, A. K., ROSEN, B. R., FISCHL, B., CORKIN, S., ROSAS, H. D. & DALE, A. M. 2005. Age-related alterations in white matter microstructure measured by diffusion tensor imaging. *Neurobiol Aging*, 26, 1215-27.
- SALTHOUSE, T. A. 1996. The processing-speed theory of adult age differences in cognition. *Psychol Rev*, 103, 403-28.
- SANKOH, A. J., HUQUE, M. F. & DUBEY, S. D. 1997. Some comments on frequently used multiple endpoint adjustment methods in clinical trials. *Stat Med*, 16, 2529-42.
- SAVADJIEV, P., CAMPBELL, J. S., DESCOTEAUX, M., DERICHE, R., PIKE, G. B. & SIDDIQI, K. 2008. Labeling of ambiguous subvoxel fibre bundle configurations in high angular resolution diffusion MRI. *Neuroimage*, 41, 58-68.
- SEELEY, W. W., CRAWFORD, R. K., ZHOU, J., MILLER, B. L. & GREICIUS, M. D. 2009. Neurodegenerative diseases target large-scale human brain networks. *Neuron*, 62, 42-52.
- SEGALL, J. M., ALLEN, E. A., JUNG, R. E., ERHARDT, E. B., ARJA, S. K., KIEHL, K. & CALHOUN, V. D. 2012. Correspondence between structure and function in the human brain at rest. *Front Neuroinform*, 6, 10.
- SHALLICE, T. & BURGESS, P. W. 1991. Deficits in strategy application following frontal lobe damage in man. *Brain*, 114, 727-741.

- SHMUELI, K., VAN GELDEREN, P., DE ZWART, J. A., HOROVITZ, S. G., FUKUNAGA, M., JANSMA, J. M. & DUYN, J. H. 2007. Low-frequency fluctuations in the cardiac rate as a source of variance in the resting-state fMRI BOLD signal. *Neuroimage*, 38, 306-20.
- SHULMAN, G. L., FIEZ, J. A., CORBETTA, M., BUCKNER, R. L., MIEZIN, F. M., RAICHLE, M. E. & PETERSEN, S. E. 1997. Common blood flow changes across visual tasks: II. Decreases in cerebral cortex. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 9, 648-663.
- SIÉROFF, É. & PIQUARD, A. 2004. Attention et vieillissement. *Psychologie & NeuroPsychiatrie du vieillissement*, 2, 257-69.
- SKUDLARSKI, P., JAGANNATHAN, K., CALHOUN, V. D., HAMPSON, M., SKUDLARSKA, B. A. & PEARLSON, G. 2008. Measuring brain connectivity: diffusion tensor imaging validates resting state temporal correlations. *Neuroimage*, 43, 554-61.
- SMITH, S. M., JENKINSON, M., WOOLRICH, M. W., BECKMANN, C. F., BEHRENS, T. E., JOHANSEN-BERG, H., BANNISTER, P. R., DE LUCA, M., DROBNJAK, I., FLITNEY, D. E., NIAZY, R. K., SAUNDERS, J., VICKERS, J., ZHANG, Y., DE STEFANO, N., BRADY, J. M. & MATTHEWS, P. M. 2004. Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL. *Neuroimage*, 23 Suppl 1, S208-19.
- SORG, C., RIEDL, V., MUHLAU, M., CALHOUN, V. D., EICHELE, T., LAER, L., DRZEZGA, A., FORSTL, H., KURZ, A., ZIMMER, C. & WOHLSCHLAGER, A. M. 2007. Selective changes of resting-state networks in individuals at risk for Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 104, 18760-5.
- SOWELL, E. R., PETERSON, B. S., THOMPSON, P. M., WELCOME, S. E., HENKENIUS, A. L. & TOGA, A. W. 2003. Mapping cortical change across the human life span. *Nat Neurosci*, 6, 309-15.
- SPORNS, O. 2010. *Networks of the Brain*, The MIT Press.
- SPORNS, O., CHIALVO, D. R., KAISER, M. & HILGETAG, C. C. 2004. Organization, development and function of complex brain networks. *Trends Cogn Sci*, 8, 418-25.
- SPORNS, O., TONONI, G. & EDELMAN, G. M. 2000. Theoretical neuroanatomy: relating anatomical and functional connectivity in graphs and cortical connection matrices. *Cereb Cortex*, 10, 127-41.
- SPORNS, O., TONONI, G. & EDELMAN, G. M. 2002. Theoretical neuroanatomy and the connectivity of the cerebral cortex. *Behav Brain Res*, 135, 69-74.
- SPORNS, O., TONONI, G. & KOTTER, R. 2005. The human connectome: A structural description of the human brain. *PLoS Comput Biol*, 1, e42.
- SPORNS, O. & ZWI, J. D. 2004. The small world of the cerebral cortex. *Neuroinformatics*, 2, 145-62.
- SPRINGER, M. V., MCINTOSH, A. R., WINOCUR, G. & GRADY, C. L. 2005. The relation between brain activity during memory tasks and years of education in young and older adults. *Neuropsychology*, 19, 181-92.
- STAM, C. J., JONES, B. F., NOLTE, G., BREAKSPEAR, M. & SCHELTENS, P. 2007. Small-world networks and functional connectivity in Alzheimer's disease. *Cereb Cortex*, 17, 92-9.
- STEJSKAL, E. O. & TANNER, J. 1965. Spin diffusion measurements: Spin echoes in the presence of a time dependent field gradient. *The journal of chemical physics*, 42, 288.
- STERN, Y. 2002. What is cognitive reserve? Theory and research application of the reserve concept. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 8, 448-460.
- STERN, Y. 2006. Cognitive reserve and Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 20, S69-74.
- STILES, J. 2000. Neural plasticity and cognitive development. *Developmental Neuropsychology*, 18, 237-272.
- SULLIVAN, E. V., ADALSTEINSSON, E., HEDEHUS, M., JU, C., MOSELEY, M., LIM, K. O. & PFEFFERBAUM, A. 2001. Equivalent disruption of regional white matter microstructure in ageing healthy men and women. *Neuroreport*, 12, 99-104.
- SULLIVAN, E. V., ADALSTEINSSON, E. & PFEFFERBAUM, A. 2006. Selective age-related degradation of anterior callosal fiber bundles quantified in vivo with fiber tracking. *Cereb Cortex*, 16, 1030-9.
- SULLIVAN, E. V. & PFEFFERBAUM, A. 2006. Diffusion tensor imaging and aging. *Neurosci Biobehav Rev*, 30, 749-61.

- SUPEKAR, K., MENON, V., RUBIN, D., MUSEN, M. & GREICIUS, M. D. 2008. Network analysis of intrinsic functional brain connectivity in Alzheimer's disease. *PLoS Comput Biol*, 4, e1000100.
- TAKAHASHI, S., YONEZAWA, H., TAKAHASHI, J., KUDO, M., INOUE, T. & TOHGI, H. 2002. Selective reduction of diffusion anisotropy in white matter of Alzheimer disease brains measured by 3.0 Tesla magnetic resonance imaging. *Neurosci Lett*, 332, 45-8.
- TAKEUCHI, H., TAKI, Y., SASSA, Y., HASHIZUME, H., SEKIGUCHI, A., FUKUSHIMA, A. & KAWASHIMA, R. 2010. White matter structures associated with creativity: evidence from diffusion tensor imaging. *Neuroimage*, 51, 11-8.
- TAUPIN, P. 2006. Neurogenesis in the adult central nervous system. *Comptes rendus biologiques*, 329, 465-475.
- TAUPIN, P. & GAGE, F. H. 2002. Adult neurogenesis and neural stem cells of the central nervous system in mammals. *J Neurosci Res*, 69, 745-9.
- THIRION, B., DODEL, S. & POLINE, J. B. 2006. Detection of signal synchronizations in resting-state fMRI datasets. *Neuroimage*, 29, 321-7.
- TISSERAND, D. J., PRUESSNER, J. C., SANZ ARIGITA, E. J., VAN BOXTEL, M. P., EVANS, A. C., JOLLES, J. & UYLINGS, H. B. 2002. Regional frontal cortical volumes decrease differentially in aging: an MRI study to compare volumetric approaches and voxel-based morphometry. *Neuroimage*, 17, 657-69.
- TOURNIER, J. D., CALAMANTE, F., GADIAN, D. G. & CONNELLY, A. 2003. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging fibre tracking using a front evolution algorithm. *Neuroimage*, 20, 276-88.
- TREISMAN, A. & GORMICAN, S. 1988. Feature analysis in early vision: evidence from search asymmetries. *Psychol Rev*, 95, 15-48.
- TRESERRAS, S., BOULANOUAR, K., CONCHOU, F., SIMONETTA-MOREAU, M., BERRY, I., CELSIS, P., CHOLLET, F. & LOUBINOUX, I. 2009. Transition from rest to movement: brain correlates revealed by functional connectivity. *Neuroimage*, 48, 207-16.
- TUCH, D. S. 2004. Q-ball imaging. *Magn Reson Med*, 52, 1358-72.
- TUCH, D. S., REESE, T. G., WIEGELL, M. R., MAKRIS, N., BELLIVEAU, J. W. & WEDEEN, V. J. 2002. High angular resolution diffusion imaging reveals intravoxel white matter fiber heterogeneity. *Magn Reson Med*, 48, 577-82.
- TUCH, D. S., REESE, T. G., WIEGELL, M. R. & WEDEEN, V. J. 2003. Diffusion MRI of complex neural architecture. *Neuron*, 40, 885-95.
- VALDOIS, S., JOANETTE, Y., POISSANT, A., SKA, B. & DEHAUT, F. 1990. Heterogeneity in the cognitive profile of normal elderly. *J Clin Exp Neuropsychol*, 12, 587-96.
- VAN DEN HEUVEL, M. P., STAM, C. J., KAHN, R. S. & HULSHOFF POL, H. E. 2009. Efficiency of functional brain networks and intellectual performance. *J Neurosci*, 29, 7619-24.
- VAN DER LINDEN, M., COYETTE, F., POITRENAUD, J., KALAFAT, M., CALICIS, F., WYNS, C. & ADAM, S. 2004. L'épreuve de rappel libre/rappel indicé à 16 items (RL/RI-16). *L'évaluation des troubles de la mémoire. Solal: Marseille*, 25-47.
- VAN DER LINDEN, M. & HUPET, M. 1994. *Le vieillissement cognitif*, Presses universitaires de France.
- VAN DER LINDEN, M., HUPET, M., FEYEREISEN, P., SCHELSTRAETE, M. A., BESTGEN, Y., BRUYER, R., LORIES, G., EL AHMADI, A. & SERON, X. 1999. Cognitive mediators of age-related differences in language comprehension and verbal memory performance. *Aging, Neuropsychology, and Cognition*, 6, 32-55.
- VERHAEGHEN, P. 2003. Aging and vocabulary scores: a meta-analysis. *Psychol Aging*, 18, 332-9.
- VINCENT, J. L., PATEL, G. H., FOX, M. D., SNYDER, A. Z., BAKER, J. T., VAN ESSEN, D. C., ZEMPEL, J. M., SNYDER, L. H., CORBETTA, M. & RAICHEL, M. E. 2007. Intrinsic functional architecture in the anaesthetized monkey brain. *Nature*, 447, 83-6.
- WANG, L., LI, Y., METZAK, P., HE, Y. & WOODWARD, T. S. 2010. Age-related changes in topological patterns of large-scale brain functional networks during memory encoding and recognition. *Neuroimage*, 50, 862-72.

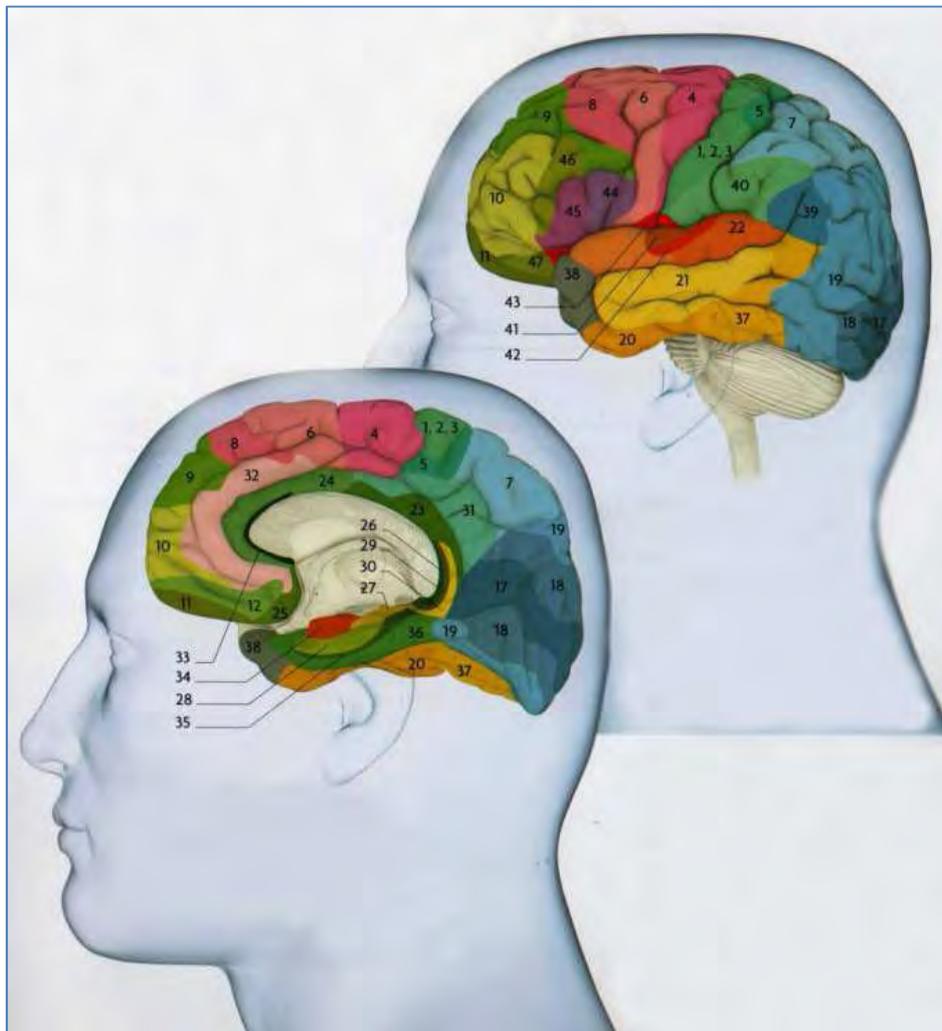
- WANG, L., ZHU, C., HE, Y., ZANG, Y., CAO, Q., ZHANG, H., ZHONG, Q. & WANG, Y. 2009. Altered small-world brain functional networks in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Hum Brain Mapp*, 30, 638-49.
- WANG, Q., SU, T. P., ZHOU, Y., CHOU, K. H., CHEN, I. Y., JIANG, T. & LIN, C. P. 2012. Anatomical insights into disrupted small-world networks in schizophrenia. *Neuroimage*, 59, 1085-93.
- WATTS, D. J. & STROGATZ, S. H. 1998. Collective dynamics of 'small-world' networks. *Nature*, 393, 440-2.
- WECHSLER, D. 1997. Wechsler Adult Intelligence Scale-III (WAIS-III). *San Antonio, TX: The Psychological Corporation*.
- WEDEEN, V., REESE, T., TUCH, D., WEIGEL, M., DOU, J., WEISKOFF, R. & CHESSLER, D. Year. Mapping fiber orientation spectra in cerebral white matter with Fourier transform diffusion MRI. *In*, 2000. 82.
- WEINSTEIN, D., KINDLMANN, G. & LUNDBERG, E. Year. Tensorlines: Advection-diffusion based propagation through diffusion tensor fields. *In*, 1999. IEEE Computer Society Press, 249-253.
- WEISSMAN, D. H. & BANICH, M. T. 2000. The cerebral hemispheres cooperate to perform complex but not simple tasks. *Neuropsychology*, 14, 41-59.
- WIEGELL, M. R., LARSSON, H. B. & WEDEEN, V. J. 2000. Fiber crossing in human brain depicted with diffusion tensor MR imaging. *Radiology*, 217, 897-903.
- WOOLRICH, M. W., JBABDI, S., PATENAUDE, B., CHAPPELL, M., MAKNI, S., BEHRENS, T., BECKMANN, C., JENKINSON, M. & SMITH, S. M. 2009. Bayesian analysis of neuroimaging data in FSL. *Neuroimage*, 45, S173-86.
- XIE, S., XIAO, J. X., GONG, G. L., ZANG, Y. F., WANG, Y. H., WU, H. K. & JIANG, X. X. 2006. Voxel-based detection of white matter abnormalities in mild Alzheimer disease. *Neurology*, 66, 1845-9.
- XIONG, J., PARSONS, L. M., GAO, J. H. & FOX, P. T. 1999. Interregional connectivity to primary motor cortex revealed using MRI resting state images. *Hum Brain Mapp*, 8, 151-6.
- YLIKOSKI, R., YLIKOSKI, A., KESKIVAARA, P., TILVIS, R., SULKAVA, R. & ERKINJUNTTI, T. 1999. Heterogeneity of cognitive profiles in aging: successful aging, normal aging, and individuals at risk for cognitive decline. *Eur J Neurol*, 6, 645-52.
- ZAHR, N. M., ROHLFING, T., PFEFFERBAUM, A. & SULLIVAN, E. V. 2009. Problem solving, working memory, and motor correlates of association and commissural fiber bundles in normal aging: a quantitative fiber tracking study. *Neuroimage*, 44, 1050-62.
- ZALESKY, A., FORNITO, A. & BULLMORE, E. T. 2010. Network-based statistic: identifying differences in brain networks. *Neuroimage*, 53, 1197-207.
- ZEKI, S. 1993. *A Vision of the Brain*.
- ZHANG, H. Y., WANG, S. J., XING, J., LIU, B., MA, Z. L., YANG, M., ZHANG, Z. J. & TENG, G. J. 2009. Detection of PCC functional connectivity characteristics in resting-state fMRI in mild Alzheimer's disease. *Behav Brain Res*, 197, 103-8.
- ZHOU, Y., SHU, N., LIU, Y., SONG, M., HAO, Y., LIU, H., YU, C., LIU, Z. & JIANG, T. 2008. Altered resting-state functional connectivity and anatomical connectivity of hippocampus in schizophrenia. *Schizophr Res*, 100, 120-32.



# ANNEXES



## Annexe 1) Les aires de Brodmann



### Correspondance des aires de Brodmann

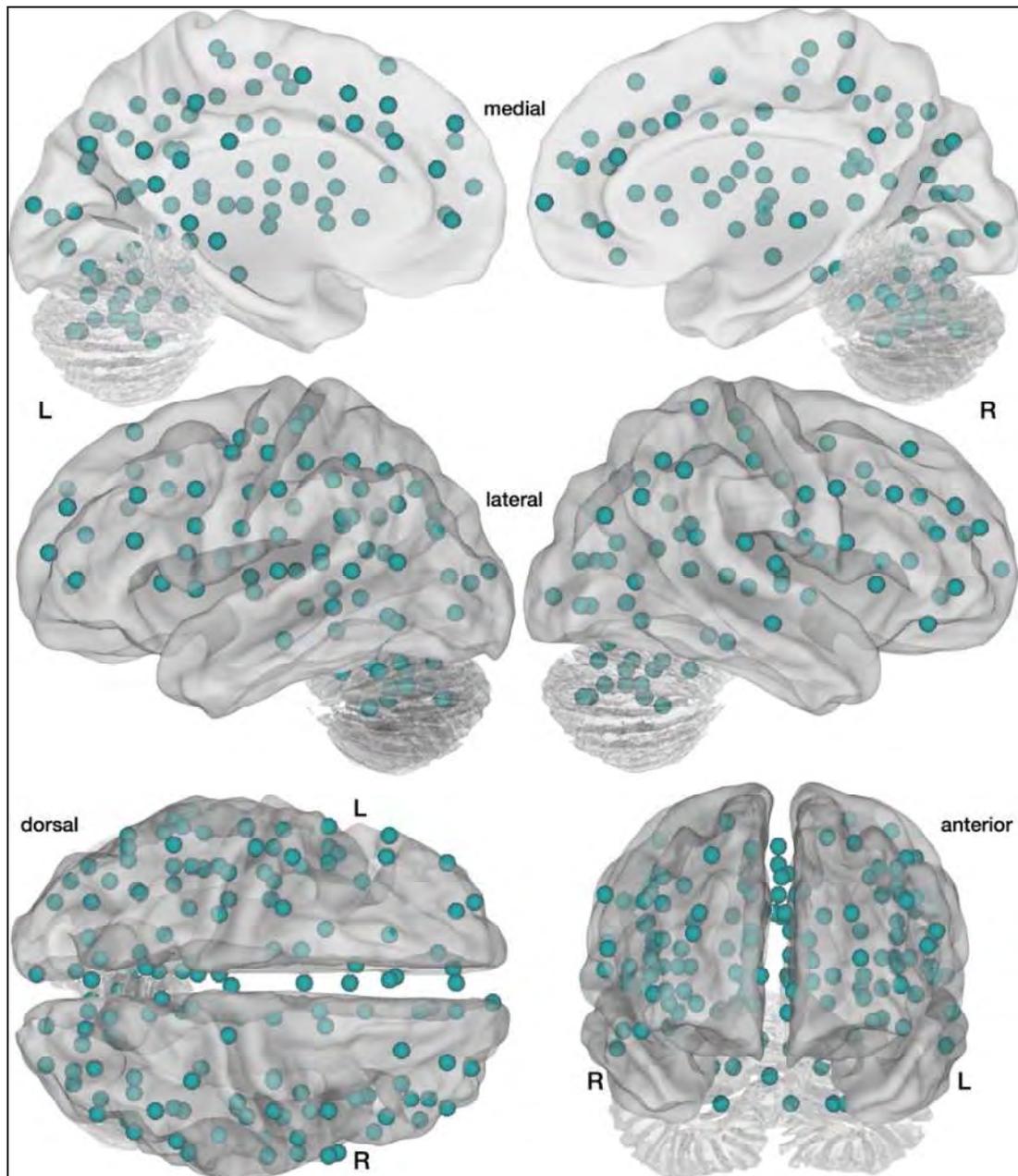
<b>Aires 1,2 3</b>	Cortex somatosensoriel primaire
<b>Aire 4</b>	Cortex moteur primaire
<b>Aires 5 &amp; 7</b>	Cortex somatosensoriel associatif
<b>Aire 6</b>	Cortex prémoteur et aire motrice supplémentaire
<b>Aire 8</b>	Contient les zones visuelles frontales (aire de coordination oculomotrice)
<b>Aire 9</b>	Cortex préfrontal dorsolatéral
<b>Aire 10</b>	Cortex préfrontal antérieur
<b>Aires 11 &amp;12</b>	Cortex orbitofrontal
<b>Aires 13 &amp; 14</b>	Cortex insulaire
<b>Aire 15 &amp; 16</b>	Cortex temporal antérieur
<b>Aire 17</b>	Cortex visuel primaire
<b>Aire 18</b>	Cortex visuel secondaire
<b>Aire 19</b>	Cortex visuel tertiaire (ou associatif)
<b>Aire 20</b>	Gyrus temporal inférieur (Impliquée dans la mémoire, reconnaissance visuelle)
<b>Aire 21</b>	Gyrus temporal médian
<b>Aire 22</b>	Gyrus temporal supérieur, dont la partie caudée est impliquée dans l'aire de Wernicke

---

<b>Aire 23</b>	Cortex cingulaire ventral postérieur
<b>Aire 24</b>	Cortex cingulaire ventral antérieur (Impliquée dans les émotions)
<b>Aire 25</b>	Cortex septal "subgenua"
<b>Aire 26</b>	Cortex "ectosplénial" (Impliquée dans les émotions)
<b>Aire 27</b>	Cortex piriforme
<b>Aire 28</b>	Cortex endonasal (entorhinal) postérieur (Impliquée dans les émotions)
<b>Aire 29</b>	Cortex cingulaire retrosplénial
<b>Aire 30</b>	Partie du cortex cingulaire (cortex cingulaire agranulaire rétro limbique)
<b>Aire 31</b>	Cortex cingulaire dorsal postérieur
<b>Aire 32</b>	Cortex cingulaire dorsal antérieur
<b>Aire 33</b>	Partie du cortex cingulaire antérieur (cortex pré-génua)
<b>Aire 34</b>	Cortex endonasal (entorhinal) antérieur
<b>Aire 35</b>	Cortex perirhinal (sur la cinquième circonvolution temporale)
<b>Aire 36</b>	Cortex entorhinal (parahippocampique)
<b>Aire 37</b>	Gyrus fusiforme (Impliquée dans la mémoire)
<b>Aire 38</b>	Pôle temporal (Impliquée dans la mémoire)
<b>Aire 39</b>	Gyrus angulaire, partie de l'aire de Wernicke
<b>Aire 40</b>	Gyrus supramarginal
<b>Aires 41 &amp; 42</b>	Cortex auditif primaire (Cortex associatif)
<b>Aire 43</b>	Cortex gustatif
<b>Aire 44</b>	Pars operculaire, partie de l'aire de Broca
<b>Aire 45</b>	Pars triangulaire, partie de l'aire de Broca
<b>Aire 46</b>	Cortex préfrontal dorsolatéral
<b>Aire 47</b>	Gyrus préfrontal inférieur
<b>Aire 48</b>	Cortex rétrosubiculaire - Hippocampe

---

## Annexe 2) Parcellisation du cerveau en 160 aires pour l'étude de la connectivité : aires de Dosenbach



## Numéro des aires et correspondance coordonnées MNI et réseau

Aire numéro	Coordonnées MNI			Aire	Réseau d'appartenance
	x	y	z		
1	6	64	3	cortex préfrontal ventro-médial	default-mode
2	29	57	18	cortex préfrontal antérieur	fronto-parietal
3	-29	57	10	cortex préfrontal antérieur	fronto-parietal
4	0	51	32	cortex préfrontal médian	default-mode
5	-25	51	27	cortex préfrontal antérieur	default-mode
6	9	51	16	cortex préfrontal ventro-médial	default-mode
7	-6	50	-1	cortex préfrontal ventro-médial	default-mode
8	27	49	26	cortex préfrontal antérieur	cingulo-operculaire
9	42	48	-3	cortex préfrontal ventral antérieur	fronto-parietal
10	-43	47	2	cortex préfrontal ventral antérieur	fronto-parietal
11	-11	45	17	cortex préfrontal ventro-médial	default-mode
12	39	42	16	cortex préfrontal ventro-latéral	fronto-parietal
13	8	42	-5	cortex préfrontal ventro-médial	default-mode
14	9	39	20	cortex cingulaire antérieur	default-mode
15	46	39	-15	cortex préfrontal ventro-latéral	default-mode
16	40	36	29	cortex préfrontal dorso-latéral	fronto-parietal
17	23	33	47	frontal supérieur	default-mode
18	34	32	7	cortex préfrontal ventral	cingulo-operculaire
19	-2	30	27	cortex cingulaire antérieur	cingulo-operculaire
20	-16	29	54	frontal supérieur	default-mode
21	-1	28	40	cortex cingulaire antérieur	fronto-parietal
22	46	28	31	cortex préfrontal dorso-latéral	fronto-parietal
23	-52	28	17	cortex préfrontal ventral	fronto-parietal
24	-44	27	33	cortex préfrontal dorso-latéral	fronto-parietal
25	51	23	8	cortex frontal ventral	cingulo-operculaire
26	38	21	-1	insula antérieure	cingulo-operculaire
27	9	20	34	cortex cingulaire antérieur dorsal	cingulo-operculaire
28	-36	18	2	insula antérieure	cingulo-operculaire
29	40	17	40	cortex frontal dorsal	fronto-parietal
30	-6	17	34	ganglion de la base	cingulo-operculaire
31	0	15	45	cortex frontal médian	cingulo-operculaire
32	58	11	14	frontal	sensori-moteur
33	-46	10	14	cortex frontal ventral	cingulo-operculaire
34	44	8	34	cortex frontal dorsal	fronto-parietal
35	60	8	34	cortex frontal dorsal	sensori-moteur
36	-42	7	36	cortex frontal dorsal	fronto-parietal
37	-55	7	23	cortex frontal ventral	sensori-moteur
38	-20	6	7	ganglion de la base	cingulo-operculaire
39	14	6	7	ganglion de la base	cingulo-operculaire
40	-48	6	1	cortex frontal ventral	cingulo-operculaire
41	10	5	51	préSMA	sensori-moteur
42	43	1	12	cortex frontal ventral	sensori-moteur
43	0	-1	52	SMA	sensori-moteur
44	37	-2	-3	insula médiane	cingulo-operculaire
45	53	-3	32	frontal	sensori-moteur
46	58	-3	17	gyrus précentral	sensori-moteur
47	-12	-3	13	thalamus	cingulo-operculaire
48	-42	-3	11	insula médiane	sensori-moteur
49	-44	-6	49	gyrus précentral	sensori-moteur

50	-26	-8	54	parietal	sensori-moteur
51	46	-8	24	gyrus précentral	sensori-moteur
52	-54	-9	23	gyrus précentral	sensori-moteur
53	44	-11	38	gyrus précentral	sensori-moteur
54	-47	-12	36	parietal	sensori-moteur
55	33	-12	16	insula médiane	sensori-moteur
56	-36	-12	15	insula médiane	sensori-moteur
57	-12	-12	6	thalamus	cingulo-operculaire
58	11	-12	6	thalamus	cingulo-operculaire
59	32	-12	2	insula médiane	cingulo-operculaire
60	59	-13	8	temporal	sensori-moteur
61	-30	-14	1	insula médiane	cingulo-operculaire
62	-38	-15	59	parietal	sensori-moteur
63	52	-15	-13	inf temporal	default-mode
64	-47	-18	50	parietal	sensori-moteur
65	46	-20	45	parietal	sensori-moteur
66	-55	-22	38	parietal	sensori-moteur
67	-54	-22	22	gyrus précentral	sensori-moteur
68	-54	-22	9	temporal	sensori-moteur
69	41	-23	55	parietal	sensori-moteur
70	42	-24	17	insula postérieure	sensori-moteur
71	11	-24	2	ganglion de la base	cingulo-operculaire
72	-59	-25	-15	temporal inférieur	default-mode
73	1	-26	31	cingulaire postérieur	default-mode
74	18	-27	62	parietal	sensori-moteur
75	-38	-27	60	parietal	sensori-moteur
76	-30	-28	9	insula postérieure	cingulo-operculaire
77	-24	-30	64	parietal	sensori-moteur
78	51	-30	5	temporal	cingulo-operculaire
79	-41	-31	48	parietal postérieur	sensori-moteur
80	-4	-31	-4	cingulaire postérieur	cingulo-operculaire
81	54	-31	-18	fusiform	cingulo-operculaire
82	-41	-37	16	temporal	sensori-moteur
83	-53	-37	13	temporal	sensori-moteur
84	28	-37	-15	fusiform	default-mode
85	-3	-38	45	precuneus	default-mode
86	34	-39	65	parietal supérieur	sensori-moteur
87	8	-40	50	precuneus	cingulo-operculaire
88	-41	-40	42	lobe inféro-pariétal	fronto-parietal
89	58	-41	20	parietal	cingulo-operculaire
90	-8	-41	3	cingulaire postérieur	default-mode
91	-61	-41	-2	temporal inférieur	default-mode
92	-28	-42	-11	occipital	default-mode
93	-5	-43	25	cingulaire postérieur	default-mode
94	9	-43	25	precuneus	default-mode
95	43	-43	8	temporal	cingulo-operculaire
96	54	-44	43	lobe inféro-pariétal	fronto-parietal
97	-55	-44	30	parietal	cingulo-operculaire
98	-28	-44	-25	cervelet latéral	cervelet
99	-35	-46	48	parietal postérieur	fronto-parietal
100	42	-46	21	temporal supérieur	cingulo-operculaire

101	-48	-47	49	lobe inféro-pariétal	fronto-parietal
102	-41	-47	29	gyrus angulaire	cingulo-operculaire
103	-59	-47	11	temporal	cingulo-operculaire
104	-53	-50	39	lobe inféro-pariétal	fronto-parietal
105	5	-50	33	precuneus	default-mode
106	-18	-50	1	occipital	occipital
107	44	-52	47	lobe inféro-pariétal	fronto-parietal
108	-5	-52	17	cingulaire postérieur	default-mode
109	-24	-54	-21	cervelet latéral	cervelet
110	-37	-54	-37	cervelet inférieur	cervelet
111	10	-55	17	cingulaire postérieur	default-mode
112	-6	-56	29	precuneus	default-mode
113	-34	-57	-24	latcervelet	cervelet
114	-32	-58	46	sillon pariétal inférieur	fronto-parietal
115	-11	-58	17	cingulaire postérieur	default-mode
116	32	-59	41	sillon pariétal inférieur	fronto-parietal
117	51	-59	34	gyrus angulaire	default-mode
118	-34	-60	-5	occipital	occipital
119	36	-60	-8	occipital	occipital
120	-6	-60	-15	cervelet médian	cervelet
121	-25	-60	-34	cervelet inférieur	cervelet
122	32	-61	-31	cervelet inférieur	cervelet
123	46	-62	5	temporal	occipital
124	-48	-63	35	gyrus angulaire	default-mode
125	-52	-63	15	jonction temporo-pariétale	cingulo-operculaire
126	-44	-63	-7	occipital	occipital
127	-16	-64	-21	cervelet médian	cervelet
128	21	-64	-22	cervelet latéral	cervelet
129	19	-66	-1	occipital	occipital
130	1	-66	-24	cervelet médian	cervelet
131	-34	-67	-29	cervelet inférieur	cervelet
132	11	-68	42	precuneus	default-mode
133	17	-68	20	occipital	occipital
134	-36	-69	40	sillon pariétal inférieur	default-mode
135	39	-71	13	occipital	occipital
136	-9	-72	41	occipital	default-mode
137	45	-72	29	occipital	default-mode
138	-11	-72	-14	cervelet médian	cervelet
139	29	-73	29	occipital	occipital
140	33	-73	-30	cervelet inférieur	cervelet
141	-2	-75	32	occipital	default-mode
142	-29	-75	28	occipital	occipital
143	5	-75	-11	cervelet médian	cervelet
144	14	-75	-21	cervelet médian	cervelet
145	-16	-76	33	occipital	occipital
146	-42	-76	26	occipital	default-mode
147	9	-76	14	occipital	occipital
148	15	-77	32	occipital	occipital
149	20	-78	-2	occipital	occipital
150	-21	-79	-33	cervelet inférieur	cervelet
151	-6	-79	-33	cervelet inférieur	cervelet

<b>152</b>	-5	-80	9	occipital postérieur	occipital
<b>153</b>	29	-81	14	occipital postérieur	occipital
<b>154</b>	33	-81	-2	occipital postérieur	occipital
<b>155</b>	18	-81	-33	cervelet inférieur	cervelet
<b>156</b>	-37	-83	-2	occipital postérieur	occipital
<b>157</b>	-29	-88	8	occipital postérieur	occipital
<b>158</b>	13	-91	2	occipital postérieur	occipital
<b>159</b>	27	-91	2	occipital postérieur	occipital
<b>160</b>	-4	-94	12	occipital postérieur	occipital



## Annexe 3) Formules utilisées pour mesure des paramètres du réseau

**Table A1**

Mathematical definitions of complex network measures (see supplementary information for a self-contained version of this table).

Measure	Binary and undirected definitions	Weighted and directed definitions
<i>Basic concepts and measures</i>		
Basic concepts and notation	<p><math>N</math> is the set of all nodes in the network, and <math>n</math> is the number of nodes. <math>L</math> is the set of all links in the network, and <math>l</math> is number of links. <math>(i, j)</math> is a link between nodes <math>i</math> and <math>j</math>, <math>(i, j \in N)</math>. <math>a_{ij}</math> is the connection status between <math>i</math> and <math>j</math>: <math>a_{ij} = 1</math> when link <math>(i, j)</math> exists (when <math>i</math> and <math>j</math> are neighbors); <math>a_{ij} = 0</math> otherwise (<math>a_{ii} = 0</math> for all <math>i</math>). We compute the number of links as <math>l = \sum_{i,j \in N} a_{ij}</math> (to avoid ambiguity with directed links we count each undirected link twice, as <math>a_{ij}</math> and as <math>a_{ji}</math>).</p>	<p>Links <math>(i, j)</math> are associated with connection weights <math>w_{ij}</math>. Henceforth, we assume that weights are normalized, such that <math>0 \leq w_{ij} \leq 1</math> for all <math>i</math> and <math>j</math>. <math>l^w</math> is the sum of all weights in the network, computed as <math>l^w = \sum_{i,j \in N} w_{ij}</math>.</p> <p>Directed links <math>(i, j)</math> are ordered from <math>i</math> to <math>j</math>. Consequently, in directed networks <math>a_{ij}</math> does not necessarily equal <math>a_{ji}</math>.</p>
Degree: number of links connected to a node	<p>Degree of a node <math>i</math>.</p> $k_i = \sum_{j \in N} a_{ij}$	<p>Weighted degree of <math>i</math>, <math>k_i^w = \sum_{j \in N} w_{ij}</math>. (Directed) out-degree of <math>i</math>, <math>k_i^{\text{out}} = \sum_{j \in N} a_{ij}</math>. (Directed) in-degree of <math>i</math>, <math>k_i^{\text{in}} = \sum_{j \in N} a_{ji}</math>.</p>
Shortest path length: a basis for measuring integration	<p>Shortest path length (distance), between nodes <math>i</math> and <math>j</math>.</p> $d_{ij} = \sum_{a_{UV} \in g_{i \rightarrow j}} a_{UV}$ <p>where <math>g_{i \rightarrow j}</math> is the shortest path (geodesic) between <math>i</math> and <math>j</math>. Note that <math>d_{ij} = \infty</math> for all disconnected pairs <math>i, j</math>.</p>	<p>Shortest weighted path length between <math>i</math> and <math>j</math>, <math>d_{ij}^w = \sum_{a_{UV} \in g_{i \rightarrow j}^w} f(W_{UV})</math>, where <math>f</math> is a map (e.g., an inverse) from weight to length and <math>g_{i \rightarrow j}^w</math> is the shortest weighted path between <math>i</math> and <math>j</math>.</p> <p>Shortest directed path length from <math>i</math> to <math>j</math>, <math>d_{ij}^- = \sum_{a_{UV} \in g_{i \rightarrow j}^-} a_{UV}</math> where <math>g_{i \rightarrow j}^-</math> is the directed shortest path from <math>i</math> to <math>j</math>.</p>
Number of triangles: a basis for measuring segregation	<p>Number of triangles around a node <math>i</math>.</p> $t_i = \frac{1}{2} \sum_{j,h \in N} a_{ij} a_{ih} a_{jh}$	<p>(Weighted) geometric mean of triangles around <math>i</math>. <math>t_i^w = \frac{1}{2} \sum_{j,h \in N} (w_{ij} w_{ih} w_{jh})^{1/3}</math>. Number of directed triangles around <math>i</math>. <math>t_i^- = \frac{1}{2} \sum_{j,h \in N} (a_{ij} + a_{ji})(a_{ih} + a_{hi})(a_{jh} + a_{hj})</math>.</p>
<i>Measures of integration</i>		
Characteristic path length	<p>Characteristic path length of the network (e.g., Watts and Strogatz, 1998),</p> $L = \frac{1}{n} \sum_{i \in N} L_i = \frac{1}{n} \sum_{i \in N} \frac{\sum_{j \in N, j \neq i} d_{ij}}{n-1}$ <p>where <math>L_i</math> is the average distance between node <math>i</math> and all other nodes.</p>	<p>Weighted characteristic path length, <math>L^w = \frac{1}{n} \sum_{i \in N} \frac{\sum_{j \in N, j \neq i} d_{ij}^w}{n-1}</math>. Directed characteristic path length, <math>L^- = \frac{1}{n} \sum_{i \in N} \frac{\sum_{j \in N, j \neq i} d_{ij}^-}{n-1}</math>.</p>
Global efficiency	<p>Global efficiency of the network (Latora and Marchiori, 2001),</p> $E = \frac{1}{n} \sum_{i \in N} E_i = \frac{1}{n} \sum_{i \in N} \frac{\sum_{j \in N, j \neq i} d_{ij}^{-1}}{n-1}$ <p>where <math>E_i</math> is the efficiency of node <math>i</math>.</p>	<p>Weighted global efficiency, <math>E^w = \frac{1}{n} \sum_{i \in N} \frac{\sum_{j \in N, j \neq i} (d_{ij}^w)^{-1}}{n-1}</math>. Directed global efficiency, <math>E^- = \frac{1}{n} \sum_{i \in N} \frac{\sum_{j \in N, j \neq i} (d_{ij}^-)^{-1}}{n-1}</math>.</p>
<i>Measures of segregation</i>		
Clustering coefficient	<p>Clustering coefficient of the network (Watts and Strogatz, 1998),</p> $C = \frac{1}{n} \sum_{i \in N} C_i = \frac{1}{n} \sum_{i \in N} \frac{2t_i}{k_i(k_i-1)}$ <p>where <math>C_i</math> is the clustering coefficient of node <math>i</math> (<math>C_i = 0</math> for <math>k_i &lt; 2</math>).</p>	<p>Weighted clustering coefficient (Onnela et al., 2005), <math>C^w = \frac{1}{n} \sum_{i \in N} \frac{2t_i^w}{k_i^w(k_i^w-1)}</math>. See Saramaki et al. (2007) for other variants. Directed clustering coefficient (Fagiolo, 2007), <math>C^- = \frac{1}{n} \sum_{i \in N} \frac{t_i^-}{(k_i^{\text{out}} + k_i^{\text{in}})(k_i^{\text{out}} + k_i^{\text{in}} - 1) - 2 \sum_{j \in N} a_{ij} a_{ji}}</math>.</p>
Transitivity	<p>Transitivity of the network (e.g., Newman, 2003),</p> $T = \frac{\sum_{i \in N} 2t_i}{\sum_{i \in N} k_i(k_i-1)}$ <p>Note that transitivity is not defined for individual nodes.</p>	<p>Weighted transitivity*, <math>T^w = \frac{\sum_{i \in N} 2t_i^w}{\sum_{i \in N} k_i^w(k_i^w-1)}</math>. Directed transitivity*, <math>T^- = \frac{\sum_{i \in N} t_i^-}{\sum_{i \in N} [(k_i^{\text{out}} + k_i^{\text{in}})(k_i^{\text{out}} + k_i^{\text{in}} - 1) - 2 \sum_{j \in N} a_{ij} a_{ji}]}</math>.</p>
Local efficiency	<p>Local efficiency of the network (Latora and Marchiori, 2001),</p> $E_{\text{loc}} = \frac{1}{n} \sum_{i \in N} E_{\text{loc},i} = \frac{1}{n} \sum_{i \in N} \frac{\sum_{j,h \in N, j \neq i} a_{ij} a_{ih} [d_{jh}(N_i)]^{-1}}{k_i(k_i-1)}$ <p>where <math>E_{\text{loc},i}</math> is the local efficiency of node <math>i</math>, and <math>d_{jh}(N_i)</math> is the length of the shortest path between <math>j</math> and <math>h</math>, that contains only neighbors of <math>i</math>.</p>	<p>Weighted local efficiency*, <math>E_{\text{loc}}^w = \frac{1}{2} \sum_{i \in N} \frac{\sum_{j,h \in N, j \neq i} (w_{ij} w_{ih} [d_{jh}^w(N_i)]^{-1})^{1/2}}{k_i^w(k_i^w-1)}</math>. Directed local efficiency*, <math>E_{\text{loc}}^- = \frac{1}{2n} \sum_{i \in N} \frac{\sum_{j,h \in N, j \neq i} (a_{ij} + a_{ji})(a_{ih} + a_{hi}) \left( [d_{jh}^-(N_i)]^{-1} + [d_{jh}^-(N_i)]^{-1} \right)}{(k_i^{\text{out}} + k_i^{\text{in}})(k_i^{\text{out}} + k_i^{\text{in}} - 1) - 2 \sum_{j \in N} a_{ij} a_{ji}}</math>.</p>

Table A1 (continued)

Measure	Binary and undirected definitions	Weighted and directed definitions
Modularity	<p>Modularity of the network (Newman, 2004b),</p> $Q = \sum_{u \in M} \left[ e_{uu} - \left( \sum_{v \in M} e_{uv} \right)^2 \right],$ <p>where the network is fully subdivided into a set of nonoverlapping modules <math>M</math>, and <math>e_{uv}</math> is the proportion of all links that connect nodes in module <math>u</math> with nodes in module <math>v</math>. An equivalent alternative formulation of the modularity (Newman, 2006) is given by <math>Q = \frac{1}{2} \sum_{i,j \in N} \left( a_{ij} - \frac{k_i k_j}{T} \right) \delta_{m_i, m_j}</math>, where <math>m_i</math> is the module containing node <math>i</math>, and <math>\delta_{m_i, m_j} = 1</math> if <math>m_i = m_j</math>, and 0 otherwise.</p>	<p>Weighted modularity (Newman, 2004),</p> $Q^w = \frac{1}{2w} \sum_{i,j \in N} \left[ W_{ij} - \frac{k_i^w k_j^w}{T^w} \right] \delta_{m_i, m_j},$ <p>Directed modularity (Leicht and Newman, 2008),</p> $Q^{\rightarrow} = \frac{1}{2} \sum_{i,j \in N} \left[ a_{ij} - \frac{k_i^{\text{out}} k_j^{\text{in}}}{T} \right] \delta_{m_i, m_j},$
Measures of centrality		
Closeness centrality	<p>Closeness centrality of node <math>i</math> (e.g. Freeman, 1978),</p> $L_i^{-1} = \frac{n-1}{\sum_{j \in N, j \neq i} d_{ij}}.$	<p>Weighted closeness centrality, <math>(L_i^w)^{-1} = \frac{n-1}{\sum_{j \in N, j \neq i} d_{ij}^w}</math></p> <p>Directed closeness centrality, <math>(L_i^{\rightarrow})^{-1} = \frac{n-1}{\sum_{j \in N, j \neq i} d_{ij}^{\rightarrow}}</math>.</p>
Betweenness centrality	<p>Betweenness centrality of node <math>i</math> (e.g. Freeman, 1978),</p> $b_i = \frac{1}{(n-1)(n-2)} \sum_{\substack{h,j \in N \\ h < j, h \neq i, j \neq i}} \frac{\rho_{hi}(i)}{\rho_{hj}(i)},$ <p>where <math>\rho_{hj}</math> is the number of shortest paths between <math>h</math> and <math>j</math>, and <math>\rho_{hj}(i)</math> is the number of shortest paths between <math>h</math> and <math>j</math> that pass through <math>i</math>.</p>	<p>Betweenness centrality is computed equivalently on weighted and directed networks, provided that path lengths are computed on respective weighted or directed paths.</p>
Within-module degree z-score	<p>Within-module degree z-score of node <math>i</math> (Guimera and Amaral, 2005),</p> $z_i = \frac{k_i(m_i) - \bar{k}(m_i)}{\sigma^{k(m_i)}},$ <p>where <math>m_i</math> is the module containing node <math>i</math>, <math>k_i(m_i)</math> is the within-module degree of <math>i</math> (the number of links between <math>i</math> and all other nodes in <math>m_i</math>), and <math>\bar{k}(m_i)</math> and <math>\sigma^{k(m_i)}</math> are the respective mean and standard deviation of the within-module <math>m_i</math> degree distribution.</p>	<p>Weighted within-module degree z-score, <math>z_i^w = \frac{k_i^w(m_i) - \bar{k}^w(m_i)}{\sigma^{k^w(m_i)}}</math></p> <p>Within-module out-degree z-score, <math>z_i^{\text{out}} = \frac{k_i^{\text{out}}(m_i) - \bar{k}^{\text{out}}(m_i)}{\sigma^{k^{\text{out}}(m_i)}}</math></p> <p>Within-module in-degree z-score, <math>z_i^{\text{in}} = \frac{k_i^{\text{in}}(m_i) - \bar{k}^{\text{in}}(m_i)}{\sigma^{k^{\text{in}}(m_i)}}</math></p>
Participation coefficient	<p>Participation coefficient of node <math>i</math> (Guimera and Amaral, 2005),</p> $y_i = 1 - \sum_{m \in M} \left( \frac{k_i(m)}{k_i} \right)^2,$ <p>where <math>M</math> is the set of modules (see modularity), and <math>k_i(m)</math> is the number of links between <math>i</math> and all nodes in module <math>m</math>.</p>	<p>Weighted participation coefficient, <math>y_i^w = 1 - \sum_{m \in M} \left( \frac{k_i^w(m)}{k_i^w} \right)^2</math></p> <p>Out-degree participation coefficient, <math>y_i^{\text{out}} = 1 - \sum_{m \in M} \left( \frac{k_i^{\text{out}}(m)}{k_i^{\text{out}}} \right)^2</math></p> <p>In-degree participation coefficient, <math>y_i^{\text{in}} = 1 - \sum_{m \in M} \left( \frac{k_i^{\text{in}}(m)}{k_i^{\text{in}}} \right)^2</math></p>
Network motifs		
Anatomical and functional motifs	<p><math>J_h</math> is the number of occurrences of motif <math>h</math> in all subsets of the network (subnetworks), <math>h</math> is an <math>n_h</math> node, <math>l_h</math> link, directed connected pattern. <math>h</math> will occur as an anatomical motif in an <math>n_h</math> node, <math>l_h</math> link subnetwork, if links in the subnetwork match links in <math>h</math> (Milo et al., 2002). <math>h</math> will occur (possibly more than once) as a functional motif in an <math>n_h</math> node, <math>l_h</math> link subnetwork, if at least one combination of <math>l_h</math> links in the subnetwork matches links in <math>h</math> (Sporns and Kotter, 2004).</p>	<p>(Weighted) intensity of <math>h</math> (Onnela et al., 2005),</p> $I_h = \sum_u \left( \prod_{(i,j) \in L_{ij}^u} W_{ij} \right)^{\frac{1}{l_h}},$ <p>where the sum is over all occurrences of <math>h</math> in the network, and <math>L^u</math> is the set of links in the <math>u</math>th occurrence of <math>h</math>. Note that motifs are directed by definition.</p>
Motif z-score	<p>z-Score of motif <math>h</math> (Milo et al., 2002),</p> $z_h = \frac{J_h - \langle J_{\text{rand},h} \rangle}{\sigma^{J_{\text{rand},h}}},$ <p>where <math>\langle J_{\text{rand},h} \rangle</math> and <math>\sigma^{J_{\text{rand},h}}</math> are the respective mean and standard deviation for the number of occurrences of <math>h</math> in an ensemble of random networks.</p>	<p>Intensity z score of motif <math>h</math> (Onnela et al., 2005),</p> $z_h^I = \frac{I_h - \langle I_{\text{rand},h} \rangle}{\sigma^{I_{\text{rand},h}}},$ <p>where <math>\langle I_{\text{rand},h} \rangle</math> and <math>\sigma^{I_{\text{rand},h}}</math> are the respective mean and standard deviation for the intensity of <math>h</math> in an ensemble of random networks.</p>
Motif fingerprint	<p><math>n_h</math> node motif fingerprint of the network (Sporns and Kotter, 2004),</p> $F_{n_h}(h') = \sum_{i \in N} F_{n_h,i}(h') = \sum_{i \in N} J_{h',i},$ <p>where <math>h'</math> is any <math>n_h</math> node motif, <math>F_{n_h,i}(h')</math> is the <math>n_h</math> node motif fingerprint for node <math>i</math>, and <math>J_{h',i}</math> is the number of occurrences of motif <math>h'</math> around node <math>i</math>.</p>	<p><math>n_h</math> node motif intensity fingerprint of the network,</p> $I_{n_h}^I(h') = \sum_{i \in N} I_{n_h,i}^I(h') = \sum_{i \in N} I_{h',i},$ <p>where <math>h'</math> is any <math>n_h</math> node motif, <math>I_{n_h,i}^I(h')</math> is the <math>n_h</math> node motif intensity fingerprint for node <math>i</math>, and <math>I_{h',i}</math> is the intensity of motif <math>h'</math> around node <math>i</math>.</p>

Table A1 (continued)

Measure	Binary and undirected definitions	Weighted and directed definitions
<i>Measures of resilience</i>		
Degree distribution	Cumulative degree distribution of the network (Barabasi and Albert, 1999), $P(k) = \sum_{k' \geq k} p(k')$ where $p(k')$ is the probability of a node having degree $k'$ .	Cumulative weighted degree distribution, $P(k^{w}) = \sum_{k' \geq k} p(k')$ , Cumulative out-degree distribution, $P(k^{out}) = \sum_{k' \geq k} p(k')$ , Cumulative in-degree distribution, $P(k^{in}) = \sum_{k' \geq k} p(k')$ .
Average neighbor degree	Average degree of neighbors of node $i$ (Pastor-Satorras et al., 2001), $k_{nn,i} = \frac{\sum_{j=N} a_{ij} k_j}{k_i}$	Average weighted neighbor degree (modified from Barrat et al., 2004), $k_{nn,i}^w = \frac{\sum_{j=N} w_{ij} k_j^w}{k_i^w}$ Average directed neighbor degree* $k_{nn,i}^d = \frac{\sum_{j=N} (a_{ij} + a_{ji}) (k_i^{out} + k_i^{in})}{2(k_i^{out} + k_i^{in})}$
Assortativity coefficient	Assortativity coefficient of the network (Newman, 2002), $r = \frac{l^{-1} \sum_{(i,j) \in L} k_i k_j - \left[ l^{-1} \sum_{(i,j) \in L} \frac{1}{2} (k_i + k_j) \right]^2}{l^{-1} \sum_{(i,j) \in L} \frac{1}{2} (k_i^2 + k_j^2) - \left[ l^{-1} \sum_{(i,j) \in L} \frac{1}{2} (k_i + k_j) \right]^2}$	Weighted assortativity coefficient (modified from Leung and Chau, 2007), $r^w = \frac{l^{-1} \sum_{(i,j) \in L} w_{ij} k_i^w k_j^w - \left[ l^{-1} \sum_{(i,j) \in L} \frac{1}{2} w_{ij} (k_i^w + k_j^w) \right]^2}{l^{-1} \sum_{(i,j) \in L} \frac{1}{2} w_{ij} \left[ (k_i^w)^2 + (k_j^w)^2 \right] - \left[ l^{-1} \sum_{(i,j) \in L} \frac{1}{2} w_{ij} (k_i^w + k_j^w) \right]^2}$ Directed assortativity coefficient (Newman, 2002), $r^d = \frac{l^{-1} \sum_{(i,j) \in L} k_i^{out} k_j^{in} - \left[ l^{-1} \sum_{(i,j) \in L} \frac{1}{2} (k_i^{out} + k_j^{in}) \right]^2}{l^{-1} \sum_{(i,j) \in L} \frac{1}{2} \left[ (k_i^{out})^2 + (k_j^{in})^2 \right] - \left[ l^{-1} \sum_{(i,j) \in L} \frac{1}{2} (k_i^{out} + k_j^{in}) \right]^2}$
<i>Other concepts</i>		
Degree distribution preserving network randomization.	Degree distribution preserving randomization is implemented by iteratively choosing four distinct nodes $i, j_1, j_2 \in N$ at random, such that links $(i, j_1), (i, j_2) \in L$ , while links $(j_1, j_2) \notin L$ . The links are then rewired such that $(i, j_2), (j_2, j_1) \in L$ and $(i, j_1), (i, j_2) \notin L$ (Maslov and Sneppen, 2002). "Latticeification" (a lattice-like topology) results if an additional constraint is imposed, $ j_1 + j_2  +  i_2 + j_1  <  i_1 + j_1  +  i_2 + j_2 $ (Sporns and Kotter, 2004).	The algorithm is equivalent for weighted and directed networks. In weighted networks, weights may be switched together with links; in this case, the weighted degree distribution is not preserved, but may be subsequently approximated on the topologically randomized graph with a heuristic weight reshuffling scheme.
Measure of network small-worldness.	Network small-worldness (Humphries and Gurney, 2008), $S = \frac{C / C_{rand}}{L / L_{rand}}$ where $C$ and $C_{rand}$ are the clustering coefficients, and $L$ and $L_{rand}$ are the characteristic path lengths of the respective tested network and a random network. Small-world networks often have $S \gg 1$ .	Weighted network small-worldness, $S^w = \frac{C^w / C_{rand}^w}{L^w / L_{rand}^w}$ Directed network small-worldness, $S^d = \frac{C^d / C_{rand}^d}{L^d / L_{rand}^d}$ In both cases, small-world networks often have $S \gg 1$ .

All binary and undirected measures are accompanied by their weighted and directed generalizations. Generalizations that have not been previously reported (to the best of our knowledge) are marked with an asterisk (\*). The Brain Connectivity Toolbox contains Matlab functions to compute most measures in this table.



## Annexe 4) Composition des modules du réseau anatomique global

<b>Module</b>	<b>Aires de Dosenbach</b>	<b>Correspondance aux réseaux fonctionnels de Dosenbach (Nombre d'aires associé au réseau Dosenbach/Nombre total d'aires du module)</b>
<b>1</b>	18, 25, 26, 29, 32, 34, 35, 42, 44, 45, 46, 51, 53, 55, 59, 60, 65, 69, 70, 74, 78, 86, 89, 95, 96, 100, 107, 116, 117, 123, 137	14/31 : sensori-moteur 9/31 : cingulo-operculaire 5/31 : fronto-pariétal 2/31 : default-mode 1/31 : occipital
<b>2</b>	9, 15, 39, 63, 81, 119, 135, 139, 153, 154, 159	6/11 : occipital 2/11 : cingulo-operculaire 2/11 : default-mode 1/11 : fronto-pariétal
<b>3</b>	2, 3, 5, 8, 10, 12, 16, 17, 20, 22, 23, 38, 47, 57, 58, 71, 80, 118	7/18 : cingulo-operculaire 7/18 : fronto-pariétal 3/18 : default-mode 1/18 : occipital
<b>4</b>	1, 4, 6, 7, 11, 13, 14, 19, 21, 27, 30, 31, 41, 43, 73, 85, 87, 93, 94, 105, 108, 111, 112, 115	16/24 : default-mode 5/24 : cingulo-operculaire 2/24 : sensori-moteur 1/24 : fronto-pariétal
<b>5</b>	84, 90, 106, 129, 133, 141, 143, 147, 148, 149, 152, 158, 160	9/13 : occipital 3/13 : default-mode 1/13 : cervelet
<b>6</b>	132, 136, 142, 145, 156, 157	4/6 : occipital 2/6 : default-mode
<b>7</b>	92	1/1 : default-mode
<b>8</b>	28, 48, 56	2/3 : sensori-moteur 1/3 : cingulo-operculaire
<b>9</b>	36, 37, 49, 50, 52, 54, 62, 64, 66, 75, 79, 88, 99, 101, 102, 104, 114, 124, 125, 126, 134, 146	10/22 : sensori-moteur 6/22 : fronto-pariétal 3/22 : default-mode 2/22 : cingulo-operculaire 1/22 : occipital
<b>10</b>	33, 40, 61, 67, 68, 72, 76, 77, 82, 83, 91, 97, 103	6/13 : cingulo-operculaire 5/13 : sensori-moteur 2/13 : default-mode
<b>11</b>	24	1/1 : fronto-pariétal
<b>12</b>	140	1/1 : cervelet
<b>13</b>	98, 109, 110, 113, 120, 121, 122, 127, 128, 130, 131, 138, 144, 150, 151, 155	16/16 : cervelet



## Annexe 5) Tableau des correspondances des modules entre réseau du groupe de sujets jeunes et le réseau du groupe de sujets âgés

aires	label	réseau	numéro modules jeunes	numéro modules âgés
18	cortex préfrontal ventral	cingulo-operculaire	1	17
25	cortex frontal ventral	cingulo-operculaire	1	16
26	insula antérieure	cingulo-operculaire	1	17
29	cortex frontal dorsal	fronto-parietal	1	3
32	frontal	sensorimoteur	1	3
34	cortex frontal dorsal	fronto-parietal	1	3
35	cortex frontal dorsal	sensorimoteur	1	3
42	cortex frontal ventral	sensori-moteur	1	3
44	insula médiane	cingulo-operculaire	1	3
45	frontal	sensori-moteur	1	3
46	gyrus précentral	sensori-moteur	1	3
51	gyrus précentral	sensori-moteur	1	3
53	gyrus précentral	sensori-moteur	1	3
55	insula médiane	sensori-moteur	1	3
59	insula médiane	cingulo-operculaire	1	3
60	temporal	sensori-moteur	1	5
65	parietal	sensori-moteur	1	3
69	parietal	sensori-moteur	1	3
70	insula postérieure	sensori-moteur	1	5
74	parietal	sensori-moteur	1	3
78	temporal	cingulo-operculaire	1	5
81	fusiform	cingulo-operculaire	1	17
86	parietal supérieur	sensori-moteur	1	3
89	parietal	cingulo-operculaire	1	3
95	temporal	cingulo-operculaire	1	3
96	lobe inféro-pariétal	fronto-parietal	1	3
100	temporal supérieur	cingulo-operculaire	1	3
107	lobe inféro-pariétal	fronto-parietal	1	3
116	sillon pariétal inférieur	fronto-parietal	1	3
117	gyrus angulaire	default-mode	1	3
137	occipital	default-mode	1	3
90	cingulaire postérieur	default-mode	2	19
106	occipital	occipital	2	19
115	cingulaire postérieur	default-mode	2	15
118	occipital	occipital	2	16
129	occipital	occipital	2	19
132	precuneus	default-mode	2	1
133	occipital	occipital	2	19
136	occipital	default-mode	2	1
141	occipital	default-mode	2	19

142	occipital	occipital	2	1
143	cervelet médian	cervelet	2	19
145	occipital	occipital	2	1
147	occipital	occipital	2	19
148	occipital	occipital	2	19
149	occipital	occipital	2	19
152	occipital postérieur	occipital	2	15
158	occipital postérieur	occipital	2	19
160	occipital postérieur	occipital	2	19
1	cortex préfrontal ventro-médial	default-mode	3	9
4	cortex préfrontal médian	default-mode	3	15
6	cortex préfrontal ventro-médial	default-mode	3	15
7	cortex préfrontal ventro-médial	default-mode	3	9
11	cortex préfrontal ventro-médial	default-mode	3	15
13	cortex préfrontal ventro-médial	default-mode	3	9
14	cortex cingulaire antérieur	default-mode	3	15
19	cortex cingulaire antérieur	cingulo-operculaire	3	15
21	cortex cingulaire antérieur	fronto-parietal	3	15
27	cortex cingulaire antérieur dorsal	cingulo-operculaire	3	15
30	ganglion de la base	cingulo-operculaire	3	15
31	cortex frontal médian	cingulo-operculaire	3	15
41	présMA	sensori-moteur	3	15
43	SMA	sensori-moteur	3	15
73	cingulaire postérieur	default-mode	3	15
85	precuneus	default-mode	3	15
87	precuneus	cingulo-operculaire	3	15
93	cingulaire postérieur	default-mode	3	15
94	precuneus	default-mode	3	15
105	precuneus	default-mode	3	15
108	cingulaire postérieur	default-mode	3	15
111	cingulaire postérieur	default-mode	3	15
112	precuneus	default-mode	3	15
2	cortex préfrontal antérieur	fronto-parietal	4	10
3	cortex préfrontal antérieur	fronto-parietal	4	14
5	cortex préfrontal antérieur	default-mode	4	16
8	cortex préfrontal antérieur	cingulo-operculaire	4	10
10	cortex préfrontal ventral antérieur	fronto-parietal	4	16
12	cortex préfrontal ventro-latéral	fronto-parietal	4	10
16	cortex préfrontal dorso-latéral	fronto-parietal	4	10
17	frontal supérieur	default-mode	4	10
20	frontal supérieur	default-mode	4	4
22	cortex préfrontal dorso-latéral	fronto-parietal	4	3
23	cortex préfrontal ventral	fronto-parietal	4	7
38	ganglion de la base	cingulo-operculaire	4	16
47	thalamus	cingulo-operculaire	4	16
57	thalamus	cingulo-operculaire	4	16
58	thalamus	cingulo-operculaire	4	16
71	ganglion de la base	cingulo-operculaire	4	16
80	cingulaire postérieur	cingulo-operculaire	4	16
15	cortex préfrontal ventro-latéral	default-mode	5	17
63	inf temporal	default-mode	5	17

119	occipital	occipital	5	17
123	temporal	occipital	5	3
135	occipital	occipital	5	17
139	occipital	occipital	5	17
153	occipital postérieur	occipital	5	17
154	occipital postérieur	occipital	5	17
159	occipital postérieur	occipital	5	17
9	cortex préfrontal ventral antérieur	fronto-parietal	6	17
39	ganglion de la base	cingulo-operculaire	6	17
84	fusiform	default-mode	7	17
156	occipital postérieur	occipital	8	1
157	occipital postérieur	occipital	8	1
92	occipital	default-mode	9	12
33	cortex frontal ventral	cingulo-operculaire	10	6
36	cortex frontal dorsal	fronto-parietal	10	6
37	cortex frontal ventral	sensorimoteur	10	6
40	cortex frontal ventral	cingulo-operculaire	10	6
49	gyrus précentral	sensori-moteur	10	6
52	gyrus précentral	sensori-moteur	10	6
54	parietal	sensori-moteur	10	6
61	insula médiane	cingulo-operculaire	10	6
64	parietal	sensori-moteur	10	6
66	parietal	sensori-moteur	10	6
67	gyrus précentral	sensori-moteur	10	6
68	temporal	sensori-moteur	10	8
72	temporal inférieur	default-mode	10	1
75	parietal	sensori-moteur	10	6
76	insula postérieure	cingulo-operculaire	10	8
77	parietal	sensori-moteur	10	6
79	parietal postérieur	sensori-moteur	10	6
82	temporal	sensori-moteur	10	8
83	temporal	sensori-moteur	10	8
88	lobe inféro-pariétal	fronto-parietal	10	6
91	temporal inférieur	default-mode	10	8
97	parietal	cingulo-operculaire	10	5
99	parietal postérieur	fronto-parietal	10	6
101	lobe inféro-pariétal	fronto-parietal	10	6
102	gyrus angulaire	cingulo-operculaire	10	6
103	temporal	cingulo-operculaire	10	8
104	lobe inféro-pariétal	fronto-parietal	10	6
114	sillon pariétal inférieur	fronto-parietal	10	6
124	gyrus angulaire	default-mode	10	6
125	jonction temporo-pariétale	cingulo-operculaire	10	8
126	occipital	occipital	10	6
134	sillon pariétal inférieur	default-mode	10	6
146	occipital	default-mode	10	6
24	cortex préfrontal dorso-latéral	fronto-parietal	11	7
48	insula médiane	sensori-moteur	12	8
56	insula médiane	sensori-moteur	12	8
130	cervelet médian	cervelet	13	2
50	parietal	sensori-moteur	14	6

<b>62</b>	parietal	sensori-moteur	14	6
<b>28</b>	insula antérieure	cingulo-operculaire	15	11
<b>98</b>	cervelet latéral	cervelet	16	2
<b>109</b>	cervelet latéral	cervelet	16	2
<b>110</b>	cervelet inférieur	cervelet	16	2
<b>113</b>	latcervelet	cervelet	16	2
<b>120</b>	cervelet médian	cervelet	16	2
<b>121</b>	cervelet inférieur	cervelet	16	2
<b>122</b>	cervelet inférieur	cervelet	16	2
<b>127</b>	cervelet médian	cervelet	16	2
<b>128</b>	cervelet latéral	cervelet	16	2
<b>131</b>	cervelet inférieur	cervelet	16	2
<b>138</b>	cervelet médian	cervelet	16	18
<b>140</b>	cervelet inférieur	cervelet	16	13
<b>144</b>	cervelet médian	cervelet	16	2
<b>150</b>	cervelet inférieur	cervelet	16	2
<b>151</b>	cervelet inférieur	cervelet	16	2
<b>155</b>	cervelet inférieur	cervelet	16	2

**CONTRIBUTIONS**  
**SCIENTIFIQUES**



- 2013**      **BERTRAND P.**, GUTIERREZ J., GROS-DAGNAC H., LOTTERIE JA., BERRY I., CELSIS P., BOULANOUAR AK..Age-related brain connectivity during attention task and motor task.. *Human Brain Mapping HBM, poster.*
- 2012**      **BERTRAND P.**, GUTIERREZ J., GROS-DAGNAC H., LOTTERIE JA., BERRY I., CELSIS P., BOULANOUAR AK..Changes in Working Memory and Default Mode Networks related to age: a resting state fMRI study. *Human Brain Mapping HBM, poster.*
- 2012**      **BERTRAND P.**, BERRY I., CELSIS P., GROS-DAGNAC H., GUTIERREZ J., LOTTERIE JA., BOULANOUAR AK.. Age related functional brain connectivity changes. *Human Brain Mapping HBM, poster.*
- 2011**      **BERTRAND P.**, GROS-DAGNAC H., LOTTERIE JA., BERRY I., DEMONET JF., PARIENTE J., CELSIS P., BOULANOUAR AK.. Modifications de la connectivité cérébrale en fonction de l'âge par Imagerie par Résonance Magnétique. *Société Française de Physique Médicale SFPM, European Journal of Medical Physics, Physica Medica, communication orale.*
- 2011**      ANJUM A., **BERTRAND P.**, PAYOUX P., CELSIS P., BOULANOUAR AK., Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. What is a normal brain image in PET 18-FDG ? A correlative study with age and sex. *International Society for Cerebral Blood Flow and Metabolism, poster.*
- 2010**      **BERTRAND P.** Le cerveau : vers une meilleure connaissance de son fonctionnement. *Muséum d'histoire naturelle de Toulouse.* Communication dans le cadre des « champs libres », **vulgarisation scientifique.**
- 2010**      NICOLAS R., FRANCERIES X., CHAUVEAU N., **BERTRAND P.**, GROS-DAGNAC H., VIALARD G., BREIL S., AUBRY F., CELSIS P. An algorithm for human brain segmentation in respect with water diffusion properties. *Human Brain Mapping HBM n° 805, poster.*



# RESUMES



## MRI study of age-related brain changes in anatomical and functional connectivity in healthy subjects.

During life, brain remodels itself and takes configurations to optimize cognitive abilities independent of any pathology. These changes are usually compared between the brains of young people and those of older people. But to better understand these changes, it is necessary to follow them at an early age because it is generally accepted that neuronal aging begins around 20 years old. Our work was to analyze one of the most important aspects of brain function, brain connectivity and its changes during aging. Brain connectivity is studied in two ways: (i) anatomical corresponding of structural relations connecting two brain regions (ii) functional corresponding of temporal correlation of activity between different neural units. The study concerns a population of 47 male subjects, healthy, right handed, aged from 20 to 65 years. These subjects undergo MRI exams (Philips 3T MRI) and neuropsychological tests.

We acquired for each participant several MRI imaging: an anatomical sequence (T1 weighted image), a sequence of diffusion imaging in 32 directions and three sequences of functional imaging. The anatomical image allows us to identify the brain areas, to assess the brain atrophy, and calculate the cortical thickness. The diffusion tensor imaging (DTI) allows us to extract parameters such as fractional anisotropy (orientation index microstructural) or mean diffusivity (index of microstructural integrity). The DTI is also used to realize tractography (fiber tracking method). Finally, the functional networks at rest, during a motor task and an attentional task are explored through the magnetic resonance imaging (fMRI). To analyze all these data (behavioral data and MRI data), we performed different type of analysis and used different software as SPM8 (Statistical Parametric Mapping), MATLAB (The MathWorks, Inc.) and a home-made INSERM software. Particularly, the 3 sequences of fMRI (BOLD type) allow us to analyze the functional connectivity using methods of Independent Component Analysis, but also methods based on statistical analysis of networks (Network Based Statistics).

We have identified several regions whose connectivity changes during aging. The visual attention task allowed us to highlight the role played by the Angular Gyrus including many connections which are modified during aging. The analysis at resting state shows changes occurring in the Default Mode Network and the Working Memory Network. In the first case the changes include a decrease in connection strength in the anterior regions and slightly more (at borderline significance) in the posterior regions. In the Working Memory Network, the decrease is localized in the frontal lobe. Furthermore, we have demonstrated a decrease in fiber orientation (decrease in fractional anisotropy) in the anterior part of the Corpus Callosum, and also in the cerebellum. The study of anatomical connectivity allowed us to define a set of sub-networks that resist structurally with age, these sub-networks have a good consistency with the sub-networks of functional connectivity.

Our contribution will allow a better characterization of the effect of normal aging on brain connectivity. Furthermore, benefits of this study may be useful for the comprehension of neurodegenerative diseases such as Alzheimer and Parkinson. Indeed, brain connectivity is likely to serve as a biomarker in Alzheimer's early stage.

**Keywords:** fMRI, DTI, anatomical connectivity, functional connectivity, aging, brain plasticity.



## Etude en IRM des modifications des connectivités cérébrales anatomique et fonctionnelle en fonction de l'âge chez le sujet sain.

Au cours de notre vie notre cerveau se remodèle et prend des configurations de manière à optimiser les capacités cognitives indépendamment de toute pathologie. Ces modifications sont généralement étudiées en comparant des cerveaux de personnes jeunes à ceux de personnes âgées. Mais pour mieux appréhender ces modifications, il paraît nécessaire de les suivre dès le jeune âge puisqu'il est admis que le vieillissement neuronal débute autour de 20 ans. Notre travail a donc consisté à analyser l'un des aspects les plus importants du fonctionnement cérébral, la connectivité cérébrale et ses modifications au cours de l'âge. La connectivité cérébrale est étudiée de deux manières : (i) connectivité anatomique correspondant aux relations structurelles reliant les aires cérébrales (ii) connectivité fonctionnelle correspondant aux corrélations temporelles de l'activité cérébrale entre les régions. L'étude est menée sur une population de 47 sujets masculins, sains, droitiers, âgés de 20 à 65 ans. Ces sujets ont eu des examens d'IRM (IRM Philips 3T) et des tests neuropsychologiques.

Nous avons acquis pour chacun des participants plusieurs séquences IRM : une séquence anatomique (image pondérée en T1), une séquence d'imagerie de diffusion en 32 directions et trois séquences d'imagerie fonctionnelle. L'imagerie anatomique T1 nous permet d'identifier de manière précise les aires cérébrales, de calculer l'épaisseur corticale et d'évaluer l'atrophie cérébrale. L'imagerie du tenseur de diffusion (DTI) nous permet d'extraire des paramètres tels que la fraction d'anisotropie (index d'orientation microstructurale) ou la diffusivité moyenne (index d'intégrité microstructurale). Le DTI est utilisé également afin de réaliser la tractographie (méthode de suivi de fibres). Enfin, les réseaux fonctionnels au repos, durant une tâche motrice et une tâche attentionnelle sont explorés grâce à l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf). Pour analyser l'ensemble de ces données comportementales et issues de l'IRM, nous avons réalisé différents types d'analyses et utilisé différents logiciels tels que SPM8 (Statistical Parametric Mapping), MATLAB (The MathWorks, Inc), FSL (FMRIB Software Library), Statistica (Statsoft) et des logiciels développés au sein de l'unité INSERM. En particulier, les 3 séquences d'imagerie d'IRMf de type BOLD nous permettent l'analyse de la connectivité fonctionnelle grâce à des méthodes d'Analyse en Composantes Indépendantes mais aussi des méthodes basées sur l'étude statistique des réseaux (Network Based Statistics).

Nous avons pu identifier plusieurs régions dont les connectivités fonctionnelle et anatomique se modifient en fonction de l'âge. L'imagerie fonctionnelle d'activation nous a permis de mettre en évidence le rôle joué par le Gyrus Angulaire dont de nombreuses connexions se modifient au cours du vieillissement. L'examen au repos a pu mettre en évidence des modifications intervenant dans le réseau du Default-Mode et le réseau de la Mémoire de Travail. Dans le premier cas les changements consistent en une décroissance de la force de connexion dans les régions antérieures et plus faiblement (à la limite de la significativité) dans les régions postérieures. Dans le réseau de la Mémoire de Travail, les diminutions se localisent dans le lobe frontal. Par ailleurs, nous avons mis en évidence une diminution de l'orientation des fibres (décroissance de la Fraction d'Anisotropie) dans la partie antérieure du Corps Callos, et également dans le cervelet. L'étude de la connectivité anatomique nous a permis de définir un ensemble de sous-réseaux d'aires structurellement liées qui résistent au cours du vieillissement, ces sous-réseaux ont une bonne cohérence avec les sous-réseaux fonctionnels associés.

Les retombées de ce projet se trouvent dans les potentialités d'application à diverses maladies neurodégénératives (maladies d'Alzheimer, de Parkinson,...), la connectivité cérébrale étant susceptible de servir comme biomarqueur notamment de la maladie d'Alzheimer à un stade très précoce. Notre projet apporte une contribution à cet aspect en permettant une meilleure caractérisation de l'effet du vieillissement normal.

Mots-clés : IRMf, DTI, connectivité anatomique, connectivité fonctionnelle, vieillissement, plasticité cérébrale.