

## Mémoire de Master en Neurosciences Cognitives

Année universitaire 2014 - 2015

Faculté des Sciences de la Vie - Université de Strasbourg

# Les réseaux de repos sont-ils réellement activés ?

**Laure Bodet**

sous la direction du **Docteur Jack Foucher**

Équipe d'accueil : Laboratoire ICube - UMR CNRS 7357 - équipe IMIS  
Institut de Physique Biologique - Hôpital Civil  
4, rue Kirschleger 67085 STRASBOURG



# Table des matières :

Liste des abréviations.....	2
<b>I / Introduction.....</b>	<b>3</b>
a. Révolution de la neuroimagerie.....	3
• Physiologie du signal BOLD.....	4
• Physiologie du signal ASL.....	4
b. Connectivité et imagerie de repos.....	5
• Analyse des données en IRMf de repos.....	5
• Des cartes de co-activations spontanées aux réseaux de repos.....	5
c. Réalité des cartes de co-activations spontanées et des réseaux de repos.....	6
d. Hypothèses et opérationnalisation.....	7
<b>II / Matériels et méthodes.....</b>	<b>8</b>
a. Participants et tâche.....	8
b. Acquisition des données.....	8
c. Traitement des données.....	9
d. Analyses statistiques.....	11
<b>III / Résultats.....</b>	<b>12</b>
a. Choix des données interprétables.....	12
b. Étude du signal $\Delta rCBF$ .....	12
• Mise en évidence de l'augmentation du signal $\Delta rCBF$ à l'intérieur des RSN.....	12
• Mise en évidence de l'augmentation du signal $\Delta rCBF$ à l'extérieur des RSN.....	12
• Spécificité d'augmentation du signal $\Delta rCBF$ .....	12
c. Étude du signal $\Delta BOLD$ .....	13
• Mise en évidence de l'augmentation du signal $\Delta BOLD$ à l'intérieur des RSN.....	13
• Mise en évidence de l'augmentation du signal $\Delta BOLD$ à l'extérieur des RSN.....	13
• Spécificité d'augmentation du signal $\Delta BOLD$ .....	13
d. Corrélation d'intensité entre le signal $\Delta rCBF$ et le signal $\Delta BOLD$ à l'intérieur des RSN.....	14
e. Distribution des activations.....	14
f. Question post-hoc : existence d'une corrélation entre le DMNp et l'OCN.....	15
<b>IV / Discussion.....</b>	<b>15</b>
• Avantages de la méthodologie utilisée : ICAs versus technique d'ensemencement.....	16
• Intérêt de l'utilisation d'un TE long.....	16
• Mesures de $\Delta rCBF$ en faveur d'une activité.....	16
• Mise en regard des mesures de $\Delta rCBF$ et de $\Delta BOLD$ en faveur d'une activité.....	17
• Mesure du signal $\Delta BOLD$ réparti sur la quasi totalité du cerveau.....	17
• Fluctuations du niveau de vigilance.....	18
• Quelle place reste-t-il en faveur de l'hypothèse vasculaire des RSN ?.....	19
<b>V / Conclusion.....</b>	<b>19</b>



## Liste des abréviations :

**ASL** : Marquage des spins artériels (Arterial Spin Labeling)

**BA** : Aire de Brodmann

**BOLD** : Dépendant du niveau d'oxygène sanguin (Blood Oxygen Level Dependent)

**DMN** : Réseau par défaut (Default Mode Network)

**DMNp** : Réseau par défaut postérieur (Default Mode Network posterior)

**FWER** : Correction pour test multiple de type 1 « côté famille » (Family Wise Error Rate)

**ICAs** : Analyse en Composantes spatialement Indépendantes

**IRM** : Imagerie par Résonance Magnétique

**IRMf** : Imagerie par Résonance Magnétique fonctionnelle

**LFO** : Oscillations basses fréquences (Low Frequency Oscillations)

**OCN** : Réseau occipital central (Occipital Central Network)

**p<sub>corr</sub>** : p-valeur corrigée

**rCBF** : débit sanguin cérébral régional

**RF** : Radiofréquence

**RSN** : Réseaux de repos (Resting State Networks)

**SAM** : Cartes de co-activations spontanées (Spontaneous co-Activity Maps)

**TE** : Temps d'Écho

**TI** : Temps d'Inversion

**TR** : Temps de Répétition

**$\Delta$ rCBF** : Différence de débit sanguin cérébral régional

**$\Delta$ BOLD** : Différence de signal BOLD



# I / Introduction

## a. Révolution de la neuroimagerie :

Au cours des trois dernières décennies, la neuroimagerie a ouvert une nouvelle fenêtre sur le fonctionnement du cerveau humain. Ces techniques permettant d'imager l'intégralité du système nerveux central, elles ont facilité l'étude de la ségrégation fonctionnelle, mais surtout donné accès à l'étude de l'intégration fonctionnelle. Alors que la ségrégation fonctionnelle permet de délimiter les aires corticales fonctionnellement homogènes, l'intégration fonctionnelle s'intéresse à décrire comment l'ensemble du cerveau fonctionne dans un tout cohérent.

L'intégration fonctionnelle suppose que le fonctionnement cérébral repose sur la mise en réseau de régions cérébrales distribuées spatialement mais fonctionnellement connectées, c'est-à-dire échangeant des informations. Cette « connectivité fonctionnelle » est le plus souvent étudiée en analysant la corrélation temporelle des fluctuations d'activités entre les différents composants d'un réseau. Dans ce cas, aucune hypothèse de causalité n'est faite : deux structures présentant une activité corrélée ne sont pas forcément deux structures anatomiquement connectées (Aertsen et al., 1989). L'étude de la connectivité fonctionnelle du cerveau humain est devenue un thème de recherche majeur en neuroimagerie et certaines pathologies tendent à être interprétées sous ce nouvel angle (van den Heuvel et Hulshoff Pol, 2010). Ainsi, la schizophrénie, la maladie d'Alzheimer ou encore la maladie de Parkinson pourraient être des pathologies de la connectivité fonctionnelle (disconnectivité) (Broyd et al., 2008).

Parmi toutes les techniques de neuroimagerie fonctionnelle actuelles, comme la tomographie par émission de positons, l'électro-encéphalographie ou encore la magnéto-encéphalographie, il y en a une qui a permis l'explosion des neurosciences ces 15 dernières années : l'Imagerie par Résonance Magnétique fonctionnelle (IRMf). L'IRMf est une des applications de l'imagerie par résonance magnétique (IRM). Il s'agit d'une technique non invasive utilisant le magnétisme des noyaux d'hydrogène de notre corps, placé dans un champ magnétique puissant, et soumis à des ondes radiofréquences (RF). Couramment utilisée, l'IRMf a pour but de cartographier de manière indirecte (signal d'origine hémodynamique et non électrique) l'activation d'aires cérébrales avec une bonne résolution spatiale (~2 millimètres) mais avec une résolution temporelle faible (~4 secondes). L'IRMf permet d'imager l'ensemble du cerveau. Elle rend ainsi possible l'étude de la ségrégation fonctionnelle, mais aussi de l'intégration fonctionnelle en mettant en évidence des réseaux fonctionnels d'aires cérébrales lorsqu'un sujet réalise une tâche cognitive ou motrice, mais aussi, comme nous le verrons plus tard, lorsqu'un sujet est au repos. (Kastler et Vetter, 2011)

Deux grands contrastes sont aujourd'hui utilisés en IRMf : le contraste BOLD (Blood Oxygen Level Dependent) et, plus récemment, le contraste ASL (Arterial Spin Labeling). Si l'utilisation du signal BOLD pour l'étude de la connectivité fonctionnelle de repos est aujourd'hui largement approuvée (Biswal et al., 1997; Greicius et al., 2003; Gusnard et al., 2001; Lowe et al., 2000), l'étude du signal ASL n'en est qu'à ses débuts (Chuang et al., 2008; Jann et al., 2013; Liang et al., 2012; Zou et al., 2009).





- *Physiologie du signal BOLD :*

L'IRMf reposant sur la mesure du signal BOLD utilise un agent de contraste intrinsèque : la désoxyhémoglobine, hémoglobine non liée à l'oxygène. La désoxyhémoglobine est paramagnétique, c'est-à-dire qu'elle s'oriente selon l'axe du champ magnétique appliqué et modifie légèrement le champ magnétique local (contrairement à l'oxyhémoglobine qui est diamagnétique), ce qui permet de suivre sa concentration. Le signal BOLD est un signal multidéterminé, relatif à trois paramètres : le débit sanguin cérébral régional (rCBF), le volume sanguin présent dans l'élément de volume étudié (voxel) et l'oxygénation sanguine contribuent à ce signal (Buxton et al., 2004). Lorsqu'une aire cérébrale s'active, c'est-à-dire lorsque l'activité neuronale locale augmente, une demande métabolique locale est alors générée : on parle de couplage neuro-vasculaire (Roy et Sherrington, 1890). C'est ce couplage neuro-vasculaire qui est à l'origine de l'effet BOLD : l'augmentation du rCBF est proportionnellement supérieure à celle de la consommation cérébrale en oxygène dans la zone activée. Il en résulte un excès d'oxyhémoglobine dans les capillaires veineux de l'aire activée, par conséquent une diminution de désoxyhémoglobine, une augmentation du temps de relaxation  $T2^*$  (le  $T2^*$  est dû aux inhomogénéités du champ magnétique local et correspond à la relaxation transversale des noyaux d'hydrogène de l'eau du sang dans les capillaires) et donc une augmentation du signal IRM dans la zone activée pour les séquences dite « pondérées en  $T2^*$  » (Kastler et Vetter 2011; Matthews et Jezzard, 2004).

L'IRMf BOLD utilise l'imagerie echo planar, permettant une acquisition ultra-rapide, à l'aide de séquences de type écho de gradient. Les variations de ce signal suite à une stimulation sont importantes (entre 0,2 et 2%), mais le signal n'est que relatif. Aussi, il n'est possible de comparer que des conditions acquises au cours de la même acquisition, pas entre deux acquisitions.

- *Physiologie du signal ASL :*

Contrairement au signal relatif de l'IRMf BOLD, l'IRMf de perfusion ASL permet la quantification absolue de l'activité cérébrale à travers le rCBF et donc de comparer directement deux acquisitions entre elles (Chuang et al., 2008).

L'ASL utilise comme traceur endogène les protons du sang artériel marqués magnétiquement. Cette méthode consiste à effectuer deux acquisitions (Alsop et al., 2014; Kastler et Vetter, 2011) : une première acquisition est effectuée après marquage des spins des protons d'hydrogène appartenant à un volume sanguin artériel, au niveau du cou, par une impulsion d'inversion RF. Ces protons marqués transitent vers le volume d'intérêt et se répartissent dans les capillaires sanguins, où ils modifient le signal mesuré dans la coupe. Une deuxième image est acquise sans marquage des spins et sert d'image contrôle de la zone d'intérêt. La soustraction « image contrôle - image marquée » permet d'estimer le signal ASL dont l'amplitude est directement proportionnelle au rCBF (Wong et al., 1998).

Le problème de l'IRMf ASL est que le signal peut être contaminé par des fluctuations du signal BOLD et qu'il s'agit d'une technique trois fois plus bruitée que l'IRMf BOLD : la variation de signal liée au marquage (image contrôle - image marquée) est relativement faible (de l'ordre de 1%), ce qui implique l'accumulation d'un grand nombre d'images pour limiter le niveau de bruit (Alsop et al., 2014). Sachant que le rCBF varie entre 5 et 30%, cela signifie qu'une variation



d'activité n'entraîne qu'une variation de 0,05 à 0,3% du signal IRM.

### **b. Connectivité et imagerie de repos :**

L'IRMf de repos permet d'identifier les réseaux fonctionnels lorsqu'un sujet est placé « au repos », c'est-à-dire qu'il est demandé au sujet de se relaxer, de ne penser à rien de particulier tout en fermant les yeux pendant tout le temps de l'expérience.

L'idée que l'activité du cerveau reste intense au repos et que cette activité est soutenue par des régions spatialement éloignées est un sujet d'intérêt récent. En 1995, grâce à l'utilisation de l'IRMf de repos, Bharat Biswal et collaborateurs ont été les premiers à observer qu'au repos, les cortex moteurs droit et gauche présentaient une activité synchrone dans le temps, suggérant ainsi une connectivité fonctionnelle permanente entre ces régions, au repos (Biswal et al., 1995; Biswal et al., 1997). Depuis, de nombreuses études ont révélé l'existence d'activités synchrones entre d'autres régions cérébrales, démontrant ainsi qu'au repos, notre cerveau est loin d'être inactif (Biswal et al., 2010; Damoiseaux et al., 2006; Smith et al., 2009).

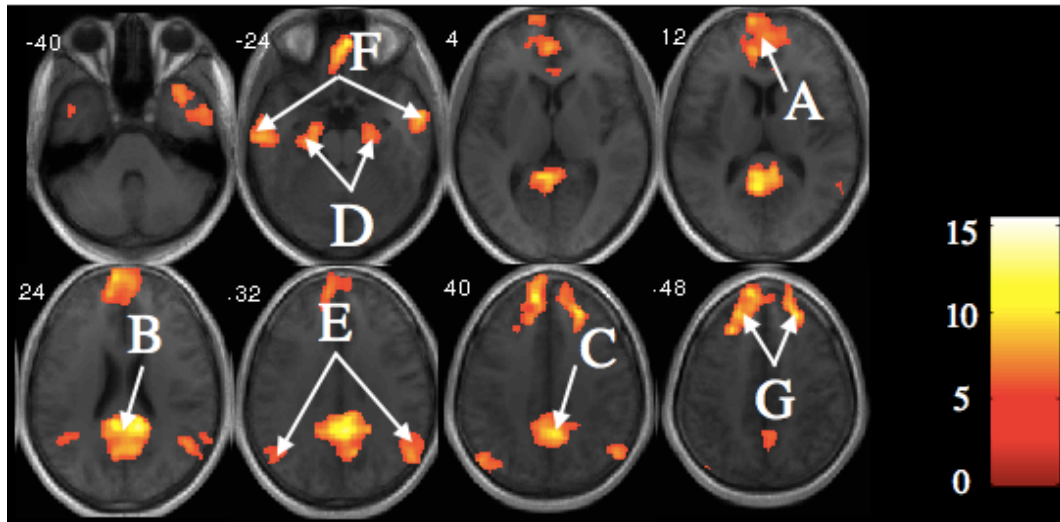
- *Analyse des données en IRMf de repos :*

L'étude de la corrélation temporelle des modifications d'activité entre régions cérébrales permet l'analyse de la connectivité fonctionnelle. La façon la plus simple de réaliser cette étude de la connectivité fonctionnelle est d'utiliser la technique de l'ensemencement : il s'agit de prélever l'activité d'une région d'intérêt (ce qui implique donc un *a priori*) et de regarder avec quels autres voxels le décours temporel de la région d'intérêt est fonctionnellement corrélé. Néanmoins, parce qu'il ne nécessite entre autre aucun *a priori*, l'instrument mathématique le plus fréquemment employé est l'analyse en composantes spatialement indépendantes (ICAs). (ven den Heuvel et Hulshoff Pol, 2010)

L'ICAs est une méthode qui permet de traiter des données provenant d'images acquises en IRMf. Il s'agit d'une approche linéaire multivariée, c'est-à-dire qu'elle prend en considération la relation qui existe simultanément entre tous les voxels de la série d'images. L'ICAs analyse tout le signal cérébral et considère que le décours temporel de chaque voxel provient du mélange de différentes sources : bruits (voxels diffus) / artefacts (comme les mouvements de tête) / cartes de co-activations biologiquement plausibles. Le but de l'ICAs est de distinguer ces différentes composantes qui composent les images d'IRMf et dont l'activité est synchronisée dans le temps. En d'autres termes, l'ICAs permet de séparer des sources indépendantes spatialement à partir d'un mélange et dont le décours temporel des voxels est chargé en une composante temporelle commune (McKeown et al., 1998).

- *Des cartes de co-activations spontanées aux réseaux de repos :*

L'ICAs d'une série d'images IRMf de repos sur sujet unique donne un grand nombre de composantes dont la plupart correspondent à des artefacts (mouvements, cœur, respiration...) ou à du bruit. Mais environ dix pour-cent des composantes ressemblent à des réseaux biologiquement plausibles, c'est-à-dire pouvant sous-tendre une activité cognitive. Ces réseaux ont été appelés



**FIGURE 1 | Réseau par défaut postérieur.** Représentation du DMNp sur des coupes transversales de cerveau (représentation neurologique). Le t-score est affiché à droite, plus la teinte est claire plus l'appartenance au DMNp est probable. Les numéros en haut à gauche de chaque image se réfèrent à la coordonnée z du référentiel de Talairach. La localisation des régions composant le DMNp est indiquée par des lettres. A : cortex préfrontal médian (Aire de Broadmann – BA 10, 11) ; B : cortex cingulaire postérieur (BA 23, 31) ; C : précunéus (BA 7, 31) ; D : cortex temporal médian (hippocampe, cortex entorhinal ; cortex parahippocampique) ; E : gyrus angulaire (BA 39) ; F : sillon temporal inférieur (BA 20, 21) ; G : sillon frontal supérieur (BA 9). L'image fonctionnelle moyenne du DMNp a été obtenue à partir des IRMf de repos des douze adultes sains de cette étude grâce à une analyse ICAs sujet par sujet. Le DMN a été décrit par Markus Raichle et collaborateurs en 2001 sur des données de tomographie par émission de positons (Raichle et al., 2001). En effectuant la soustraction « Repos - Tâche », ils se sont rendu compte qu'un même ensemble de régions semblaient plus actives au repos, quelle que soit la tâche. L'activité en « mode par défaut du cerveau » désigne l'état dans lequel un individu est éveillé et alerte mais qui ne participe pas activement à une tâche attentionnelle ou à une tâche orientée vers un but (Raichle et al., 2001). La surprise a été de constater qu'un réseau extrait en ICAs était très similaire et se dégageait lors des phases de repos en IRMf (Greicius et al., 2004). Plus récemment, le DMN a été subdivisé en DMNp, ressemblant fortement au DMN classiquement décrit, et aussi le plus fréquent (~95% des acquisitions), et en DMN antérieur (Kalcher et al., 2012). Le DMNp se désactive lorsqu'un sujet réalise une tâche orientée sur des stimuli extérieurs à soi (mémoire de travail, langage, attention...) (Buckner et al, 2008). De plus, il semble que plus une tâche est exigeante, plus la désactivation du DMNp est intense (Singh et Fawcett, 2008). En revanche, lorsqu'un sujet réalise une tâche orientée sur soi (mémoire autobiographique, introspection...), le DMNp présente une augmentation du signal BOLD. De ce fait, le DMNp sous-tendrait la cognition centrée sur soi / le self : réflexion sur nos expériences personnelles et sur les événements futurs, mais aussi dans la surveillance de l'environnement (Buckner et al., 2008), autant de fonctions impliquées dans le « vagabondage mental » (Mason et al., 2007).

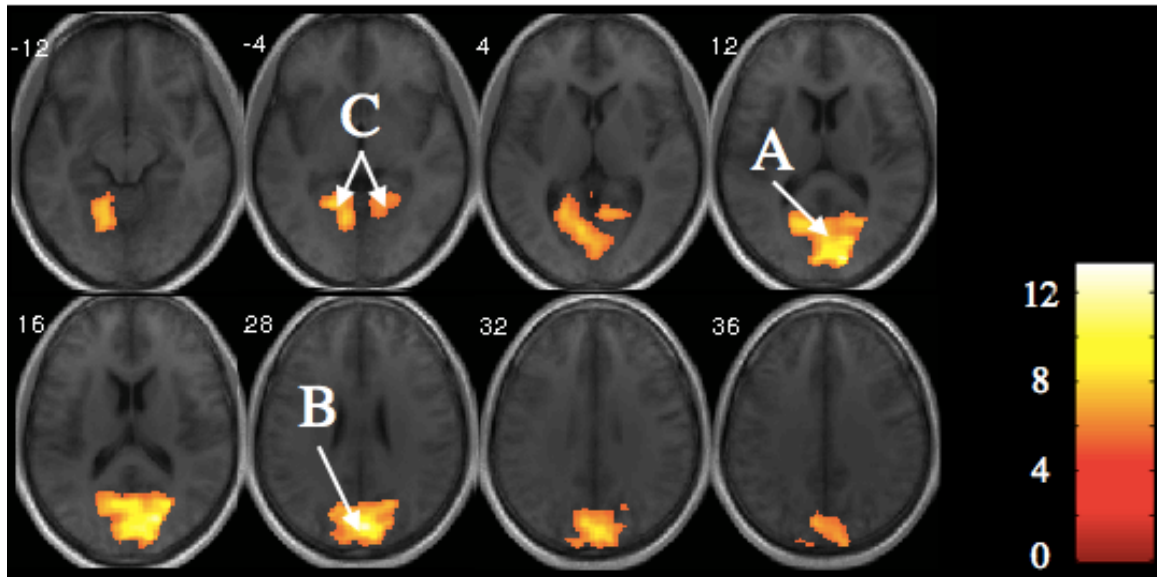
« cartes de co-activations spontanées » (SAM – Spontaneous co-Activity Maps) et ont été définis sur la base de critères opérationnels validés (Roquet et al., 2014). Les SAM sont composées d'un ensemble de régions distribuées sur le cerveau qui présentent une fluctuation d'activité spontanée commune du signal BOLD à une fréquence relativement basse comprise entre 0,004 Hz et 0,08 Hz (Biswal et al., 1995; Biswal et al., 1997; Lowe et al., 2000). On parle de fluctuations basses fréquences ou « Low Frequency Oscillations » (LFO). Les SAM présentent une forte tendance à être actives et inactives ensemble, au même moment, par bouffées (Smith et al., 2012, Sourty et al., 2015). Vingt-cinq à trente-cinq pour-cent des SAM sont idiosyncrasiques, c'est-à-dire spécifiques à certains individus. Mais certaines SAM apparaissent de manière beaucoup plus fréquente et sont communes d'un individu à l'autre. Ces SAM partagées entre individus à l'état de repos portent le nom de réseaux de repos (RSN - Resting State Networks). Ces RSN sont classiquement mis en évidence par une analyse en ICAs de groupe (toolbox GIFT - <http://mialab.mrn.org/software/gift/index.html>) permettant de mettre en avant uniquement les SAM partagées par plusieurs individus (Calhoun et al., 2001). Le RSN le plus fréquemment observé correspond au réseau par défaut (DMN – Default Mode Network), subdivisé en réseau par défaut postérieur (DMNp - Default Mode Network posterior) et en DMN antérieur (*figure 1*) (Kalcher et al., 2012). D'autres RSN ont également été décrits (Damoiseaux et al., 2006). À l'exception du DMN, il n'existe pas de consensus pour décrire les différents RSN. Ainsi, pour la suite de ce mémoire, nous utiliserons la nomenclature développée par l'équipe strasbourgeoise IMIS (Imagerie Multimodale Intégrative en Santé). Onze RSN sont actuellement décrits, chacun étant retrouvé chez plus de la moitié des individus, comme le réseau occipital central (OCN – Occipital Central Network), pour ne citer que lui (*figure 2*).

### **c. Réalité des cartes de co-activations spontanées et des réseaux de repos :**

Au moment où Biswal et collaborateurs ont décrit les corrélations d'activités au repos (Biswal et al., 1995; Biswal et al., 1997), la tendance était de penser qu'il s'agissait d'un couplage vasculaire. Alors que la communauté scientifique admet aujourd'hui en majorité que les RSN correspondent bien à des régions présentant une activité neuronale corrélée à ces LFO, une publication récente (Tong et al., 2012) est venue relancer le débat de la piste vasculaire : les LFO enregistrées au niveau de la pulpe des doigts sont corrélées avec les LFO observées au niveau du cerveau.

De ce fait, le débat actuel oppose deux visions :

- ✓ celle soutenant l'existence de co-activations neuronales spontanées entre différentes régions cérébrales, mesurées à travers une réponse hémodynamique. Il a en effet été observé que certaines SAM sont effectivement corrélées à des tâches spécifiques (mouvement, mémoire épisodique, hallucination), s'accompagnant d'une augmentation de rCBF (Detour et al., 2011).
- ✓ celle allant à l'encontre de l'existence d'une réelle activité dans ces RSN et donc en faveur du fait que ces réseaux puissent n'être qu'un artefact de LFO vasculaires. Les LFO seraient ainsi communes à l'ensemble du système vasculaire et non spécifiques au cerveau, ce qui expliquerait ces vagues d'activations observées dans le cerveau, qui ne seraient donc pas le reflet d'une activité neuronale (Tong et al., 2012).



**FIGURE 2 | Réseau occipital central.** Représentation de l'OCN sur des coupes transversales de cerveau (représentation neurologique). Le t-score est affiché à droite, plus la teinte est claire plus l'appartenance à l'OCN est probable. Les numéros en haut à gauche de chaque image se réfèrent à la coordonnée z du référentiel de Talairach. La localisation des régions composant l'OCN est indiquée par des lettres. A : cunéus médian - cortex visuel primaire (BA 17); B : cortex visuel secondaire (BA 18, 19); C : gyrus fusiforme (BA 37). L'image fonctionnelle moyenne de l'OCN a été obtenue à partir des acquisitions en IRMf de repos des douze adultes sains de cette étude, après une ICA par sujet. Comparée aux informations considérables que nous possédons sur le DMN, la littérature abordant l'existence de l'OCN est pour le moment dérisoire. Semblant pourtant être présent chez près de 73% des sujets normaux (étude interne au laboratoire), il correspondrait aussi à un ensemble de structures cérébrales plus actives au repos que lorsqu'un sujet est engagé dans une tâche. Les régions que recouvre l'OCN sont l'aire visuelle primaire et l'ensemble des voies visuelles secondaires à orientation inféro-temporale (voie du « quoi ») mais aussi le gyrus cingulaire postérieur et donc potentiellement une voie d'entrée vers le système mnésique.

#### **d. Hypothèses et opérationnalisation :**

Ce n'est donc pas l'existence des RSN en tant que telle qui peut être remise en question, mais le fait que des régions fonctionnellement connectées, telles que mise en évidence grâce à l'étude de la connectivité fonctionnelle en IRMf, attestent bien d'une activation de ces régions, et seraient donc la marque d'une activité cognitive. Le signal BOLD étant multidéterminé, nous pourrions en effet imaginer que les fluctuations intrinsèques du diamètre vasculaire entraînent de simples fluctuations du volume sanguin cérébral sans augmentation de débit. Ainsi, bien que l'existence des RSN soit pour le moment largement acceptée, l'origine physiologique de ces LFO n'est pas encore entièrement comprise.

La mise en évidence d'une augmentation de rCBF (mesurée en ASL) à l'intérieur des RSN lors des augmentations du signal BOLD serait un argument en faveur de l'hypothèse « cognitive ». C'est la raison pour laquelle, dans cette étude, nous avons cherché à mettre en évidence l'existence d'une augmentation du rCBF lors des augmentations du signal BOLD d'un RSN. Un premier argument en faveur de l'hypothèse cognitive serait de pouvoir démontrer l'existence d'une congruence spatiale entre le RSN considéré et les régions dont le rCBF augmente. Autrement dit, existe-t-il une augmentation de rCBF à l'intérieur des RSN lors d'une augmentation du signal BOLD ? Si oui, cette augmentation est-elle spécifique ? Autrement dit, existe-t-il aussi une augmentation de rCBF à l'extérieur des RSN ? Et si oui, existe-t-il une plus forte augmentation de rCBF à l'intérieur des RSN comparée à l'extérieur des RSN ? Un second argument en faveur de l'hypothèse cognitive serait la mise en évidence d'une corrélation d'intensité : l'augmentation de rCBF est-elle corrélée à l'augmentation du signal BOLD du RSN ?

Si ces réseaux connectés (mesure à travers le signal BOLD) semblent effectivement être activés au repos (augmentation du rCBF), alors les LFO seraient bien dues à une augmentation de rCBF. Cela conforterait l'hypothèse allant dans le sens d'un phénomène secondaire à une activité neuronale, sous-tendant une activité cognitive.

A l'inverse, si ces réseaux sont capables d'être connectés (mesure du signal BOLD) sans augmenter leur activité (pas de modification du rCBF), alors cela signifie que l'on n'étudie pas un phénomène de même nature entre les signaux BOLD et ASL. Cela serait alors un argument fort pour rejeter l'hypothèse cognitive, sauf à considérer qu'une activité cognitive puisse avoir lieu sans augmentation du rCBF. La remise en cause du caractère « cognitif » des RSN, dans le cas où ils ne seraient qu'un artefact vasculaire, modifierait profondément l'interprétation des résultats actuels.

Afin de savoir si les réseaux de repos sont réellement activés, l'équipe IMIS a mis au point une séquence IRM originale permettant de mesurer en même temps le signal BOLD et le signal ASL en IRMf de repos. La mesure du signal BOLD nous a permis d'étudier la connectivité cérébrale en mesurant le niveau de co-activation temporelle de certaines régions cérébrales. Quant au signal ASL, il nous a permis de déterminer si lorsque ces structures paraissaient connectées, ceci s'accompagnait bien d'une augmentation de rCBF.

Afin de savoir si les RSN connectés sont réellement activés, nous avons choisi d'utiliser deux RSN classiques : le DMNp et l'OCN. Pour chacun d'entre eux, nous avons extrait le signal rCBF lorsque





le réseau était connecté (signal BOLD supérieur à la moyenne → rCBF<sub>ON</sub>) et lorsqu'il ne l'était pas (signal BOLD inférieur à la moyenne → rCBF<sub>OFF</sub>). Ceci nous a permis d'obtenir la différence de signal rCBF entre l'état ON et OFF pour chacun des RSN, à l'intérieur des réseaux mais aussi en dehors de ceux-ci.

## II / Matériels et méthodes

### a. Participants et tâche :

L'étude a été menée dans le cadre d'un protocole de recherche en partenariat avec le laboratoire Roche. Après acceptation de ce protocole par le Comité de protection des personnes puis signature d'un consentement éclairé, 12 sujets droitiers (12 hommes, âgés de 18 à 50 ans, âge moyen  $38 \pm 9$ ) ont été inclus. Aucun d'entre eux ne présentaient de contre-indications à l'IRM ou n'avaient d'antécédents de troubles neurologiques ou psychiatriques. Chaque sujet a participé à 3 sessions d'acquisitions séparées d'une semaine environ, chaque session comportant une IRM anatomique suivie d'une IRMf de repos.

Pendant l'acquisition de l'IRMf de repos, il a été demandé aux sujets de rester immobile et de garder les yeux fermés sans s'endormir.

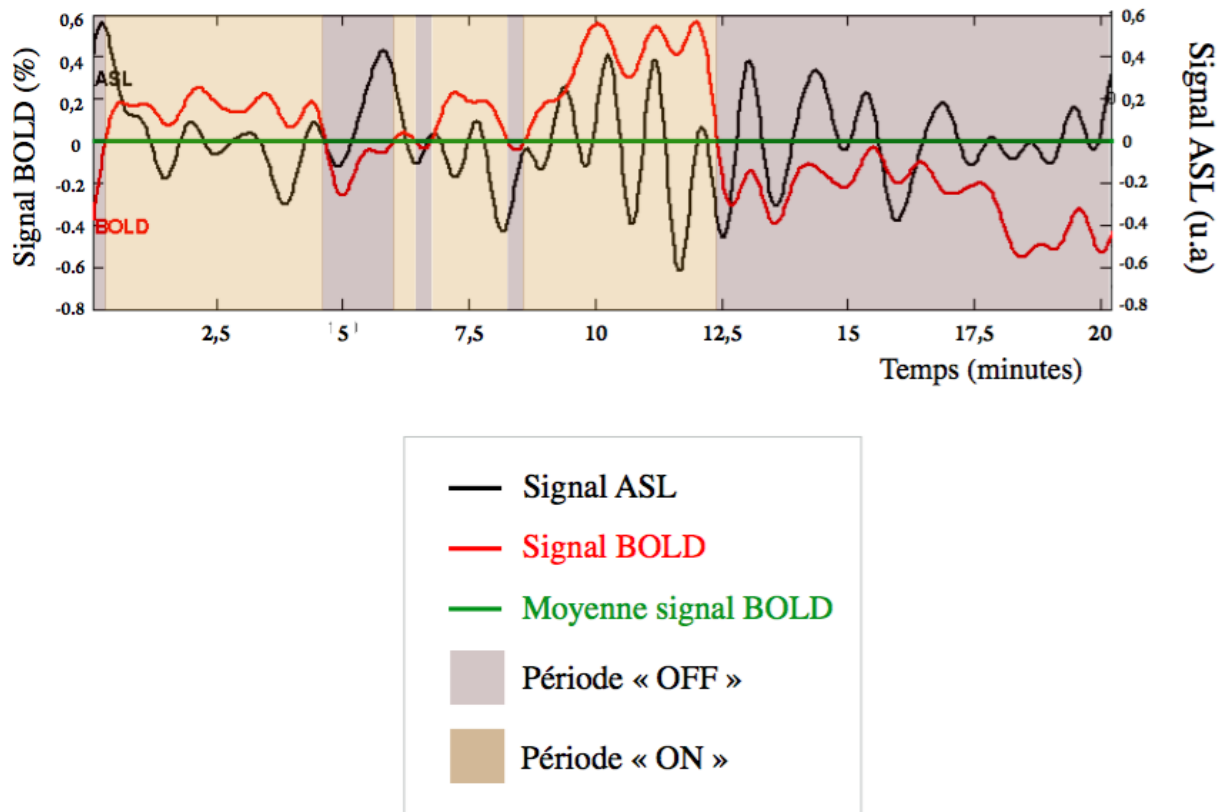
### b. Acquisition des données :

Les images ont été collectées à l'aide de l'IRM 3 Tesla SIEMENS VERIO équipée d'une antenne 32 canaux pour la tête et le cou (Erlangen, Allemagne), appartenant à la Plate-forme d'Imagerie In Vivo de Strasbourg.

L'acquisition des images anatomiques a été possible grâce à l'utilisation d'une séquence morphologique 3D (MP-RAGE) dite en « pondération T1 » (substance blanche en hypersignal par rapport à la substance grise). Les paramètres d'acquisition étaient les suivants : TR (Temps de Répétition - temps qui s'écoule entre deux impulsions RF successives) = 2,26 ms; TE (Temps d'Écho - temps qui s'écoule entre l'impulsion RF et l'enregistrement du signal IRM) = 1 900 ms; TI (Temps d'inversion - délai entre l'onde RF de 180° d'inversion et l'onde d'excitation RF de 90°) = 900 ms; Flip angle (angle de bascule du vecteur d'aimantation des protons après l'impulsion RF) = 9°; Résolution = 1x1x1 mm; Taille de la matrice : 250 x 176 mm; Durée d'acquisition : 6 min 01 sec.

L'acquisition des images fonctionnelles a quant à elle été réalisée grâce au développement d'une séquence fonctionnelle spéciale mélangeant les signaux ASL et BOLD : la séquence ASL pulsée QUIPPS II, utilisant un TE long. Les paramètres suivants ont été utilisés : TR = 3 s; TE = 21 ms; TI<sub>1</sub> (temps séparant le pulse d'inversion du pulse à 90°) = 600 ms; TI<sub>2</sub> (temps séparant le pulse d'inversion de l'acquisition de la première coupe) = 1325,1 ms; Résolution = 4x4x4 mm; Flip angle = 90°; Nombre de volumes = 405; Taille de la matrice = 256 x 112 mm; Durée d'acquisition = 20 min 20 sec. L'acquisition des images (jointives) a été réalisée de manière séquentielle. Le volume marqué (10 cm d'épaisseur) a été positionné au niveau du cou, sa partie distale étant située à 23 mm de la première coupe afin d'éviter tout effet de saturation.

Un recalage rigide a été effectué, permettant de corriger les artefacts de mouvements lents et de



**FIGURE 3 | Décomposition du signal BOLD en « période ON » et en « période OFF ».** Le dérouls temporel du signal BOLD est représenté en pourcentage de signal (%) en fonction du temps (minutes). Le dérouls temporel du signal ASL est quant à lui représenté en unité arbitraire (u.a) en fonction du temps (minutes). Le signal BOLD a été segmenté en « période ON » (signal BOLD supérieur à la moyenne) et en « période OFF » (signal BOLD inférieur à la moyenne). Le dérouls temporel du signal ASL a ainsi pu être segmenté en « période ON » lorsque le signal BOLD est supérieur à la moyenne, et en « période OFF » lorsque le signal BOLD est inférieur à la moyenne.

situer les images dans un même repère géométrique.

### **c. Traitement des données :**

L'utilisation de MRI Convert (Lewis Center for Neuroimaging, University of Oregon, Eugene, OR) nous a permis de convertir les images IRM au format Analyze. Le traitement des images a été possible grâce à la création d'un programme informatique développé par le Dr Jack Foucher, utilisant le logiciel informatique de programmation Matlab R2012b (The MathWorks, Inc., Natick, Massachusetts, US), aidé des toolbox Statistical Parametric Mapping 8 SPM8 (The Wellcome Trust Centre for Neuroimaging, Institute of Neurology, University College, UCL, London, UK) et FMRLAB v2.3 (Swartz Center for Computational Neurosciences, University of San Diego, CA, USA). Les grandes étapes de l'analyse étaient les suivantes :

- ✓ Une ICA par sujet a été réalisée. Afin de conserver un maximum de variances, 200 composantes ont été extraites (Allen et al., 2012). Pour tous les participants, la première image a été retirée afin d'éviter l'effet de saturation de coupe.
- ✓ Une sélection manuelle des SAM a ensuite été réalisée afin de distinguer les SAM des artefacts et du bruit. Cette sélection manuelle s'est faite sur la base de critères de sélection validés (Roquet et al., 2014).
- ✓ S'en est suivie une étape de normalisation spatiale (pour les images anatomiques et fonctionnelles) afin de placer les résultats de chaque sujet dans un référentiel commun, l'espace du MNI (Montréal Neurological Institute), et ainsi diminuer les différences inter-individuelles.
- ✓ Afin de labelliser les SAM précédemment sélectionnées dans les différents RSN (DMNp et OCN), un classement automatique a été réalisé sur la base de templates issus de données internes au laboratoire. Le calcul d'une corrélation a été effectué entre les templates des RSN et les SAM sélectionnées pour chaque sujet et pour chacune des sessions. Pour un RSN donné, la SAM présentant le coefficient de corrélation le plus élevé avec son template était labellisée comme étant ce RSN. Cependant, pour éviter d'inclure des faux positifs, il fallait que le coefficient de corrélation soit supérieur à 0,35 ( $n > 10^5$  ;  $p < 10^{-16}$ ).
- ✓ L'application d'un filtre passe-bas nous a permis d'extraire le signal BOLD de chacun des réseaux. Le signal ASL a quant à lui été extrait en appliquant un filtre passe-haut suivi d'une étape de démodulation.
- ✓ Le programme informatique développé en interne nous a ensuite permis d'obtenir automatiquement le décours temporel (bande de fréquences) de chaque réseau, et de le segmenter en « périodes ON » (signal BOLDON supérieur à la moyenne : réseau connecté) et en « périodes OFF » (signal BOLDOFF inférieur à la moyenne : réseau non connecté) (*figure 3*).
- ✓ En nous basant sur les périodes ON et OFF du signal BOLD, le décours temporel du signal ASL de chaque composante a été segmenté en « périodes ON » lorsque le réseau semble connecté et en « périodes OFF » lorsque le réseau ne semble pas connecté (*figure 3*).



- ✓ Le signal ASL obtenu en périodes ON et en périodes OFF a été converti en rCBF (respectivement rCBF<sub>ON</sub> et rCBF<sub>OFF</sub>, en mL/min/100g) selon l'algorithme suivant, proposé par Foucher et collaborateurs (Foucher et al., 2011), développé à partir de celui de Wong et collaborateurs (Wong et al., 1998) :

$$rCBF = \frac{\lambda \cdot \Delta M \cdot e^{(\delta R_2^* \cdot TE)}}{2\alpha \cdot M_0 \cdot T_{I1} \cdot e^{(-T_{I2}/T_{1a})}} \quad (1)$$

$\lambda$  : coefficient de répartition de l'eau du sang par unité de masse de substance grise = 0,9 mL/g de tissu;  
 $\Delta M$  : variation de magnétisation (image contrôle - image marquée);  $\delta R_2^*$  : différence entre l'inverse du temps de relaxation  $T_2^*$  dans les capillaires sanguins et l'inverse du temps de relaxation  $T_2^*$  dans la substance grise;  $\alpha$  : efficacité de la saturation du pulse = 0,95;  $M_0$  : magnétisation de base = densité de protons;  $T_{I1}$  : temps séparant le pulse d'inversion du pulse à 90°;  $T_{I2}$  : temps séparant le pulse d'inversion de l'acquisition de la coupe;  $T_{1a}$  : temps de relaxation longitudinal du sang artériel = 1500 ms à 3 Tesla.

- ✓ La soustraction des cartes de rCBF obtenues en périodes ON et en périodes OFF a ensuite été réalisée, ce qui nous a permis d'obtenir la différence de signal rCBF (en mL/min/100g) :

Pour le DMN<sub>p</sub> :  $\Delta rCBF_{DMNp} = rCBF_{DMNp\ ON} - rCBF_{DMNp\ OFF}$

Pour l'OCN :  $\Delta rCBF_{OCN} = rCBF_{OCN\ ON} - rCBF_{OCN\ OFF}$

De la même manière, nous avons obtenu la différence de signal BOLD (en pourcentage, %):

Pour le DMN<sub>p</sub> :  $\Delta BOLD_{DMNp} = BOLD_{DMNp\ ON} - BOLD_{DMNp\ OFF}$

Pour l'OCN :  $\Delta BOLD_{OCN} = BOLD_{OCN\ ON} - BOLD_{OCN\ OFF}$

- ✓ Les valeurs de  $\Delta rCBF$  et de  $\Delta BOLD$  ont été extraites des régions d'intérêts définies par les RSN considérés (se déclinent en  $\Delta rCBF_{DANS}$  et  $\Delta BOLD_{DANS}$ ), mais aussi en dehors des RSN (se déclinent en  $\Delta rCBF_{HORS}$  et  $\Delta BOLD_{HORS}$ ).
- ✓ Enfin, les cartes de soustraction  $\Delta BOLD$  et  $\Delta rCBF$  obtenues ont subi une étape de normalisation, suivie d'une étape de filtrage spatial (largeur à mi-hauteur du noyau Gaussien / FWHM : 8 mm). Ceci permet d'améliorer le rapport signal sur bruit, de compenser les défauts de normalisation et d'améliorer la superposition des activations inter-sujet.



#### **d. Analyses statistiques :**

Les tests statistiques ont été réalisés à partir du calcul des  $\Delta\text{BOLD}_{\text{DMNp}} / \Delta\text{BOLD}_{\text{OCN}}$  (en pourcentage) et des  $\Delta\text{rCBF}_{\text{DMNp}} / \Delta\text{rCBF}_{\text{OCN}}$  (en mL/min/100g) de chaque sujet, obtenus en moyennant les valeurs des différentes sessions, et ce pour chacun des réseaux.

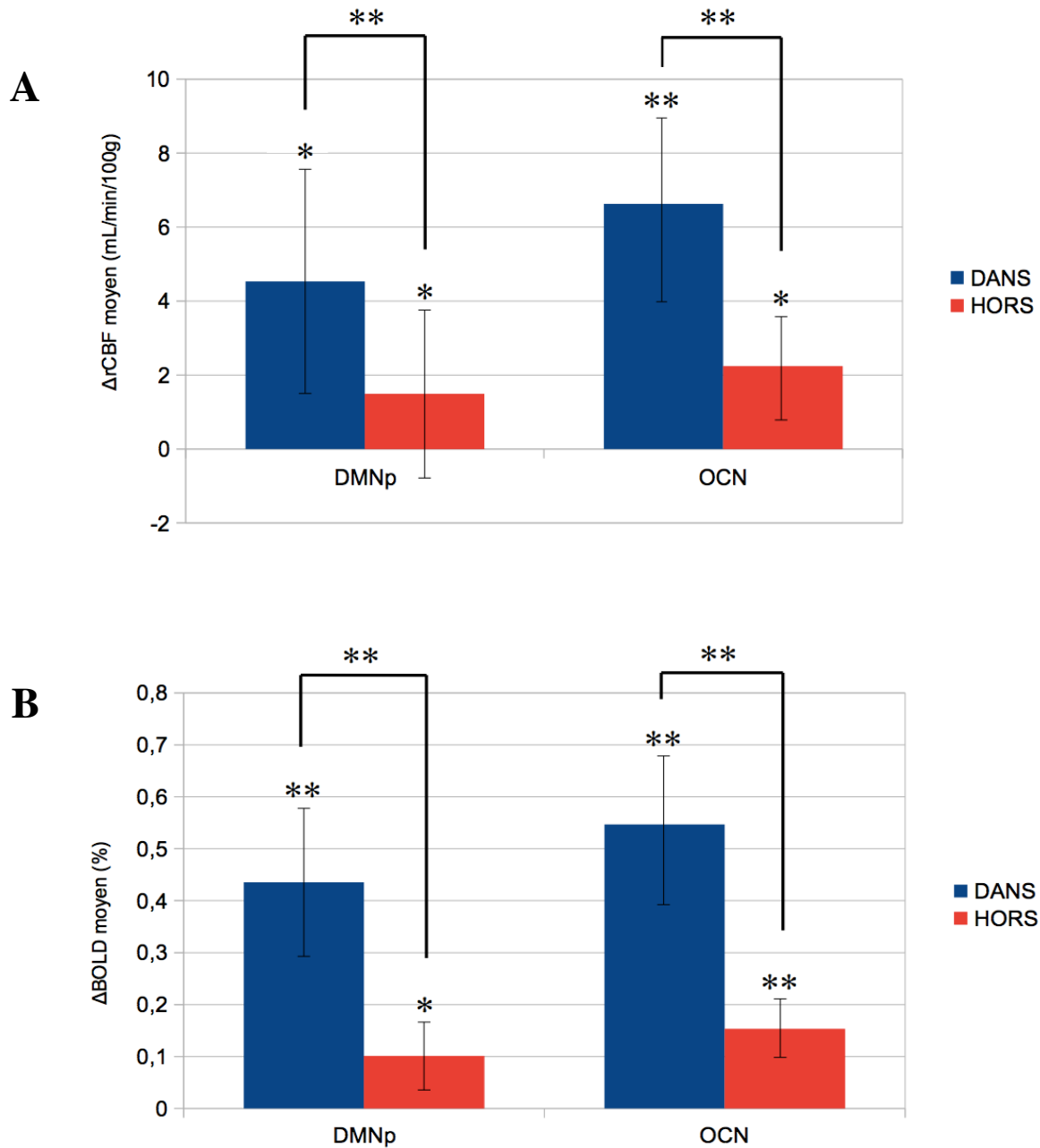
Une analyse statistique à effet aléatoire a été effectuée, nous permettant raisonnablement d'extrapoler les résultats à l'échelle de la population. Au vu de la taille de l'effectif à analyser, des tests statistiques non paramétriques (sur données non appariées) ont été effectués. Dans un premier temps, l'utilisation du test des signes nous a permis d'étudier la distribution du signal  $\Delta\text{rCBF}$  autour de zéro. Ce test nous a permis d'évaluer la congruence spatiale entre le rCBF et le signal BOLD lorsque celui-ci augmente, nous permettant ainsi de rendre compte de l'augmentation du rCBF à l'intérieur de chacun des réseaux ( $\Delta\text{rCBF}_{\text{DANS}}$ ) mais aussi en dehors des réseaux ( $\Delta\text{rCBF}_{\text{HORS}}$ ). Un second test des signes a ensuite été effectué afin d'étudier la spécificité d'augmentation de la  $\Delta\text{rCBF}$ , nous permettant ainsi de déterminer l'existence ou non d'une différence significative entre la  $\Delta\text{rCBF}_{\text{DANS}}$  et la  $\Delta\text{rCBF}_{\text{HORS}}$ . La même procédure a été réalisée pour les valeurs de  $\Delta\text{BOLD}$  à l'intérieur des réseaux ( $\Delta\text{BOLD}_{\text{DANS}}$ ) et à l'extérieur des réseaux ( $\Delta\text{BOLD}_{\text{HORS}}$ ). Enfin, la corrélation d'intensité entre la  $\Delta\text{rCBF}_{\text{DANS}}$  et la  $\Delta\text{BOLD}_{\text{DANS}}$  a été évaluée à l'aide du coefficient de corrélation de Pearson. Le seuil de significativité était de  $\alpha = 0,05$ .

Afin d'aboutir à la carte statistique moyenne du signal  $\Delta\text{BOLD}$  et à la carte statistique moyenne du signal  $\Delta\text{rCBF}$  de chacun des réseaux, un test de permutation SnPM (bootstrapping) a été réalisé au travers de l'utilisation de SnPM5 (The Wellcome Trust Centre for Neuroimaging, Institute of Neurology, University College, UCL, London, UK) à l'aide de la toolbox SPM8. Le test de permutation étant réalisé en chaque point, il est nécessaire de réaliser une correction pour test multiple. Une correction pour test multiple de type 1 « côté famille » (FWER – Family wise error rate) a ainsi dû être effectuée, à l'échelle du cluster (cluster wise statistic). Cette correction prend en compte l'intensité de l'activation ainsi que l'étendue de la taille du cluster auquel appartiennent les voxels. Cette correction a été effectuée avec une p-valeur corrigée ( $p_{\text{corr}} < 0,05$ ), nous permettant d'affirmer que chaque cluster a moins de 5% de chance d'être faussement activé.

L'image fonctionnelle 3D moyenne des trois sessions de chaque sujet a été obtenue pour chacun des douze sujets, chacun des signaux et chacun des réseaux. La superposition du signal  $\Delta\text{BOLD}$  moyen et du signal  $\Delta\text{rCBF}$  moyen des 12 sujets a ainsi été obtenue sur une image en coupes de cerveau pour le DMNp et l'OCN à l'aide du programme xjview 8 (<http://www.alivelearn.net/xjview8/features>).

La moyenne des images anatomiques des douze sujets a aussi été réalisée en utilisant uniquement les images anatomiques provenant de la session 1. L'image moyenne recueillie a permis de superposer les images fonctionnelles sur cette image anatomique moyenne afin de localiser plus précisément les régions cérébrales qui semblent activées.

Afin d'étudier la dynamique d'activité entre les deux RSN considérés, la corrélation temporelle entre le DMNp et l'OCN a été étudiée en effectuant la moyenne des coefficients de corrélation des trois sessions de chaque sujet, puis la moyenne des douze sujets (analyse à effet aléatoire).



**FIGURE 4 | Comparaison de la  $\Delta rCBF$  moyen (A) et de la  $\Delta BOLD$  moyen (B) mesurées à l'intérieur et à l'extérieur de chacun des RSN. Les mesures ont été obtenues pour le DMNp (à gauche) et pour l'OCN (à droite).  $\Delta rCBF$  = différence de rCBF ;  $\Delta BOLD$  = différence de signal BOLD ; DANS = mesure à l'intérieur du RSN; HORS = mesure à l'extérieur du RSN; DMNp = réseau par défaut postérieur ; OCN = réseau occipital central. Les mesures de  $\Delta rCBF$  et de  $\Delta BOLD$  sont significatives (\*  $p < 0,05$  ; \*\*  $p < 0,001$  – test des signes). Les barres d'erreur représentent l'écart type des mesures. La moyenne globale de  $\Delta rCBF$  mesurée à l'intérieur de chaque réseau est supérieure à la moyenne globale de  $\Delta rCBF$  mesurée à l'extérieur des réseaux (A). De même, la moyenne globale de  $\Delta BOLD$  mesurée à l'intérieur de chaque réseau est supérieure à la moyenne globale de  $\Delta BOLD$  mesurée à l'extérieur des réseaux (B).**



### III / Résultats

#### a. Choix des données interprétables :

Les composantes devaient corrélérer au-delà d'un seuil égal à 0,35 avec les templates utilisés pour le classement automatique. Sur les soixante-douze données recueillies (3 sessions par sujet - 12 sujets - 2 réseaux), quatre ont dû être exclues. Pour le DMN<sub>p</sub>, les données provenant de la session 3 du sujet 9 ainsi que de la session 3 du sujet 12 ont été exclues. Concernant l'OCN, ce sont les données provenant de la session 3 du sujet 6 et de la session 3 du sujet 12 qui ont été exclues de notre analyse. Ainsi, 100% des sujets présentaient un DMN<sub>p</sub> analysable, mais ce dernier n'était mis en évidence que dans 95% des examens. Les mêmes pourcentages ont été observés pour l'OCN.

#### b. Étude du signal $\Delta rCBF$ :

- *Mise en évidence de l'augmentation du signal  $\Delta rCBF$  à l'intérieur des RSN:*

Concernant le DMN<sub>p</sub>, à l'intérieur du réseau seul un sujet présente une  $\Delta rCBF_{DMN_p \text{ DANS}}$  inférieure à zéro comparée aux onze autres sujets qui présentent une  $\Delta rCBF_{DMN_p \text{ DANS}}$  supérieure à zéro. La moyenne globale de la  $\Delta rCBF_{DMN_p \text{ DANS}}$  est de 4,53 mL/min/100g  $\pm$  3,03 (*figure 4A*). Le test des signes indique que la probabilité d'obtenir une valeur de  $\Delta rCBF_{DMN_p \text{ DANS}}$  supérieure à zéro est significativement plus forte que la probabilité d'obtenir une  $\Delta rCBF_{DMN_p \text{ DANS}}$  distribuée aléatoirement autour de zéro ( $p = 3 \cdot 10^{-3}$ ).

Concernant l'OCN, la  $\Delta rCBF_{OCN \text{ DANS}}$  est supérieure à zéro pour l'ensemble des sujets. La moyenne globale de la  $\Delta rCBF_{OCN \text{ DANS}}$  est de 6,63 mL/min/100g  $\pm$  2,49 (*figure 4A*). Le test des signes indique à nouveau que la probabilité d'obtenir une valeur de  $\Delta rCBF_{OCN \text{ DANS}}$  supérieure à zéro est plus significative que la probabilité d'obtenir une  $\Delta rCBF_{OCN \text{ DANS}}$  distribuée de manière aléatoire autour de zéro ( $p < 3 \cdot 10^{-4}$ ).

- *Mise en évidence de l'augmentation du signal  $\Delta rCBF$  à l'extérieur des RSN:*

À l'extérieur du DMN<sub>p</sub>, quatre sujets présentent une  $\Delta rCBF_{DMN_p \text{ HORS}}$  inférieure à zéro contre huit sujets avec une  $\Delta rCBF_{DMN_p \text{ HORS}}$  supérieure à zéro. La moyenne globale de la  $\Delta rCBF_{DMN_p \text{ HORS}}$  est de 1,49 mL/min/100g  $\pm$  2,27 (*figure 4A*). Le test des signes indique à nouveau que la probabilité d'obtenir une valeur de  $\Delta rCBF_{DMN_p \text{ HORS}}$  supérieure à zéro est significativement plus élevée que celle d'obtenir une  $\Delta rCBF_{DMN_p \text{ HORS}}$  distribuée aléatoirement autour de zéro ( $p < 2 \cdot 10^{-2}$ ).

La même observation a été faite à l'extérieur de la composante OCN, où la  $\Delta rCBF_{OCN \text{ HORS}}$  est encore une fois supérieure à zéro pour l'ensemble des sujets. La moyenne globale de la  $\Delta rCBF_{OCN \text{ HORS}}$  est de 2,24 mL/min/100g  $\pm$  1,40 (*figure 4A*), avec la probabilité d'obtenir une valeur de  $\Delta rCBF_{OCN \text{ HORS}}$  supérieure à zéro significativement plus élevée que celle d'obtenir une  $\Delta rCBF_{OCN \text{ HORS}}$  distribuée aléatoirement autour de zéro ( $p < 2 \cdot 10^{-2}$  - test des signes).

- *Spécificité d'augmentation du signal  $\Delta rCBF$  :*

La *figure 4A* nous indique que lorsque le DMN<sub>p</sub> est connecté, le  $\Delta rCBF$  augmente à l'intérieur du



réseau mais aussi en dehors de celui-ci. Cependant, le test des signes indique qu'il existe bien une différence significative entre ces deux mesures ( $p < 3.10^{-4}$ ): la  $\Delta rCBF_{DMNp}$  DANS est significativement supérieure à la  $\Delta rCBF_{DMNp}$  HORS.

De la même manière, la *figure 4A* nous indique que lorsque l'OCN est connecté, le  $\Delta rCBF$  augmente à l'intérieur du réseau mais aussi en dehors de l'OCN. Là encore, le test des signes indique que la  $\Delta rCBF_{OCN}$  DANS est significativement supérieure à la  $\Delta rCBF_{OCN}$  HORS ( $p < 3.10^{-4}$ ).

### c. Étude du signal $\Delta BOLD$ :

- *Mise en évidence de l'augmentation du signal  $\Delta BOLD$  à l'intérieur des RSN :*

Concernant le DMNp, tous les sujets présentent une  $\Delta BOLD_{DMNp}$  DANS supérieure à zéro. La moyenne globale de la  $\Delta rBOLD_{DMNp}$  DANS est de  $0,44 \% \pm 0,14$  (*figure 4B*). La probabilité d'obtenir une valeur de  $\Delta BOLD_{DMNp}$  DANS supérieure à zéro est effectivement significativement plus forte que la probabilité d'obtenir une  $\Delta BOLD_{DMNp}$  DANS distribuée aléatoirement autour de zéro ( $p < 3.10^{-4}$  - test des signes).

Concernant l'OCN, l'ensemble des sujets présentent une  $\Delta BOLD_{OCN}$  DANS supérieure à zéro. La moyenne globale de la  $\Delta rBOLD_{OCN}$  DANS est de  $0,55 \% \pm 0,15$  (*figure 4B*). Le test des signes indique que la probabilité d'obtenir une valeur de  $\Delta BOLD_{OCN}$  DANS supérieure à zéro est significativement plus forte que la probabilité d'obtenir une  $\Delta BOLD_{OCN}$  DANS distribuée de manière aléatoire autour de zéro ( $p < 3.10^{-4}$ ).

- *Mise en évidence de l'augmentation du signal  $\Delta BOLD$  à l'extérieur des RSN :*

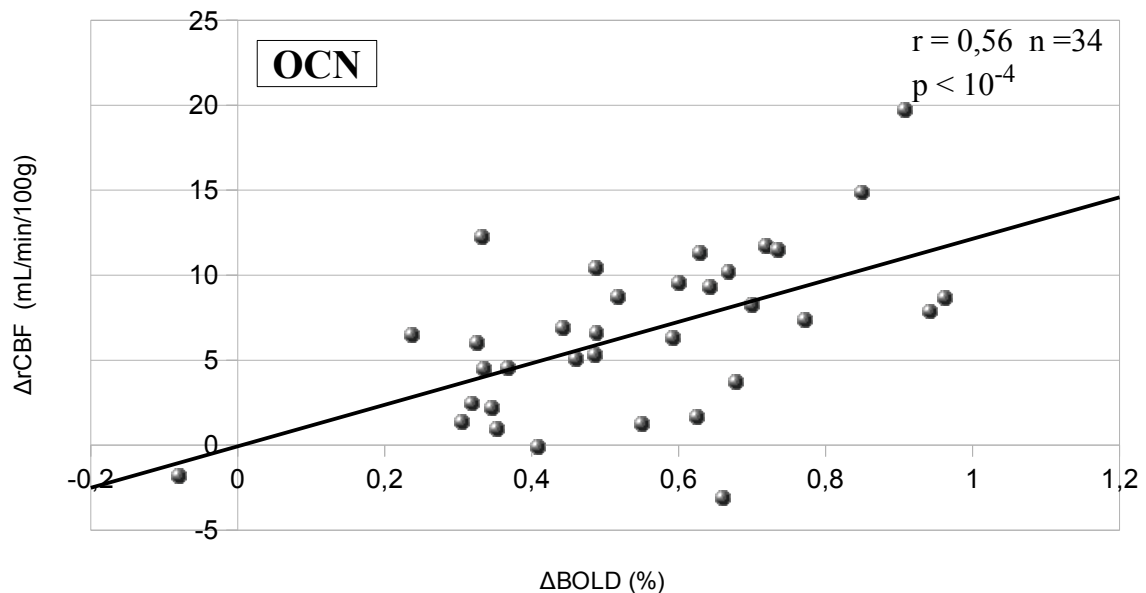
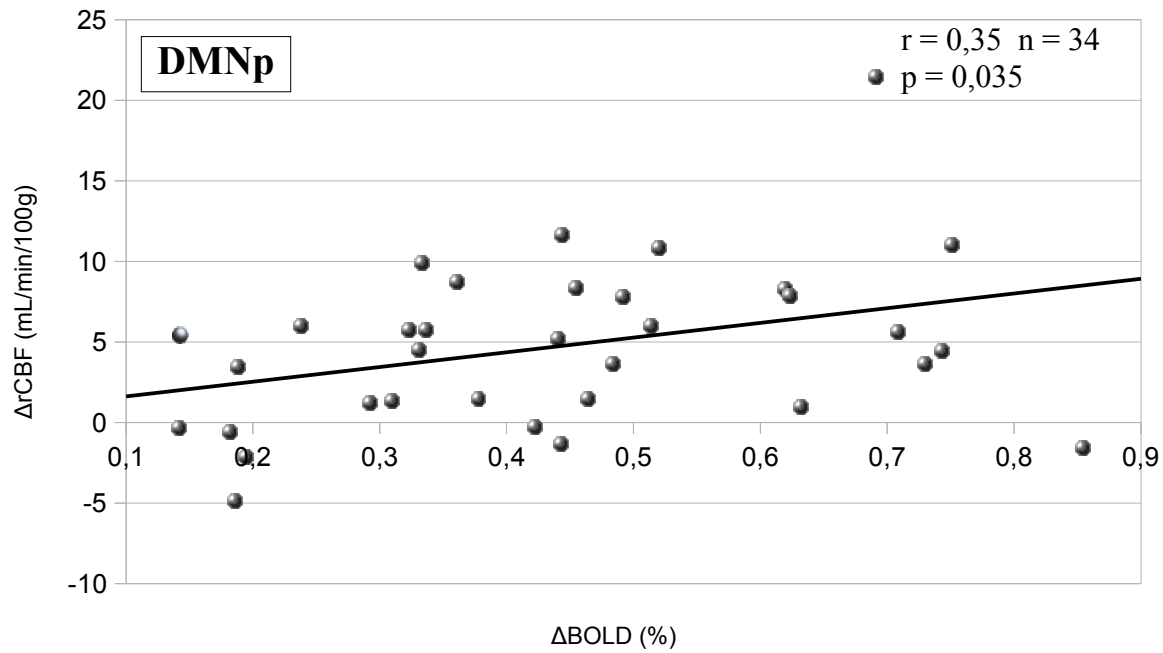
À l'extérieur du DMNp, seul un sujet présente une  $\Delta BOLD_{DMNp}$  HORS légèrement inférieure à zéro comparée à celle des onze autres sujets qui présentent tous une  $\Delta BOLD_{DMNp}$  HORS supérieure à zéro. La moyenne globale de la  $\Delta rBOLD_{DMNp}$  HORS est de  $0,10 \% \pm 0,07$  (*figure 4B*). Le test des signes indique là encore que la probabilité d'obtenir une valeur de  $\Delta BOLD_{DMNp}$  HORS supérieure à zéro est significativement plus élevée que celle d'obtenir une  $\Delta BOLD_{DMNp}$  HORS distribuée aléatoirement autour zéro ( $p = 3.10^{-3}$ ).

Concernant l'OCN, l'ensemble des sujets présentent une  $\Delta BOLD_{OCN}$  HORS supérieure à zéro. La moyenne globale de la  $\Delta rBOLD_{OCN}$  HORS est de  $0,15 \% \pm 0,06$  (*figure 4B*). Le test des signes indique que la probabilité d'obtenir une valeur de  $\Delta BOLD_{OCN}$  HORS supérieure à zéro est significativement plus forte que la probabilité d'obtenir une valeur de  $\Delta BOLD_{OCN}$  HORS distribuée de manière aléatoire autour de zéro ( $p < 3.10^{-4}$ ).

- *Spécificité d'augmentation du signal  $\Delta BOLD$  :*

La *figure 4B* nous indique que le signal moyen  $\Delta BOLD_{DMNp}$  DANS des douze sujets augmente à l'intérieur du réseau mais aussi en dehors de celui-ci. Cependant, le test des signes indique qu'il existe une différence significative entre ces deux mesures ( $p < 3.10^{-4}$ ): la  $\Delta rBOLD_{DMNp}$  DANS est significativement supérieure à la  $\Delta BOLD_{DMNp}$  HORS.

De la même manière, la *figure 4B* nous indique que le signal moyen  $\Delta BOLD_{OCN}$  DANS des douze



**FIGURE 5 | Corrélation d'intensité entre le signal  $\Delta rCBF$  et le signal  $\Delta BOLD$  à l'intérieur de chacun des RSN.** Les mesures ont été obtenues pour le DMNp (en haut) et pour l'OCN (en bas).  $\Delta rCBF$  = différence de rCBF ;  $\Delta BOLD$  = différence de signal BOLD ; DMNp = réseau par défaut postérieur ; OCN = réseau occipital central. Le coefficient de corrélation de Bravais-Pearson met en évidence l'existence d'une corrélation d'intensité linéaire positive significative entre la  $\Delta rCBF$  et la  $\Delta BOLD$  à l'intérieur du DMNp ( $r = 0,35$ ), ainsi qu'entre la  $\Delta rCBF$  et la  $\Delta BOLD$  à l'intérieur de l'OCN ( $r = 0,56$ ).

sujets augmente à l'intérieur du réseau mais aussi en dehors de celui-ci. Là encore, le test des signes indique que la  $\Delta\text{BOLDOCN}_{\text{DANS}}$  est significativement supérieure à la  $\Delta\text{BOLDOCN}_{\text{HORS}}$  ( $p < 3.10^{-4}$ ).

#### **d. Corrélation d'intensité entre le signal $\Delta\text{rCBF}$ et le signal $\Delta\text{BOLD}$ à l'intérieur des RSN :**

La représentation de la  $\Delta\text{rCBF}_{\text{DMNp}_{\text{DANS}}}$  en fonction de la  $\Delta\text{BOLD}_{\text{DMNp}_{\text{DANS}}}$  sous forme de nuage de points (*figure 5 - DMNp*) met en évidence la relation linéaire positive qui existe entre ces deux mesures, à l'intérieur du DMNp (analyse à effet fixe). Le calcul du coefficient de corrélation de Bravais-Pearson démontre l'existence d'une corrélation d'intensité linéaire positive significative entre le signal  $\Delta\text{rCBF}$  et le signal  $\Delta\text{BOLD}$  ( $r = 0,35$ ;  $n = 34$ ;  $p : 0,035$ ).

De la même manière, la représentation de la  $\Delta\text{rCBF}_{\text{OCN}_{\text{DANS}}}$  en fonction de la  $\Delta\text{BOLDOCN}_{\text{DANS}}$  sous forme de nuage de points (*figure 5 - OCN*) met en évidence la relation linéaire positive qui existe entre ces deux mesures, à l'intérieur de l'OCN (analyse à effet fixe). Le coefficient de corrélation de Bravais-Pearson démontre encore une fois l'existence d'une corrélation d'intensité linéaire positive significative entre le signal  $\Delta\text{rCBF}$  et le signal  $\Delta\text{BOLD}$  ( $r = 0,56$ ;  $n = 34$ ;  $p < 10^{-4}$ ).

#### **e. Distribution des activations :**

La  $\Delta\text{rCBF}_{\text{DMNp}}$  et la  $\Delta\text{BOLD}_{\text{DMNp}}$  sont représentées dans le *tableau 1*, obtenues avec une correction FWER effectuée à l'échelle du cluster ( $p_{\text{corr}} < 0,05$ ). Le pseudo-t fourni pour chacune des régions présentant une augmentation significative de rCBF en  $\Delta\text{rCBF}_{\text{DMNp}}$  a été mis en regard des pseudo-t obtenus avec la carte de  $\Delta\text{BOLD}_{\text{DMNp}}$ . Nous observons que l'ensemble des régions qui paraissent significativement activées avec le calcul de la  $\Delta\text{rCBF}_{\text{DMNp}}$  sont également significativement activées avec le calcul de la  $\Delta\text{BOLD}_{\text{DMNp}}$ . Ces régions significativement activées en  $\Delta\text{rCBF}_{\text{DMNp}}$  et en  $\Delta\text{BOLD}_{\text{DMNp}}$  recouvrent le DMNp, mais aussi des régions appartenant à d'autres réseaux. Contrairement à la  $\Delta\text{rCBF}_{\text{DMNp}}$ , la  $\Delta\text{BOLD}_{\text{DMNp}}$  a été observée comme étant significative dans un unique cluster, englobant la quasi totalité du cerveau (*tableau 1*). La superposition des images fonctionnelles obtenues pour la  $\Delta\text{rCBF}_{\text{DMNp}}$  et la  $\Delta\text{BOLD}_{\text{DMNp}}$  nous indique que ces deux signaux se superposent au niveau des régions classiquement décrites comme appartenant au DMNp (cortex cingulaire postérieur / cortex préfrontal médian / gyrus angulaire / précunéus / sillon temporal inférieur), ainsi qu'au niveau des régions occipitales externes et la jonction occipito-temporale inférieure (*en orange sur la figure 6*). De légers débordements de signal  $\Delta\text{rCBF}_{\text{DMNp}}$  sont observés aux abords des régions composant le DMNp, et de certaines régions occipitales inférieures (*en vert sur la figure 6*). Les activations observées avec la  $\Delta\text{BOLD}_{\text{DMNp}}$  englobent bien la quasi totalité du cerveau (*en rouge sur la figure 6*), à l'exception du cortex fronto-polaire, du cortex orbito-frontal basal et des régions inféro-temporales.

De la même manière, la  $\Delta\text{rCBF}_{\text{OCN}}$  et la  $\Delta\text{BOLDOCN}$  sont représentées dans le *tableau 2* (correction FWER à l'échelle du cluster ;  $p_{\text{corr}} < 0,05$ ). L'ensemble des régions qui paraissent significativement activées avec la  $\Delta\text{rCBF}_{\text{OCN}}$  sont également significativement activées avec la

Région anatomique	BA	Hémisphère	Taille cluster (cm <sup>3</sup> )	p <sub>corr</sub>	Pseudo-t ΔrCBF	Pseudo-t ΔBOLD	x ; y ; z
Cortex cingulaire postérieur	29 ; 3	G	133	0,001	11,04	7,42	-4; -58; 28
		D			7,82	8,27	4; -56; 28
Gyrus angulaire	39	G			8,07	7,53	-48; -60; 28
		D			5,22	4,29	48; -60; 20
Précunéus	7 ; 31	G			7,41	7,96	0 ; -60 ; 36
		D			6,33	6,95	6 ; -60 ; 36
Gyrus temporal moyen	21	G			6,54	7,73	-60; -18; -14
Gyrus occipital moyen	18 ; 19	G			4,16	4,7	-46; -78; 0
Gyrus temporal inférieur	20 ; 21	D	22	0,0249	7,17	4,77	56; -10; -34
Gyrus occipital inférieur	17 ; 18	D			5,47	3,86	32; -88 ; -12
Gyrus occipital moyen	18 ; 19	D			4,78	4,41	48 ; -70 ; 0
Aire orbito frontale supérieure	10	D	23	0,0244	7,06	5,18	10; 56; 16
		G			6,46	3,51	-14; 54; 16
Gyrus frontal supérieur	9	D			4,22	5,13	14; 46; 36
		G			3,25	4,89	-10; 44; 36
Aire orbito frontal médian inférieure	10	G	14	0,0381	5,73	4,46	-10; 56; -10
		D			5,05	3,68	8 ; 58 ; -14
Gyrus frontal moyen	11	G			3,59	6,39	-43; 46; -12

**TABLEAU 1 | Régions significativement associées à l'état ON du DMNp.** Analyse du ΔrCBF et du ΔBOLD pour l'ensemble du cerveau. G = gauche ; D = droite ; BA = Aire de Brodmann ; ΔrCBF = différence de rCBF ; ΔBOLD = différence de signal BOLD; x ; y ; z = coordonnées du MNI. Une correction FWER a été effectuée à l'échelle du cluster avec une p<sub>corr</sub> < 0.05. Les clusters obtenus en ΔrCBF sont représentés par différentes nuances de gris. Pour le signal BOLD un unique cluster significatif a été observé (908 cm<sup>3</sup>, p<sub>corr</sub> < 2.10<sup>-4</sup>). À noter que les aires incluses uniquement dans le cluster BOLD ne sont pas mentionnées. L'ensemble des grandes régions significativement actives en ΔrCBF sont également significativement actives en ΔBOLD. Si celles-ci recouvrent le DMNp, il faut noter la participation de régions qui font partie d'autres réseaux (gyrus occipital).

Région anatomique	BA	Hémisphère	Taille cluster (cm <sup>3</sup> )	p <sub>corr</sub>	Pseudo-t ΔrCBF	Pseudo-t ΔBOLD	x ; y ; z
Gyrus parahippocampique	19	G	191	0,0007	9,1	8,83	- 18; -54; -8
		D			4,25	7,16	22 ; -52 ; -8
Sillon calcarin	17	G			7,95	6,21	-4; -86; -6
		D			4,66	4,89	18 ; -88 ; -6
cunéus	19	G			6,6	8,47	-10; -68; 8
Gyrus occipital moyen	19	G			5,7	6,19	-44; -82; 2
		D			6,09	7,32	50 ; -72 ; 0
Gyrus temporal moyen	37	D			5,08	7,91	48 ; -66 ; 2
		G			3,2	5,41	-46; -66; 2
Gyrus fusiforme	37	G			4,91	6,74	-46; -56; -18
		D			3,74	3,9	52 ; -58 ; -18

**TABLEAU 2 | Régions significativement associées à l'OCN.** Analyse du ΔrCBF et du ΔBOLD pour l'ensemble du cerveau. G = gauche ; D = droite ; BA = Aire de Brodmann ; ΔrCBF = différence de rCBF ; ΔBOLD = différence de signal BOLD; x ; y ; z = coordonnées du MNI. Une correction FWER a été effectuée à l'échelle du cluster avec une p<sub>corr</sub> < 0.05. Pour le signal BOLD un unique cluster significatif a été observé (1446 cm<sup>3</sup>, p<sub>corr</sub> < 2.10<sup>-4</sup>). À noter que les aires incluses uniquement dans le cluster BOLD ne sont pas mentionnées. L'ensemble des grandes régions significativement actives en ΔrCBF sont également significativement actives en ΔBOLD. Si celles-ci recouvrent l'OCN, il faut noter la participation de régions qui font partie d'autres réseaux (gyrus occipital).

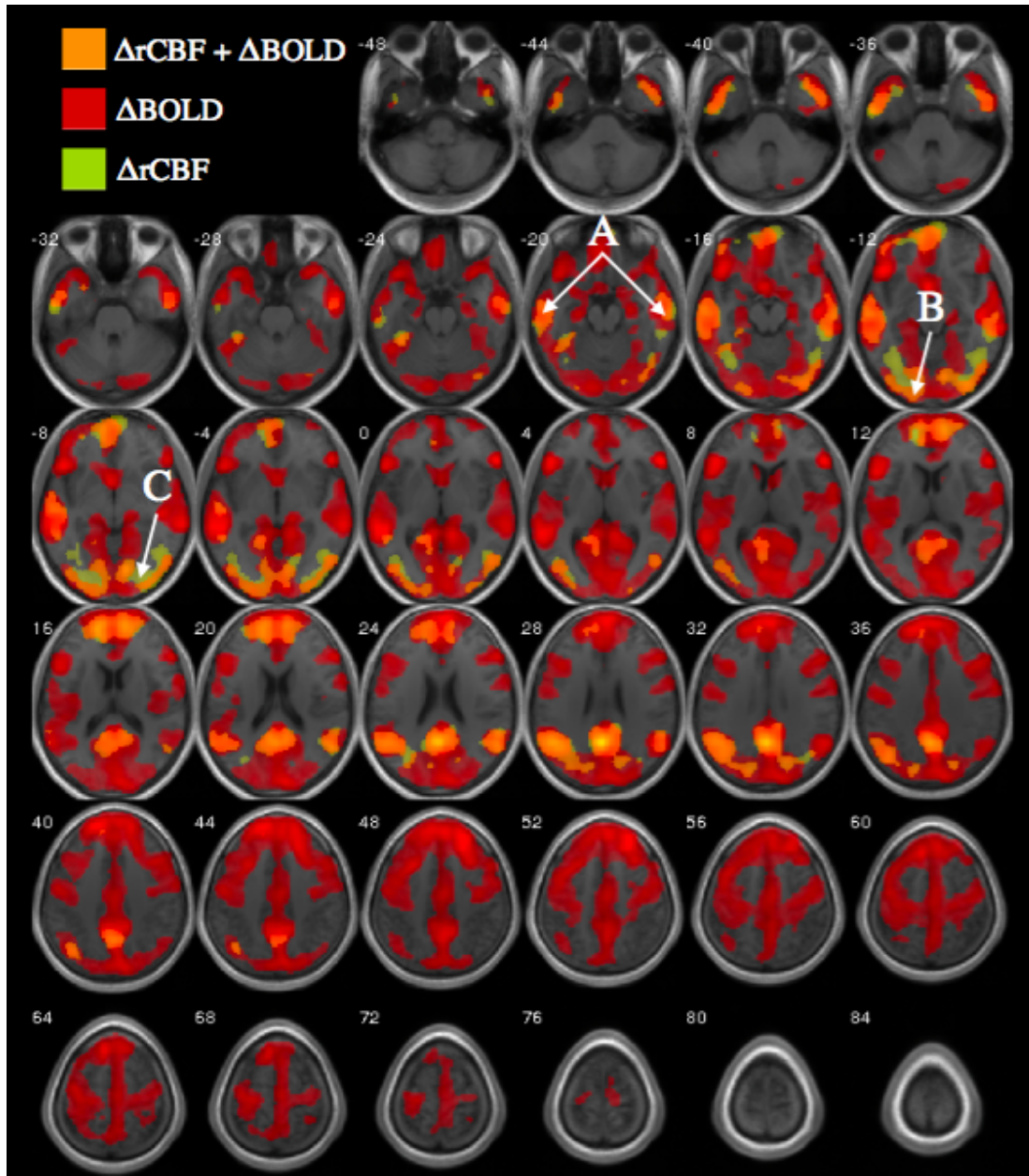
$\Delta$ BOLD/OCN. Ces régions significativement activées en  $\Delta$ rCBF/OCN et en  $\Delta$ BOLD/OCN recouvrent l'OCN, mais aussi des régions appartenant à d'autres réseaux. La  $\Delta$ BOLD/OCN a là encore été observée comme étant significative dans un unique cluster, englobant la quasi totalité du cerveau (*tableau 2*). La superposition des images fonctionnelles obtenues pour la  $\Delta$ rCBF/OCN et la  $\Delta$ BOLD/OCN a également été obtenue (*figure 7*). À nouveau, nous observons que les deux signaux se superposent au niveau des régions classiquement décrites comme appartenant à l'OCN (cortex visuels primaire et secondaire / gyrus fusiforme), mais aussi au delà, au niveau des régions occipitales externes et de la jonction occipito-temporale inférieure (*en orange sur la figure 7*). Une légère activation  $\Delta$ rCBF/OCN est observée au niveau du cervelet (*en vert sur la figure 7*). Les activations observées avec la  $\Delta$ BOLD/OCN s'étendent là encore bien au-delà du réseau, mis à part le cortex fronto-polaire, le cortex orbito-frontal basal et les régions inféro-temporales.

#### **f. Question post-hoc : existence d'une corrélation entre le DMNp et l'OCN :**

La corrélation existant entre le décours temporel du DMNp et le décours temporel de l'OCN a été calculée pour chacune des sessions. La moyenne de l'ensemble des coefficients de corrélation moyens de chaque sujet a été effectuée, nous indiquant un coefficient de corrélation moyen égal à  $0,40 \pm 0,16$  ( $n = 404$ ;  $p < 10^{-19}$ ).

## **IV / Discussion**

Le présent rapport décrit la recherche qui a été menée dans le but de déterminer si au repos, les réseaux qui sont connectés (déterminés à partir du signal BOLD supérieur à la moyenne) présentent effectivement une augmentation de rCBF en faveur de leur activation, et ce à travers l'étude de deux RSN : le DMNp et l'OCN. La mise en place d'une séquence particulière en IRMf de repos mêlant à la fois le signal BOLD et le signal ASL nous a permis d'étudier dans un même temps la connectivité et l'activité de ces RSN. L'étude de la congruence spatiale entre le rCBF et le signal BOLD a révélé que sur un ensemble de sujets sains, la différence de signal rCBF (mesurée en ASL), suivait bien la différence de signal BOLD (mesurée à travers la  $\Delta$ BOLD) à l'intérieur du DMNp. Des résultats similaires ont été retrouvés pour l'OCN. L'étude de la corrélation entre le signal  $\Delta$ rCBF et le signal  $\Delta$ BOLD a ainsi mis en évidence l'existence d'une corrélation d'intensité positive entre ces deux mesures. Ceci indique que le signal  $\Delta$ BOLD (relatif au volume sanguin, à l'oxygénation sanguine et au rCBF) serait bien dû à des fluctuations de rCBF (paramètre absolu mesuré à travers la  $\Delta$ rCBF), et non à des variations du volume sanguin. Il semblerait donc que ces réseaux retrouvés comme étant connectés soient bien des réseaux réellement activés. Cela va bien dans le sens d'une interprétation des RSN qui sous-tendraient une activité cognitive. Néanmoins, le recouvrement spatial n'était pas parfait puisque nous avons observé que la  $\Delta$ rCBF augmentait aussi à l'extérieur des RSN étudiés. Cependant, la spécificité est restée préservée car la  $\Delta$ rCBF était plus marquée à l'intérieur qu'à l'extérieur du réseau. Ce phénomène était plus marqué encore en BOLD et s'accompagnait d'une corrélation d'activité entre le DMNp et l'OCN, suggérant que ces deux RSN sont actifs ensemble.



**FIGURE 6 | Superposition des images fonctionnelles obtenues pour le signal  $\Delta rCBF$  et pour le signal  $\Delta BOLD$  associés à l'état ON du DMNp.** Représentation en orientation neurologique sur des coupes transversales de cerveau moyen normalisé provenant de nos 12 sujets. La superposition des signaux  $\Delta rCBF$  et  $\Delta BOLD$  est représentée par la couleur orange, le signal  $\Delta BOLD$  seul apparaît en rouge et le signal  $\Delta rCBF$  seul en vert. Les numéros en haut à gauche de chaque image se réfèrent à la coordonnée z du référentiel de Talairach. Carte présentée à un seuil  $p_{corr} < 0,05$  (FWER à l'échelle du cluster). Les régions qui composent habituellement le DMNp présentent une augmentation commune du rCBF en  $\Delta rCBF$  et en  $\Delta BOLD$ , mais aussi au niveau de la jonction occipito-temporale inférieure (A) et des régions occipitales externes (B). Le signal  $\Delta rCBF$  est aussi visible aux abords des régions composant le DMNp et des régions occipitales inférieures (C). Le signal  $\Delta BOLD$  présente cependant une augmentation de rCBF beaucoup plus globale, étendue à la quasi totalité du cerveau.



- *Avantages de la méthodologie utilisée : ICAs versus technique d'ensemencement :*

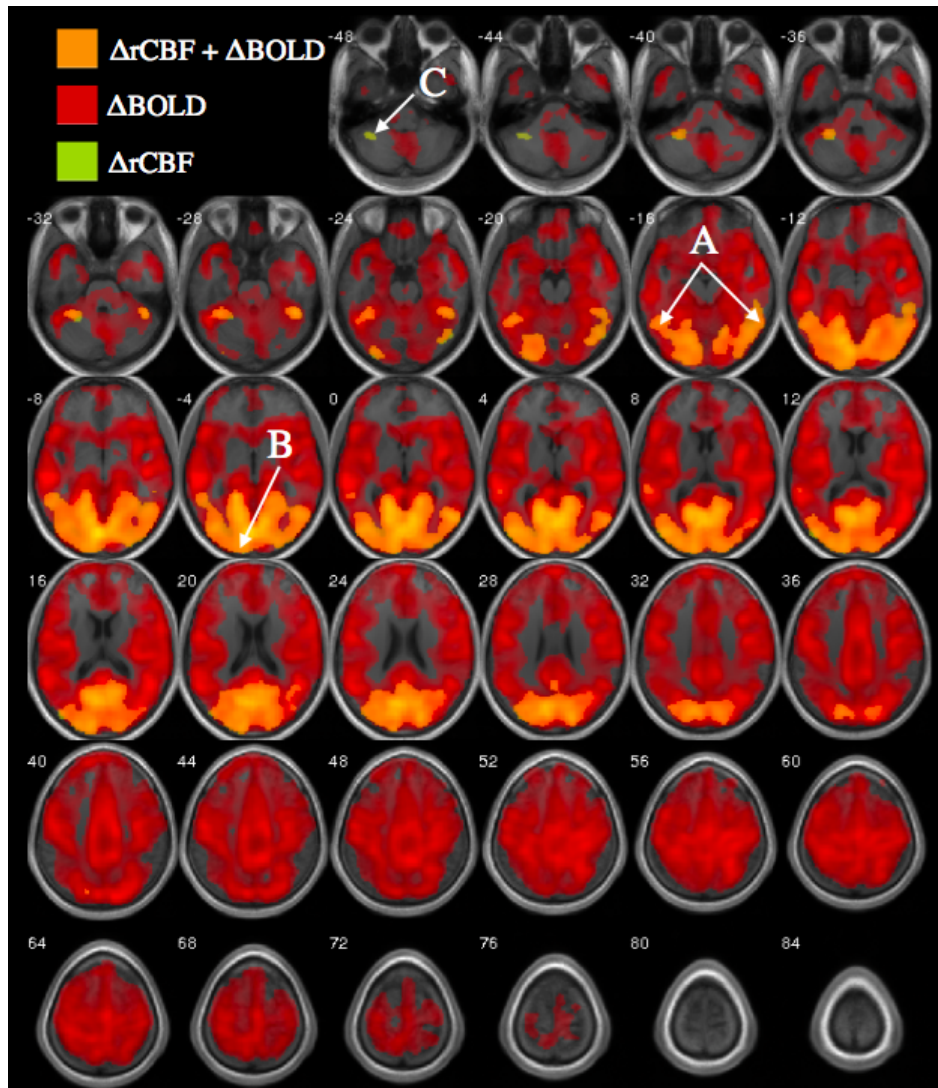
En dehors de l'ICAs (Beckmann et al., 2005; Calhoun et al., 2001; Damoiseaux et al., 2006; De Luca et al., 2006, van de Ven et al., 2004), l'une des méthodes les plus utilisées pour l'étude de la connectivité fonctionnelle est la technique de l'ensemencement (Biswal et al., 1995; Raichle et al., 2001). Bien que ces deux techniques nous permettent d'obtenir des cartes d'activations similaires (mais non identiques) (van Dijk et al., 2010), notre intérêt s'est porté sur l'ICAs pour différentes raisons. Tout d'abord, contrairement à la technique de l'ensemencement, l'ICAs permet la mise en place d'études exploratoires. La technique de l'ensemencement demande en effet la sélection d'une région d'intérêt afin de déterminer avec quels autres voxels elle est fonctionnellement corrélée. Cette technique nécessite donc un *a priori* fort quant à la sélection de cette région d'intérêt, ce qui n'est pas le cas de l'ICAs. D'autre part, l'avantage principal de l'ICAs est qu'elle permet de distinguer les composantes de bruits/artefacts des SAM. Les bruits physiologiques, tels que les mouvements respiratoires ou les battements cardiaques, composent les LFO enregistrées à travers les fluctuations du signal BOLD, ainsi il est important de pouvoir distinguer ces différentes composantes afin d'avoir la certitude d'étudier un signal pertinent (Birn et al., 2008; Chang et al., 2009; Shmueli et al., 2007; van Buuren et al., 2009). Un autre intérêt de l'utilisation de l'ICAs est qu'elle permet de distinguer chaque réseau. Une région du cerveau peut appartenir à plusieurs réseaux, il y a ainsi un intérêt à enquêter sur ces différents réseaux ainsi que sur leurs interactions avec d'autres réseaux. La technique de l'ensemencement nous permet uniquement de révéler la connectivité fonctionnelle d'une région du cerveau.

- *Intérêt de l'utilisation d'un TE long :*

Il est nécessaire de rappeler que l'utilisation de la technique ASL nécessite d'utiliser des TE courts afin de ne pas contaminer le signal ASL par le signal BOLD (Chuang et al., 2008). Or, dans notre étude, un TE long (21 ms) a été employé. L'utilisation d'un tel TE nous a permis de combiner la mesure du signal ASL avec la mesure du signal BOLD. Les deux signaux ont été séparés lors de l'analyse en utilisant des filtres passe-bas et passe-haut, les deux signaux étant indépendants. Le signal ASL étant perturbé par l'utilisation du TE long, il a été nécessaire de corriger cet effet lors de sa conversion en rCBF (*voir équation 1*) (Foucher et al., 2011)

- *Mesures de  $\Delta rCBF$  en faveur d'une activité :*

Bien que la  $\Delta rCBF_{DMNp}$  et la  $\Delta rCBF_{OCN}$  mesurées à l'intérieur du réseau aient été retrouvées comme étant supérieures à la  $\Delta rCBF_{DMNp}$  et la  $\Delta rCBF_{OCN}$  mesurées à l'extérieur du réseau, une activité a été retrouvée aux abords de nos deux réseaux, notamment au niveau des régions occipitales externes et de la jonction occipito-temporale inférieure. Notre hypothèse serait que le DMNp ne s'active pas seul, mais soit retrouvé co-activé avec d'autres RSN, de manière plus ou moins fréquente en fonction des sujets. Les régions retrouvées activées en  $\Delta rCBF$  en dehors du DMNp traduiraient les réseaux les plus fréquemment activés avec le DMNp chez nos douze sujets. Ainsi, d'autres réseaux ont pu être activés à l'extérieur du DMNp mais pas de manière assez fréquente pour pouvoir être tous détectés avec la mesure de la  $\Delta rCBF$ . En effet, la mesure de la  $\Delta rCBF$  provient du signal ASL, qui est un signal ayant un niveau de bruit très élevé, et donc plus



**FIGURE 7 | Superposition des images fonctionnelles obtenues pour le signal  $\Delta rCBF$  et pour le signal  $\Delta BOLD$  associés à l'état ON de l'OCN.** Représentation en orientation neurologique sur des coupes transversales de cerveau moyen normalisé provenant de nos 12 sujets. La superposition des signaux  $\Delta rCBF$  et  $\Delta BOLD$  est représentée par la couleur orange et le signal  $\Delta BOLD$  seul apparaît en rouge et le signal  $\Delta rCBF$  seul en vert. Les numéros en haut à gauche de chaque image se réfèrent à la coordonnée z du référentiel de Talairach. Carte présentée à un seuil  $p_{corr} < 0,05$  (FWER à l'échelle du cluster). Une augmentation commune du rCBF en  $\Delta rCBF$  et en  $\Delta BOLD$  est observée au niveau des régions qui composent habituellement l'OCN, mais aussi au niveau de la jonction occipito-temporale (A) et des régions occipitales externes (B). Le signal  $\Delta rCBF$  est aussi visible au niveau du cervelet (C). Le signal  $\Delta BOLD$  présente cependant une augmentation de rCBF beaucoup plus globale, étendue à la quasi totalité du cerveau.

sensible à l'effet de seuil : la variation de signal étant extrêmement faible (de l'ordre de 0,05% à 0,3%) (Alsop et al., 2014; Chuang et al., 2008), aucune différence statistique n'a été retrouvée entre l'état ON et OFF de certaines régions à l'extérieur du DMNp. Le signal observé aux abords des régions composant le DMNp ne serait donc pas dû à une activation de nature différente de celle observée pour l'activation au sein des régions composant le DMNp, mais traduirait l'activité d'autres réseaux, retrouvés fréquemment co-activés chez la plupart de nos sujets. En revanche, ceci ne signifie pas que les régions non significatives en  $\Delta rCBF$  n'ont pas été activées lors d'une ou plusieurs sessions. Les mêmes interprétations pourraient être adoptées pour l'OCN.

- *Mise en regard des mesures de  $\Delta rCBF$  et de  $\Delta BOLD$  en faveur d'une activité :*

Nos résultats ont révélé que les régions significativement activées en  $\Delta BOLD$  comprenaient - entre autres - les régions classiquement décrites dans la littérature comme appartenant d'une part au DMNp, et d'autre part à l'OCN (Damoiseaux et al., 2006; Greicius et al., 2004; Kalcher et al., 2012; Raichle et al., 2001). Le résultat principal de cette étude a mis en évidence l'existence d'une congruence spatiale entre le signal  $\Delta rCBF$  et le signal  $\Delta BOLD$ , à savoir que le signal  $\Delta rCBF$  à l'intérieur de chacun des réseaux étudiés se superposait au signal  $\Delta BOLD$  mesuré à l'intérieur de ceux-ci. D'autre part, nous avons mis en évidence l'existence d'une corrélation d'intensité linéaire positive entre le signal  $\Delta BOLD$  et le signal  $\Delta rCBF$  à l'intérieur de chacun des réseaux. Ce résultat nous apporte un argument supplémentaire en faveur du fait que le signal  $\Delta BOLD$  évolue bien en parallèle de la  $\Delta rCBF$ .

Différentes études sur la connectivité fonctionnelle de repos ont déjà mis en évidence l'existence de ressemblances entre les signaux ASL et BOLD en superposant des analyses de rCBF et des analyses BOLD, mais ces acquisitions ont été réalisées de manière indépendante (Chuang et al., 2008; Jann et al., 2013; Liang et al., 2012; Zou et al., 2009). En revanche, une seule étude a, à notre connaissance, mesuré simultanément le signal ASL et le signal BOLD, ceci grâce à l'utilisation de la technique ASL pseudo-continue en double écho (Tak et al., 2015). Cette équipe a ainsi mis en évidence l'existence d'une corrélation d'intensité significative entre le signal BOLD et le signal rCBF mesurés dans les régions composant certains RSN, dont le DMNp.

Il est aujourd'hui établi que la mesure du rCBF apparaît comme étant la mesure la plus proche d'une activité neuronale sous-jacente à une demande cognitive (Leniger-Follert and Hossmann, 1977). De ce fait, la mesure de l'augmentation de rCBF permet de distinguer les régions activées de celles qui ne le sont pas. Nos résultats mettant en évidence que le signal  $\Delta BOLD$  suivait le signal  $\Delta rCBF$ , ceci nous permet ainsi d'apporter un argument supplémentaire en faveur du fait que les RSN présenteraient bien un haut niveau d'activité métabolique au repos.

Alors qu'il était jusqu'ici impossible d'évaluer le degré d'activation d'un réseau, nous sommes aujourd'hui en mesure de le quantifier de manière absolue à travers la mesure du rCBF, ouvrant ainsi la porte aux comparaisons de populations.

- *Mesure du signal  $\Delta BOLD$  réparti sur la quasi totalité du cerveau :*

La surprise a été de constater que le signal  $\Delta BOLD_{DMNp}$  et le signal  $\Delta BOLD_{OCN}$  s'étendaient bien au delà des RSN étudiés avec un niveau d'activation hautement significatif. À l'exception du cortex



fronto-polaire, du cortex orbito-frontal basal et des régions inféro-temporales, l'ensemble du cerveau a été retrouvé activé. Comme il s'agit de trois régions connues pour être sensibles aux artefacts de susceptibilité magnétique, on peut supposer que leur absence dans nos analyses soit due à la perte de signal ou à l'augmentation du niveau de bruit dans ces régions. En effet, les artefacts de susceptibilité magnétique, causés par la distorsion du champ magnétique B0 à l'interface air - tissus, entraînent des repliements spatiaux à l'origine d'une absence de signal (Kastler et Vetter, 2011).

Le fait que la quasi totalité du cerveau se retrouve activée en  $\Delta$ BOLD pourrait aller dans le sens d'une activation globale, par bouffées, de tous les RSN. Il s'agirait de réseaux dynamiques pouvant se connecter les uns avec les autres, ce qui expliquerait l'activité globale de la  $\Delta$ BOLD<sub>DMN<sub>p</sub> et la  $\Delta$ BOLD<sub>OCN</sub>. Cette observation va dans le sens de ce qui a été démontré par Smith et collaborateurs en 2012 dans une étude dynamique des réseaux aux repos : certains RSN sont actifs ensemble au même moment, puis inactifs (Smith et al., 2012). Il semble que ces RSN soient indépendants les uns des autres : capables de participer ensemble, à un grand ensemble cohérent, mais aussi capables d'être actifs seuls.</sub>

Cette interprétation irait dans le sens de la corrélation positive qui a été mise en évidence entre le décours temporel du DMN<sub>p</sub> et le décours temporel de l'OCN. Cette observation traduirait le fait que le DMN<sub>p</sub> et l'OCN aient été retrouvés activés ensemble. Ceci nous apporte un argument supplémentaire en faveur d'une activation globale de tous les RSN, qui ne seraient donc pas actifs isolément.

- *Fluctuations du niveau de vigilance :*

Si les RSN sont effectivement activés ensemble par bouffées, nous pouvons nous demander quel est le rôle joué par ces réseaux dynamiques. Une première hypothèse pourrait être que ces activations/désactivations par bouffées des RSN représentent en fait le fonctionnement de base du cerveau. Or, différentes études ont déjà mis en évidence que le DMN s'active par intermittence pendant des périodes dites de « vagabondage mental », alors que le sujet réalise une tâche exécutive (Christoff et al., 2009; Weissman et al., 2006). De la même manière, les études utilisant le test de performance continue ont mis en évidence que plus cette tâche est exigeante, plus l'activité au niveau du DMN diminue (Mason et al., 2007). Ce test consiste à discriminer des cibles de distracteurs, permettant l'évaluation de l'orientation endogène de l'attention, et ainsi du niveau de vigilance, qui diminue entre le début et la fin du test. Il existe donc un lien entre le DMN et le niveau de vigilance (capacité du cerveau à se maintenir en état d'éveil). Ainsi, la seconde hypothèse qui peut être mise en avant, semblant être la plus plausible, est que les fluctuations du niveau de vigilance seraient directement liées aux fluctuations d'activités des RSN : ceux-ci ne sont pas engagés en permanence lorsqu'un sujet est au repos mais ils « s'engagent » et se « désengagent » selon le rythme basses fréquences typique des SAM. Ceci irait dans le sens de ce qui a été observé par Sourty et collaborateurs en 2015, à savoir que ce sont souvent les mêmes RSN qui sont activés ensemble par bouffées, pouvant ainsi être à l'origine d'une activité neuronale (Sourty et al., 2015).



- *Quelle place reste-t-il en faveur de l'hypothèse vasculaire des RSN ?*

Si cette recherche permet d'éliminer la possibilité que les SAM ne reflètent que des modifications du volume sanguin ou de la concentration en désoxyhémoglobine, nous n'avons pas pour autant totalement éliminé l'hypothèse vasculaire. En effet, si ce qui est observé en périphérie correspond à des modifications de diamètre vasculaire ou d'oxygénation sanguine, rien n'indique qu'elles ne s'accompagnent pas de modifications de rCBF. Néanmoins, ce point restera à démontrer pour relancer le débat.

## **V / Conclusion**

Nos résultats ont permis d'exclure le fait que le signal  $\Delta$ BOLD ne soit pas corrélé au signal  $\Delta$ rCBF. Le rCBF serait ainsi le facteur principal induisant les variations de signal  $\Delta$ BOLD. Il s'agit là d'un argument supplémentaire en faveur du fait que les RSN connectés soient effectivement activés. Ainsi les RSN pourraient être la marque de l'existence d'une activité de repos. De plus, ils seraient activés ensemble, par bouffées.

Cette étude ouvre de nouvelles perspectives en terme d'application de l'IRMf de repos. En effet, l'approche que nous avons utilisée ouvre la voie vers une quantification de l'activité des RSN. Il serait même possible d'estimer leur consommation en oxygène à partir du  $\Delta$ rCBF et du  $\Delta$ BOLD (Fukunaga et al., 2006). Ceci pourrait être utilisé pour l'étude de certaines pathologies comme la maladie d'Alzheimer, où le DMNp semble assez superposable avec le réseau riche en plaques amyloïdes, et pourrait ainsi servir, à terme, de biomarqueur pour ces pathologies (Buckner et al., 2005). Il en serait de même pour juger des effets de certains médicaments, comme le méthylphénidate. Plus fondamentalement, il serait aussi intéressant de mettre en parallèle le niveau d'activité et la dynamique des RSN avec ceux de l'expérience vécue d'un sujet au repos (phénoménologie). La dynamique des RSN est-elle spécifique à la situation de repos ? Un sujet peut-il faire varier lui-même cette activité de repos ? De nombreuses questions restent encore en suspens.





## Références bibliographiques :

- Aertsen AM, Gerstein GL, Habib MK, Palm G (1989) Dynamics of neuronal firing correlation : modulation of « effective connectivity ». *J Neurophysiol* 61:900-917.
- Allen EA, Erhardt EB, Wei Y, Eichele T, Calhoun VD (2012) Capturing inter-subject variability with group independent component analysis of fMRI data : a simulation study. *Neuroimage* 59:4141-4159.
- Alsop DC, Detre JA, Golay X, Günther M, Hendrikse J, Hernandez-Garcia L, Lu H, Macintosh BJ, Parkes LM, Smits M, van Osch MJ, Wang DJ, Wong EC, Zaharchuk G (2014) Recommended implementation of arterial spin-labeled perfusion MRI for clinical applications: A consensus of the ISMRM perfusion study group and the European consortium for ASL in dementia. *Magn Reson Med* 73:102-116
- Beckmann CF, DeLuca M, Devlin JT, Smith SM (2005) Investigations into resting-state connectivity using independent component analysis. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 360:1001-1013.
- Birn RM, Murphy K, Bandettini PA (2008) The effect of respiration variations on independent component analysis results of resting state functional connectivity. *Hum Brain Mapp* 29:740-750.
- Biswal BB, Mennes M, Zuo XN, Gohel S, Kelly C, Smith SM, Beckmann CF, Adelstein JS, Buckner RL, Colcombe S, Dogonowski AM, Ernst M, Fair D, Hampson M, Hoptman MJ, Hyde JS, Kiviniemi VJ, Kötter R, Li SJ, Lin C et al. (2010) Toward discovery science of human brain function. *Proc Natl Acad Sci USA* 107:4734-4739.
- Biswal BB, Van Kylen J, Hyde JS (1997) Simultaneous assessment of flow and BOLD signals in resting-state functional connectivity maps. *NMR Biomed* 10:165-170.
- Biswal B, Yetkin FZ, Haughton VM, Hyde JS (1995) Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI. *Magn Reson Med* 34:537-541.
- Broyd SJ, Demanuele C, Debener S, Helps SK, James C, Sonuga-Barke EJS (2008) Default-mode brain dysfunction in mental disorders : A systematic review. *J Neursci Biobehav Rev* 33:279-296.
- Buckner RL, Andrews-Hanna JR, Schacter DL (2008) The brain's default network : anatomy, function, and relevance to disease. *Ann N Y Acad Sci* 1124:1-38.
- Buckner RL, Snyder AZ, Shannon BJ, LaRossa G, Sachs R, Fotenos AF, Sheline YI, Klunk WE, Mathis CA, Morris JC, Mintun MA (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.
- Buxton RB, Uludag K, Dubowitz DJ, Liu TT (2004) Modeling the hemodynamic response to brain activation. *Neuroimage* 23:220-233.
- Calhoun VD, Adali T, Pearlson GD, Pekar JJ (2001) A method for making group inferences from functional MRI data using independent component analysis. *Hum Brain Mapp* 14:140-151.
- Chang C, Cunningham JP, Glover GH (2009) Influence of heart rate on the BOLD signal: the cardiac response function. *Neuroimage* 44:857-869.
- Christoff K, Gordon AM, Smallwood J, Smith R, Schooler JW (2009) Experience sampling during fMRI reveals default network and executive system contributions to mind wandering. *Proc Natl Acad Sci USA* 106:8719-8724.
- Chuang KH, van Gelderen P, Merkle H, Bodurka J, Ikonomidou VN, Koretsky AP, Duyn JH, Talagala SL (2008) Mapping resting-state functional connectivity using perfusion MRI. *Neuroimage* 40:1595-1605.
- Damoiseaux JS, Rombouts SARB, Barkhof F, Scheltens P, Stam CJ, Smith SM, Beckmann CF (2006) Consistent resting-state networks across healthy subjects. *Proc Natl Acad Sci USA* 103:13848-13853.
- De Luca M, Beckmann CF, De Stefano N, Matthews PM, Smith SM (2006) fMRI resting state networks define distinct modes of long-distance interactions in the human brain. *Neuroimage* 29:1359-1367.
- Detour J, Danion JM, Gounot D, Marrer, Foucher JR (2011) Prefrontal cortex recruitment during naturalistic remote memory : a factorial block-event fMRI study. *Brain Res* 1400:66-77.
- Foucher JR, Roquet D, Marrer C, Pham BT, Gounot D (2011) Correcting for the echo-time effect after measuring the cerebral blood flow by arterial spin labeling. *J Magn Reson Imaging* 34:785-790.
- Fukunaga M, Horovitz SG, van Gelderen P, de Zwart JA, Jansma JM, Ikonomidou VN, Chu R, Deckers RHR, Leopold DA, Duyn JH (2006) Large amplitude, spatially correlated fluctuations in BOLD fMRI signals during extended rest and early sleep stages. *J Magn Reson Imaging* 24:979-992.
- Greicius MD, Krasnow B, Reiss AL, Menon V (2003) Functional connectivity in the resting brain: A network analysis of the default mode hypothesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 100:253-258.
- Greicius MD, Srivastava G, Reiss AL, Menon V (2004) Default-mode network activity distinguishes Alzheimer's disease from healthy aging: evidence from functional MRI. *Proc Natl Acad Sci USA* 101:4637-4642.
- Gusnard DA, Akbudak E, Schulman GL, Raichle ME (2001) Medial prefrontal cortex and self-referential mental activity: relation to a default mode of brain function. *Proc Natl Acad Sci USA* 98:4259-4264.



- Jann K, Orosz A, Dierks T, Wang DJ, Wiest R, Federspiel A (2013) Quantification of network perfusion in ASL cerebral blood flow data with seed based and ICA approaches. *Brain Topogr* 26:569–580.
- Kalcher K, Huf W, Boubela RN, Filzmoser P, Pezawas L, Biswal B, Kasper S, Moser E, Windischberger C (2012) Fully exploratory network independent component analysis of the 1000 functional connectomes database. *Front Hum Neurosci* 6:301.
- Kastler B, Vetter D (2011) *Comprendre l'IRM: Manuel d'auto-apprentissage*. Issy-les-Moulineaux:Elsevier Masson.
- Leniger-Follert E, Hossmann KA (1977) Microflow and cortical oxygen pressure during and after prolonged cerebral ischemia. *Brain Res* 124:158-161.
- Liang XY, Tournier JD, Masterton R, Connelly A, Calamante F (2012) A k-space sharing 3D GRASE pseudocontinuous ASL method for whole-brain resting-state functional connectivity. *Int J Imaging Syst Technol* 22:37-43.
- Lowe MJ, Dzemidzic M, Lurito JT, Mathews VP, Phillips MD (2000) Correlations in low-frequency BOLD fluctuations reflect cortico-cortical connections. *Neuroimage* 12:582-587.
- Mason MF, Norton MI, Van Horn JD, Wegner DM, Grafton ST, Macrae CN (2007) Wandering minds: The default network and stimulus-independent thought. *Science* 315:393-395.
- Matthews P, Jezzard P (2004) Functional magnetic resonance imaging. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 75:6-12.
- McKeown MJ, Jung TP, Makeig S, Brown G, Kindermann SS, Lee TW, Sejnowski TJ (1998) Spatially independent activity patterns in functional MRI data during the Stroop color-naming task. *Proc Natl Acad Sci USA* 95:803-810.
- Raichle ME, MacLeod AM, Snyder AZ, Powers WJ, Gusnard DA, Shulman GL (2001) A default mode of brain function. *Proc Natl Acad Sci USA* 98:676-682.
- Roquet DR, Pham BT, Foucher JR (2014) Manual selection of spontaneous activity maps derived from independent component analysis : Criteria and inter-rater reliability study. *J Neurosci Methods* 223:30-34.
- Roy CS, Sherrington CS (1890) On the regulation of the Blood-supply of the brain. *J Physiol* 11:85-158.
- Shmueli K, van Gelderen P, de Zwart JA, Horovitz SG, Fukunaga M, Jansma JM, Duyn JH (2007) Low-frequency fluctuations in the cardiac rate as a source of variance in the resting-state fMRI BOLD signal. *Neuroimage* 38:306–320.
- Singh KD, Fawcett IP (2008) Transient and linearly graded deactivation of the human default-mode network by a visual detection task. *Neuroimage* 41:100-112.
- Smith SM, Fox PT, Miller KL, Glahn DC, Fox PM, Mackay CE, Filippini N, Watkins KE, Toro R, Laird AR, Beckmann CF (2009) Correspondence of the brain's functional architecture during activation and rest. *Proc Natl Acad Sci USA* 106:13040-13045.
- Smith SM, Miller KL, Moeller S, Xu J, Auerbach EJ, Woolrich MW, Beckmann CF, Jenkinson M, Andersson J, Glasser MF, van Essen DC, Feinberg DA, Yacoub ES, Ugurbil K (2012) Temporally-independent functional modes of spontaneous brain activity. *Proc Natl Acad Sci USA* 109:3131-3136.
- Sourty M, Thoraval L, Armspach JP, Foucher J (2015) Des réseaux non-corrélés révélés par la connectivité fonctionnelle dynamique en IRM fonctionnelle de repos. *Conférence SFRMBM*.
- Tak S, Polimeni JR, Wang DJJ, Yan L, Chen JJ (2015) Associations of Resting-State fMRI Functional Connectivity with Flow-BOLD Coupling and Regional Vasculature. *Brain Connect* 5:137-146.
- Tong Y, Hocke LM, Licata SC, Frederick B (2012) Low-frequency oscillations measured in the periphery with near-infrared spectroscopy are strongly correlated with blood oxygen level-dependent functional magnetic resonance imaging signals. *J Biomed Opt* 17:106004.
- Utevsky AV, Smith DV, Huettel SA (2014) Precuneus is a functional core of the default-mode-network. *J Neurosci* 34:932-940.
- van Buuren M, Gladwin TE, Zandbelt BB, van den Heuvel M, Ramsey NF, Kahn RS, Vink M (2009) Cardiorespiratory effects on default-mode network activity as measured with fMRI. *Hum Brain Mapp* 30:3031–3042.
- van den Heuvel MP, Hulshoff Pol HE (2010) Exploring the brain network : a review on resting-state fMRI functional connectivity. *Eur Neuropsychopharmacol* 20:519-534.
- van de Ven VG, Formisano E, Prvulovic D, Roeder CH, Linden DE (2004) Functional connectivity as revealed by spatial independent component analysis of fMRI measurements during rest. *Hum Brain Mapp* 22:165-178.
- van Dijk KRA, Hedden T, Venkataraman A, Evans KC, Lazar SW, Buckner RL (2010) Intrinsic functional connectivity as a tool for human connectomics: theory, properties, and optimization. *J Neurophysiol* 103:297–321.
- Weissman DH, Roberts KC, Visscher KM, Woldorff MG (2006) The neural bases of momentary lapses in attention. *Nat Neurosci* 9:971-978.
- Wong EC, Buxton RB, Frank LR (1998) Quantitative imaging of perfusion using a single subtraction (QUIPSS and QUIPSS II). *Magn Reson Med* 39:702-708.
- Zou Q, Wu CW, Stein EA, Zang Y, Yang Y (2009) Static and dynamic characteristics of cerebral blood flow during the resting state. *Neuroimage* 48:515–524.









**Candidate** : Laure Bodet

**Spécialité de Master** : Neurosciences cognitives

**Laboratoire d'accueil** : Laboratoire des sciences de l'ingénieur, de l'informatique et de l'imagerie

**Équipe** : Imagerie Multimodale Intégrative en Santé

**Responsable du stage** : Docteur Jack Foucher

**Titre du rapport** : Les réseaux de repos sont-ils réellement activés ?

**Mots clés** : Réseaux de repos; Analyse en composantes indépendantes; ASL ; BOLD; IRMf

### **Résumé** :

Notre cerveau est constitué d'un ensemble de régions cérébrales distribuées spatialement et fonctionnellement connectées, permettant ainsi le partage d'informations entre elles. Chez un individu au repos, l'analyse en composantes indépendantes de série IRMf de repos met en évidence des réseaux biologiquement plausibles dénommés cartes de co-activations spontanées. Ces régions fonctionnellement connectées présentent une activité fonctionnelle basse fréquence co-variant temporellement de manière spontanée. Certaines cartes de co-activations spontanées sont partagées entre individus à l'état de repos : les réseaux de repos. Bien que classiquement interprétées comme étant le reflet d'une activité neuronale, il existe des arguments en faveur d'une interprétation purement vasculaire de ces fluctuations basses fréquences du diamètre des gros vaisseaux et/ou de la saturation en oxygène. Pour éliminer la possibilité qu'il ne s'agisse que d'un artefact lié aux variations de volume sanguin ou de saturation en oxygène, nous avons cherché à confirmer que l'augmentation d'activité dans ces réseaux s'accompagnait bien d'une augmentation de débit sanguin cérébral. Pour cela, nous avons choisi d'étudier deux réseaux de repos classiques : le réseau par défaut et le réseau occipital central.

Douze sujets ont été imagés à trois reprises en Imagerie par Résonance Magnétique fonctionnelle mêlant signal BOLD (Blood Oxygen Level Dependant) pour l'étude de la connectivité, et signal ASL (Arterial Spin Labeling) pour la mesure du débit sanguin cérébral. Pour les deux réseaux de repos, le signal ASL a été extrait lorsque le réseau était connecté (signal BOLD supérieur à la moyenne) et lorsqu'il ne l'était pas (signal BOLD inférieur à la moyenne). Nous avons testé si la différence de signal ASL traduite en débit sanguin était présente dans chacun des réseaux considérés, et si elle était congruente spatialement et corrélée en intensité avec le signal BOLD.

Les résultats ont montré qu'il y avait bien une augmentation significative de débit sanguin lorsque les réseaux étaient actifs en BOLD, que celle-ci était cohérente spatialement et significativement corrélée en intensité avec le signal BOLD. Sans totalement discréditer l'hypothèse vasculaire, cette étude en fixe les limites, et rend plus plausible encore l'interprétation neuro-cognitive de ces réseaux de repos.