Année 2020

ÉTUDE COMPARATIVE DES RÉSEAUX CÉRÉBRAUX EN IRM FONCTIONNELLE AU REPOS CHEZ L'HUMAIN, LE MICROCÈBE ET LA SOURIS

THÈSE

pour obtenir le diplôme d'État de

DOCTEUR VÉTÉRINAIRE

présentée et soutenue publiquement devant

la Faculté de Médecine de Créteil (UPEC)

le 15 décembre 2020

par

Alice Nathalie FERMIGIER

née le 4 octobre 1995 à Paris 14

sous la direction de

Fanny PILOT-STORCK

Président du jury :	**Mme Isabelle DURAND-ZALESKI**	Professeur à la Faculté de Médecine de CRÉTEIL
1er Assesseur :	**Mme Fanny STORCK**	Professeur à l'EnvA
2nd Assesseur :	**M. Stéphane BLOT**	Professeur à l'EnvA

École nationale vétérinaire d'Alfort
7, avenue du général de Gaulle
94 704 Maisons-Alfort Cedex
01 43 96 71 00
vet-alfort.fr

Octobre 2020

Liste des personnes intervenant dans l'enseignement

Directeur : Pr Christophe Degueurce
Directeur des formations : Pr Henry Chateau
Directrice de la scolarité et de la vie étudiante : Dr Catherine Colmin

Professeurs émérites : Pr Combrisson Hélène, Pr Enriquez Brigitte, Pr Panthier Jean-Jacques, Pr Bernard Paragon
Directeurs honoraires : MM. les Professeurs C. Pilet, B. Toma, A.-L. Parodi, R. Moraillon, J.-P. Cotard, J.-P. Mialot & M. Gogny

Département d'Elevage et de Pathologie des Équidés et des Carnivores (DEPEC)

Chef du département : Pr Grandjean Dominique - **Adjoint :** Pr Blot Stéphane

Discipline : anesthésie, réanimation, urgences, soins intensifs
- Pr Verwaerde Patrick*

Unité pédagogique de clinique équine
- Pr Audigié Fabrice
- Dr Bertoni Lélia, Maître de conférences
- Dr Bouvet Simon, Praticien hospitalier contractuel
- Dr Coudry Virginie, Praticienne hospitalier contractuelle
- Pr Denoix Jean-Marie
- Dr Giraudet Aude, Ingénieure de recherche - Praticienne hospitalier
- Dr Jacquet Sandrine, Ingénieure de recherche - Praticienne hospitalier
- Dr Mespoulhès-Rivière Céline, Ingénieure de recherche-Praticienne hospitalier*
- Dr Moiroud Claire, Praticienne hospitalier contractuelle
- Dr Tanquerel Ludovic, Chargé d'enseignement contractuel

Unité pédagogique de médecine et imagerie médicale
- Dr Benchekroun Ghita, Maître de conférences
- Pr Blot Stéphane*
- Dr Canonne-Guibert Morgane, Maître de conférences
- Dr Freiche-Legros Valérie, Praticienne hospitalier contractuelle
- Dr Maurey-Guénec Christelle, Maître de conférences

Unité pédagogique de médecine de l'élevage et du sport
- Dr Cabrera Gonzales Joaquin, Chargé d'enseignement contractuel
- Pr Fontbonne Alain
- Pr Grandjean Dominique*
- Dr Hoummady Sara, Chargée d'enseignement contractuelle
- Dr Maenhoudt Cindy, Praticienne hospitalier contractuelle
- Dr Nudelmann Nicolas, Maître de conférences
- Dr Ribeiro dos Santos Natalia, Praticienne hospitalier contractuelle

Unité pédagogique de pathologie chirurgicale
- Dr Decambron Adeline, Maître de conférences
- Pr Manassero Mathieu
- Pr Viateau-Duval Véronique*

Discipline : cardiologie
- Pr Chetboul Valérie
- Dr Saponaro Vittorio, Praticien hospitalier contractuel

Discipline : nouveaux animaux de compagnie
- Dr Pignon Charly, Ingénieur de recherche - Praticien hospitalier
- Dr Volait Laetitia, Praticienne hospitalier contractuelle

Discipline : ophtalmologie
- Dr Chahory Sabine, Maître de conférences

Département des Productions Animales et de Santé Publique (DPASP)

Chef du département : Pr Millemann Yves - **Adjoint :** Pr Dufour Barbara

Unité pédagogique d'hygiène, qualité et sécurité des aliments
- Dr Bolnot François, Maître de conférences*
- Pr Carlier Vincent
- Dr Gauthier Michel, Maître de conférences associé
- Dr Mtimet Narjes, Chargée d'enseignement contractuelle

Unité pédagogique de maladies réglementées, zoonoses et épidémiologie
- Dr Crozet Guillaume, Chargé d'enseignement contractuel
- Pr Dufour Barbara*
- Dr Guétin Poirier Valentine, Chargée d'enseignement contractuelle
- Pr Haddad/Hoang-Xuan Nadia
- Dr Rivière Julie, Maître de conférences

Unité pédagogique de pathologie des animaux de production
- Pr Adjou Karim
- Dr Belbis Guillaume, Maître de conférences*
- Dr Delsart Maxime, Maître de conférences associé
- Pr Millemann Yves
- Dr Plassard Vincent, Praticien hospitalier contractuel
- Dr Ravary-Plumioën Bérangère, Maître de conférences

Unité pédagogique de reproduction animale
- Dr Constant Fabienne, Maître de conférences*
- Dr Denis Marine, Chargée d'enseignement contractuelle
- Dr Desbois Christophe, Maître de conférences (rattaché au DEPEC)
- Dr Mauffré Vincent, Maître de conférences

Unité pédagogique de zootechnie, économie rurale
- Dr Arné Pascal, Maître de conférences
- Dr Barassin Isabelle, Maître de conférences
- Pr Bossé Philippe
- Dr De Paula Reis Alline, Maître de conférences*
- Pr Grimard-Ballif Bénédicte
- Pr Ponter Andrew

Rattachée DPASP
- Dr Wolgust Valérie, Praticienne hospitalier contractuelle

Département des Sciences Biologiques et Pharmaceutiques (DSBP)

Chef du département : Pr Desquilbet Loïc - **Adjoint :** Pr Pilot-Storck Fanny

Unité pédagogique d'anatomie des animaux domestiques
- Pr Chateau Henry
- Pr Crevier-Denoix Nathalie
- Pr Robert Céline*

Unité pédagogique de bactériologie, immunologie, virologie
- Pr Boulouis Henri-Jean
- Pr Eloit Marc
- Dr Lagrée Anne-Claire, Maître de conférences
- Pr Le Poder Sophie
- Dr Le Roux Delphine, Maître de conférences*

Unité pédagogique de biochimie, biologie clinique
- Pr Bellier Sylvain*
- Dr Deshuillers Pierre, Maître de conférences

Unité pédagogique d'histologie, anatomie pathologique
- Dr Cordonnier-Lefort Nathalie, Maître de conférences
- Pr Fontaine Jean-Jacques
- Dr Jouvion Grégory, Chargé d'enseignement contractuel
- Dr Reyes-Gomez Edouard, Maître de conférences*

Unité pédagogique de management, communication, outils scientifiques
- Mme Conan Muriel, Professeur certifié (Anglais)
- Pr Desquilbet Loïc, (Biostatistique, Epidémiologie)
- Dr Legrand Chantal, Maître de conférences associée
- Dr Marignac Geneviève, Maître de conférences*
- Dr Rose Hélène, Maître de conférences associée

Unité de parasitologie, mycologie
- Dr Blaga Radu, Maître de conférences (rattaché au DPASP)
- Dr Cochet-Faivre Noëlle, Praticienne hospitalier contractuelle (rattachée DEPEC)
- Pr Guillot Jacques
- Dr Polack Bruno, Maître de conférences*
- Dr Risco-Castillo Veronica, Maître de conférences

Unité pédagogique de pharmacie et toxicologie
- Dr Kohlhauer Matthias, Maître de conférences
- Dr Perrot Sébastien, Maître de conférences*
- Pr Tissier Renaud

Unité pédagogique de physiologie, éthologie, génétique
- Dr Chevallier Lucie, Maître de conférences (Génétique)
- Dr Crépeaux Guillemette, Maître de conférences (Physiologie, Pharmacologie)
- Pr Gilbert Caroline (Ethologie)
- Pr Pilot-Storck Fanny (Physiologie, Pharmacologie)
- Pr Tiret Laurent (Physiologie, Pharmacologie)*
- Dr Titeux Emmanuelle (Ethologie), Praticienne hospitalier contractuelle

Rattachée DSBP
- Mme Dalaine Stéphanie, Professeur agrégée (Sciences de la Vie et de la Terre)

* responsable d'unité pédagogique

Remerciements

Au Président du Jury de cette thèse, Professeur à la Faculté de Médecine de Créteil,
Pour avoir accepté de présider ce jury.
Hommage respectueux.

A Mme Fanny Pilot-Storck, Professeur à l'EnvA,
Pour avoir accepté de diriger ce travail, pour votre gentillesse et votre aide si précieuse au long de mon parcours vers la recherche en neurosciences.
Hommage respectueux et remerciements les plus sincères.

A M. Stéphane Blot, Professeur à l'EnvA,
Pour avoir accepté d'être mon assesseur, pour votre relecture attentive et l'intérêt que vous avez porté à mon travail.
Très sincères remerciements.

A M. Marc Dhenain,
Pour m'avoir encadrée tout au long de ce travail.
Sincères remerciements.

A M. Clément Garin,
Pour m'avoir formée, guidée et soutenue dans la prise en main de ce projet et pour m'avoir permis de poursuivre son travail.
Sincères remerciements.

A M. Nicolas Souedet,
Pour son aide précieuse dans la prise en main des outils informatiques.
Sincères remerciements.

A Marina Celestine, Suzanne Lam, Sebastien Piluso et Huaqian Wu,
Pour m'avoir si bien intégrée à l'équipe, m'avoir fait découvrir leur travail et avoir été un soutien sans faille pendant ces mois de stage.
Chaleureux remerciements.

A ma famille,
Pour m'avoir transmis votre passion scientifique et m'avoir donné toutes les clés pour réussir mes études. Merci pour votre confiance et vos encouragements.

A mes amis de l'École Vétérinaire,
Pour les quatre années merveilleuses que j'ai passé avec vous. Merci pour tout ce que vous m'avez appris et pour les souvenirs inoubliables que j'emporte avec moi

Table des matières

Liste des figures **3**
Liste des tableaux **5**
Liste des abréviations **7**
Introduction **9**
Première partie : étude bibliographique **11**
1. L'IRM fonctionnelle au repos 11
A. Histoire et principe de l'IRM fonctionnelle *11*
a. Histoire de l'IRM 11
b. Principe de l'IRM fonctionnelle 12
B. Le cerveau en activité et le cerveau au repos *13*
a. Imager le cerveau en activité : « block task paradigms » 13
b. Imager le cerveau au repos : IRM fonctionnelle en « resting state » 14
2. Réseaux cérébraux au repos chez l'humain 15
A. Du signal aux réseaux cérébraux : méthodes d'analyse *15*
a. Analyse de corrélation basée sur une région d'intérêt 15
b. Méthodes de séparation aveugle de sources 18
B. Réseaux cérébraux mis en évidence chez l'humain *21*
C. Neurophysiologie, développement et rôle des réseaux cérébraux *25*
a. Fondements neurophysiologiques 25
b. Développement et rôle des réseaux cérébraux 26
D. Perspectives d'application clinique *26*
3. Les réseaux cérébraux dans les études interspécifiques 27
A. Défis soulevés par les études interspécifiques en IRM fonctionnelle. *27*
B. Réseaux cérébraux mis en évidence chez les modèles animaux *29*
a. Chez le macaque 29
b. Chez le ouistiti 32
c. Chez la souris 32
Deuxième partie : étude expérimentale **35**
1. Introduction 35
2. Matériel et méthodes 35
A. Contribution de l'équipe d'accueil *35*
B. Données d'IRM fonctionnelle *36*
a. Souris 36
b. Microcèbe 36
c. Humain 36
C. Prétraitement des données d'IRM *37*
a. Microcèbe et souris 37

b. Humain 38
D. Extraction des cartes de connectivité fonctionnelle 38
a. Choix du « Dictionary Learning » 38
b. Extraction hiérarchisée des réseaux cérébraux 38
3. Résultats 41
A. Réseaux homologues 45
a. Réseaux visuels 45
b. Réseaux auditifs 46
c. Réseaux somatomoteurs et somatosensoriels 46
d. Réseaux limbiques 48
e. Réseau du mode par défaut 48
f. Réseau du contrôle exécutif et réseau fronto-pariétal 49
B. Réseaux spécifiques à certaines espèces 50
a. Réseaux cognitifs supérieurs spécifiques au cerveau humain 50
b. Réseaux sous-corticaux spécifiques au microcèbe 50
4. Discussion 51
A. Réseaux homologues et signification fonctionnelle 51
a. Réseaux visuel et auditif : connectivité plus étendue chez les primates 51
b. Réseau limbique : connectivité plus étendue chez les primates 52
c. Organisation du réseau somatomoteur : primates et souris 53
d. Aires impliquées dans le réseau du mode par défaut 53
e. Réseau du contrôle exécutif chez l'humain et réseau fronto-pariétal chez le microcèbe 54
B. Réseaux spécifiques à certaines espèces et signification fonctionnelle 54
a. Réseaux cognitifs supérieurs chez l'humain 54
b. Réseaux sous-corticaux chez le microcèbe 55
C. Limites et perspectives 55
a. Comparabilité des résultats 55
b. Méthode d'extraction des réseaux 56
Conclusion 57
Liste des références bibliographiques 59
Annexes 69

Liste des figures

Figure 1 : Conséquence d'une activation cérébrale sur la composition du flux sanguin. 12

Figure 2 : Étude d'IRM fonctionnelle en *block task* et oscillations du signal 13

Figure 3 : Carte d'activation du cortex somatomoteur et carte de corrélation du signal intrinsèque. 14

Figure 4 : Détection de corrélations et anti-corrélations par *seed-based analysis*. 16

Figure 5 : Réseaux humains mis en évidence par *seed-based analysis*. 17

Figure 6 : Cartes statistiques obtenues par *independent component analysis* à d = 20. 19

Figure 7 : Cartes statistiques obtenues par *independent component analysis* à d = 70. 20

Figure 8 : Réseaux et sous-réseaux obtenus par *independent component analysis*. 21

Figure 9 : Réseaux humains mis en évidence par *independent component analysis.* 22

Figure 10 : Relation entre réseau du mode par défaut et maladie d'Alzheimer. 27

Figure 11 : Stratégie de déformation corticale pour définir des réseaux homologues entre l'humain et le macaque. 28

Figure 12 : Le *default-mode network* chez le macaque à travers la littérature. 30

Figure 13 : Réseaux homologues chez le ouistiti, le macaque et l'humain. 31

Figure 14 : Réseaux extraits par *independent component analysis* chez la souris. 33

Figure 15 : Réseaux extraits par *independent component analysis* chez la souris. 33

Figure 16 : Méthode d'extraction des réseaux par *dictionary learning* chez l'humain. 40

Figure 17 : Arbre des réseaux et sous-réseaux extraits chez l'humain. 41

Figure 18 : Arbre des réseaux et sous-réseaux extraits chez le microcèbe. 43

Figure 19 : Arbre des réseaux et sous-réseaux extraits chez la souris. 44

Figure 20 : Réseaux visuels. 46

Figure 21 : Réseaux auditifs. 46

Figure 22 : Réseaux somatomoteurs et somatosensoriels. 47

Figure 23 : Réseaux limbiques. 48

Figure 24 : Réseau du mode par défaut. 49

Figure 25 : Réseau du contrôle exécutif et réseau fronto-pariétal. 49

Figure 26 : Réseaux cognitifs spécifiques à l'humain. 50

Figure 27 : Réseaux sous-corticaux spécifiques au microcèbe. 51

Liste des tableaux

Tableau 1 : Réseaux mis en évidence par *independent component analysis* et études de référence. 23

Tableau 2 : Composition anatomique des réseaux et sous-réseaux humains. 42

Tableau 3 : Composition anatomique des réseaux et sous-réseaux de microcèbe. 43

Tableau 4 : Composition anatomique des réseaux et sous-réseaux souris. 44

Liste des abréviations

BOLD	*Blood Oxygen Level Dependent*
DL	*Dictionary Learning*
DMN	*Default-Mode Network* ou réseau du mode par défaut
ICA	Analyse en Composantes Indépendantes
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
IRMf	Imagerie par Résonance Magnétique fonctionnelle
MNI	Montreal Neurological Institute
rsfMRI	*resting state functional MRI* ou IRM fonctionnelle au repos
ROI	*Region Of Interest* ou région d'intérêt
RSN	*Resting State Network* ou réseau au repos
SAS	Séparation Aveugle de Sources
SBA	*Seed-Based Analysis*

Introduction

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) fonctionnelle dépendante du niveau d'oxygène sanguin peut détecter une activation cérébrale en mesurant le changement de flux sanguin engendré (Glover, 2011). Après ses premières applications en 1992 (Kwong *et al.*, 1992 ; Bandettini *et al.*, 1992 ; Ogawa *et al.*, 1992), l'IRM fonctionnelle (IRMf) fut pendant un temps utilisée exclusivement dans des protocoles basés sur des tâches, permettant ainsi d'étudier les substrats anatomiques de la fonction cérébrale.

Bharat Biswal et ses collaborateurs changèrent ce paradigme en montrant que, lorsque le sujet n'effectuait aucune tâche précise, le cerveau arborait une activité intrinsèque à basse fréquence (< 0,1 Hz) synchronisée dans des aires fonctionnellement connectées (Biswal *et al.*, 1995). Depuis, l'utilisation de l'IRM fonctionnelle au repos (ou *resting state fMRI*, rsfMRI) permit la définition de plusieurs réseaux (ou *resting state networks*, RSNs), composés de ces aires synchronisées au repos. L'activité de ces RSNs est responsable de la majeure partie de la consommation énergétique du cerveau (Raichle, 2006), est présente pendant le sommeil (Picchioni *et al.*, 2013) et sous anesthésie (Vincent *et al.*, 2007) et semblerait refléter à la fois la connectivité anatomique et un historique des co-activations prolongées entre aires cérébrales (Barttfeld *et al.*, 2015).

Reflétant l'organisation de l'activité intrinsèque du cerveau et pouvant être étudiés de manière non invasive, la connectivité fonctionnelle et les RSNs sont des outils prometteurs afin d'étudier la fonction cérébrale saine et pathologique (Fox, 2010 ; Zhang et Raichle, 2010).

Néanmoins, la définition de RSNs cohérents entre les études et de RSNs homologues entre les espèces est très ardue, et de nombreuses divergences peuvent être observées dans la littérature. Afin d'utiliser les RSNs pour étudier la physiopathologie de certaines maladies cérébrales dans des modèles animaux, un cadre de comparaison rigoureux est nécessaire.

Le but de cette étude était d'abord de comparer les RSNs de l'humain, du microcèbe et de la souris et d'établir des homologies afin d'élaborer un cadre d'étude des modèles souris et microcèbe de la maladie d'Alzheimer. Le réseau du mode par défaut (ou *Default-Mode Network*, DMN) étant préférentiellement touché dans la maladie d'Alzheimer (Greicius *et al.*, 2004 ; Buckner, 2005 ; Seeley *et al.*, 2009), il nous était particulièrement important de définir ses limites spatiales chez le microcèbe et la souris.

Un deuxième objectif était d'étudier les divergences entre les RSNs de l'humain, du microcèbe et de la souris et de s'interroger sur les processus évolutifs ayant conduit aux différences interspécifiques observées.

Première partie : étude bibliographique

Utilisée comme outil diagnostique depuis les années 1980, l'IRM permet depuis 1992 d'étudier la fonction cérébrale. L'IRMf permit tout d'abord d'étudier les substrats anatomiques des fonctions cérébrales en détectant les changements de flux sanguin. La rsfMRI fut ensuite développée afin d'étudier l'activité cérébrale intrinsèque et donna lieu à la découverte de réseaux cérébraux au repos.

1. L'IRM fonctionnelle au repos

A. Histoire et principe de l'IRM fonctionnelle

a. Histoire de l'IRM

Les découvertes fondatrices dans le domaine de la résonance magnétique nucléaire de Isidor Rabi (Prix Nobel de Physique en 1944), Felix Bloch et Edward Purcell (tous deux Prix Nobel de Physique en 1956) posèrent les bases d'un riche développement qui conduisit, grâce à l'exploitation des propriétés électromagnétiques des protons[1], à l'imagerie des tissus avec un détail sans précédent (Rabi *et al.*, 1938 ; Bloch, 1946 ; Purcell *et al.*, 1946).

En effet, de 1950 à 1970, d'intenses recherches furent menées afin d'apprendre à manipuler et à enregistrer les signaux électromagnétiques émis par ces protons. Il fut déterminé à partir de 1960 que ce signal était variable en fonction de l'environnement du proton et en particulier qu'il permettait de différencier les tissus biologiques des tissus non-biologiques. Raymond Damadian, un biophysicien américain, fut le premier à appliquer cette technique afin de dissocier différents tissus animaux. Dans les années 1970, il réussit ainsi à différencier un tissu tumoral du tissu sain chez le rat puis chez l'humain (Damadian, 1971).

L'avancée qui permettrait à la résonance magnétique de connaître sa renommée, c'est-à-dire comment celle-ci peut être utilisée afin de former des images, faisait alors encore défaut. Ce sont le chimiste américain Paul Lauterbur et le physicien anglais Peter Mansfield, qui, en exploitant les travaux mathématiques de Joseph Fourier, permirent le développement de l'IRM telle que nous la connaissons. Cette découverte leur valu à tous deux le Prix Nobel de Médecine en 2003.

La première image d'IRM, celle de tubes à essais, fut ainsi créée par Paul Lauterbur en 1973 (Lauterbur, 1973). Peter Mansfield produisit lui en 1976 la première image d'un doigt humain (Mansfield et Maudsley, 1977). Enfin, Raymond Damadian construit la première machine d'IRM pour corps humain entier et publia la première image de thorax humain en 1977 (Damadian *et al.*, 1977). A partir de 1980, les premières machines commerciales

[1] Ce sont plus précisément les protons des noyaux d'hydrogène des molécules d'eau des tissus qui sont exploités. Pour plus de détails sur les bases physiques de l'IRM voir (Pooley, 2005).

commencèrent à voir le jour et l'IRM est depuis lors utilisé à des fins diagnostiques de manière routinière (Huettel *et al.*, 2014).

Mais l'évolution de l'IRM ne s'arrêta pas là, et elle permit rapidement l'investigation non seulement de la structure, mais également de la fonction cérébrale.

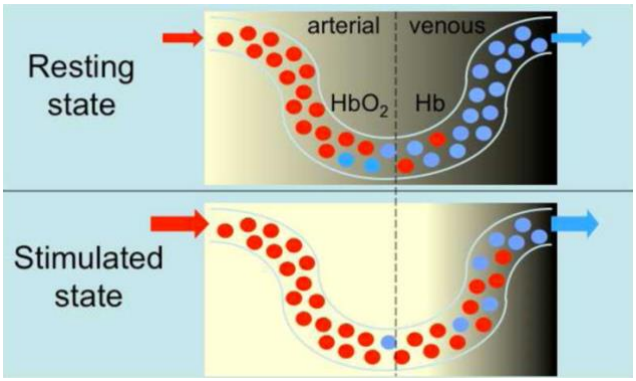
b. Principe de l'IRM fonctionnelle

L'activation d'une aire cérébrale provoque une augmentation locale de la consommation d'oxygène. Cette surconsommation est vite accompagnée par une vasodilatation locale, permettant un apport augmenté en oxyhémoglobine. Une stimulation cérébrale va donc résulter en une augmentation du rapport oxyhémoglobine / désoxyhémoglobine dans le sang (Buxton *et al.*, 1998). C'est la détection de ce changement de flux sanguin qui va permettre à l'IRMf d'imager la fonction cérébrale (Fig.1).

En effet, la désoxyhémoglobine possède des propriétés paramagnétiques qui vont perturber le champ électromagnétique local et diminuer le signal émis par les tissus (Glover, 2011). Lors de l'activation d'une zone cérébrale, la diminution de la quantité de désoxyhémoglobine dans le sang provoque donc une augmentation du signal qui pourra être interprétée comme l'activation de cette zone (Glover, 2011). Cette technique d'imagerie de la fonction cérébrale fut intitulée IRMf dépendante du niveau d'oxygénation du sang (*Blood Oxygen Level Dependent* ou BOLD).

Figure 1 : Conséquence d'une activation cérébrale sur la composition du flux sanguin.

Tissu cérébral contenant un capillaire sanguin au repos (haut) et après activation (bas). Les cercles rouges et bleus représentent respectivement les hématies contenant de l'oxyhémoglobine (HbO2) ou de la désoxyhémoglobine (Hb). Le signal IRM (indiqué par la couleur du fond) est diminué autour de la portion veineuse du capillaire à cause des propriétés paramagnétiques de l'Hb. Lorsque l'aire est stimulée, l'augmentation du flux sanguin entraîne une diminution de la concentration sanguine en Hb, et donc une augmentation du signal. D'après (Glover, 2011).



Cette technique est maintenant utilisée très régulièrement en recherche car elle est relativement rapide, non-invasive et ne nécessite pas d'injection de produit de contraste. Cependant son interprétation physiologique n'est pas chose aisée. En effet, étant basée sur des modifications hémodynamiques, elle possède une résolution temporelle d'environ 6 secondes alors que l'activité neuronale possède une échelle de quelques millisecondes

(Huettel *et al.*, 2014). De plus, les bases neurophysiologiques de ces changements hémodynamiques sont encore mal connues (Logothetis, 2008).

B. Le cerveau en activité et le cerveau au repos

a. Imager le cerveau en activité : « block task paradigms »

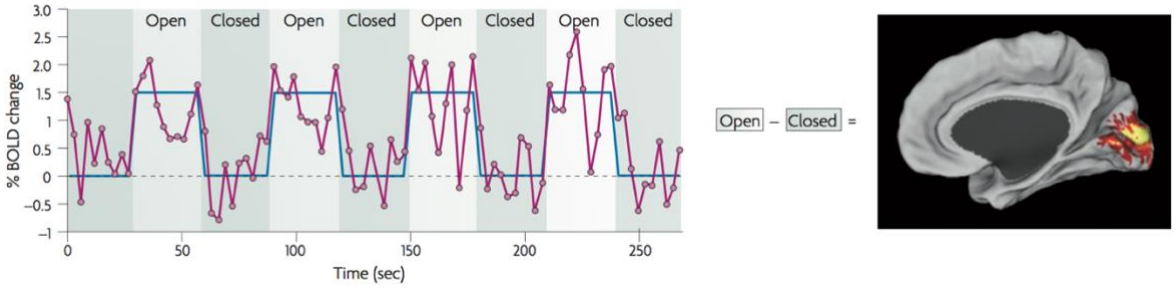
C'est en 1992 que l'IRMf BOLD fut utilisée pour la première fois. Plusieurs études se penchant sur les fondements de la fonction cérébrale furent publiées presque simultanément (Kwong *et al.*, 1992 ; Bandettini *et al.*, 1992 ; Ogawa *et al.*, 1992), et toutes utilisaient le même paradigme de tâche en bloc (ou *block task*) (Fig.2).

Ce paradigme consiste à corréler les changements du signal BOLD avec un train de stimulation en blocs. Le signal IRM est ainsi enregistré pendant une séquence où deux états alternent : un état « stimulé » (par exemple lorsque le sujet a les yeux ouverts) et un état contrôle (par exemple lorsque le sujet a les yeux fermés) (Fig.2).

La répétition de ces deux états permet de calculer une moyenne d'intensité du signal BOLD dans chacun d'eux, et ce pour chaque voxel[2] du cerveau. Cela permet d'isoler les aires du cerveau où une augmentation significative du signal est observée pendant l'état « stimulé » (Fig.2).

Figure 2 : Étude d'IRM fonctionnelle en *block task* et oscillations du signal.

Changement du signal IRM *Blood Oxygen Level Dependent* (BOLD) autour de sa valeur de référence (courbe magenta) pendant un paradigme en *block task* où le sujet devait ouvrir et fermer les yeux. La soustraction du signal BOLD moyenné pour les deux états (yeux ouverts – yeux fermés) permet de mettre en évidence une augmentation du signal BOLD dans le cortex visuel primaire (à droite) lorsque le sujet a les yeux ouverts. D'après (Fox et Raichle, 2007).



[2] Un voxel désigne un pixel en trois dimensions.

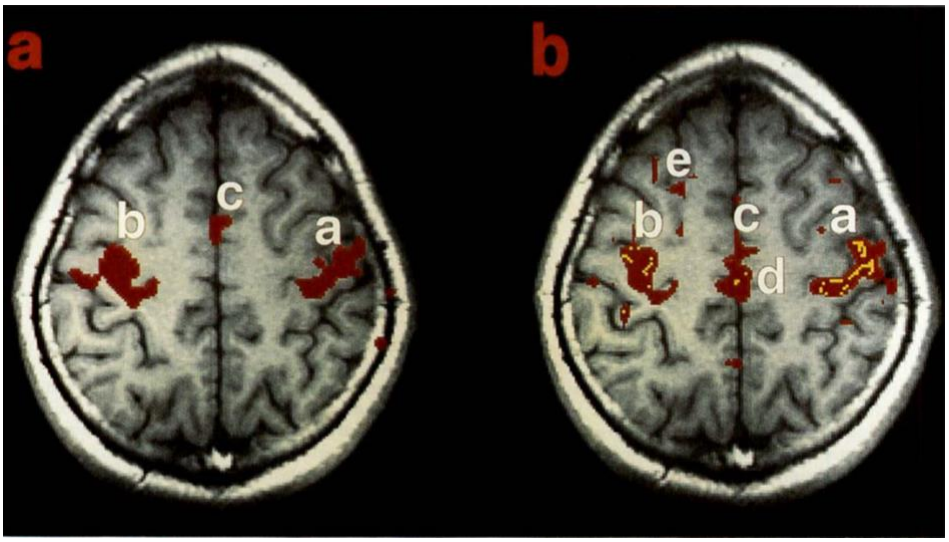
b. Imager le cerveau au repos : IRM fonctionnelle en « resting state »

C'est dans ces études corrélant stimulation et intensité du signal que l'IRMf était à ses débuts exclusivement utilisée.

Mais 1995 a vu se dérouler un changement de paradigme en IRMf. En effet, il était connu que le cerveau au repos présentait un signal oscillatoire intrinsèque (Fig.2), mais celui-ci était considéré comme un artefact dû à l'activité vasculaire ou respiratoire. Une découverte fondatrice de Bharat Biswal et de ses collaborateurs permit la reconsidération de cette activité intrinsèque et la naissance de la rsfMRI. En effet, en analysant les états contrôles dans un paradigme en *block task* où le sujet devait effectuer un mouvement bilatéral des doigts, ils réalisèrent que cette activité oscillatoire était naturellement synchrone dans les aires fonctionnellement connectées, et ce même à l'état de repos (Fig.3) (Biswal *et al.*, 1995).

Figure 3 : Carte d'activation du cortex somatomoteur et carte de corrélation du signal intrinsèque.

Cette figure présente (a) les zones cérébrales activées lors d'un mouvement bilatéral des doigts et (b) les aires cérébrales dont l'activité oscillatoire intrinsèque était synchrone avec celle du cortex moteur gauche. Les corrélations sont affichées en rouge et les anti-corrélations en jaune. a : cortex moteur droit, b : cortex moteur gauche, c : aire motrice supplémentaire, d : cortex moteur primaire médial, e : aire prémotrice. D'après (Biswal et al., 1995).



2. Réseaux cérébraux au repos chez l'humain

Rapidement cette connectivité fonctionnelle intrinsèque bénéficia d'un intérêt soutenu qui permit de mettre en évidence plus d'une dizaine de réseaux au repos (appelés *resting-state networks* ou RSNs) constitués d'aires cérébrales variées. Ils furent d'abord mis en évidence chez l'humain (voir I.2.B.) puis chez de multiples modèles mammifères (voir I.3.B.), et de manière toujours plus précise grâce à l'amélioration de l'équipement et au développement d'algorithmes de traitement d'images (voir I.2.A.).

Ces RSNs sont mis en évidence au repos mais leur composition anatomique semble avoir une cohérence fonctionnelle. Des fonctions spécifiques leur ont donc été attribuées à chaque RSN (Fig.6,9) mais cela veut uniquement dire que le RSN implique des régions responsables de cette fonction. L'attribution d'une région anatomique à une fonction spécifique se fait le plus souvent grâce à des études d'IRM fonctionnelle en *block task*.

Le fondement physiologique et le mécanisme d'action des RSNs sont eux toujours mal connus. On ne sait donc pas l'importance des RSNs dans leur tâche respective, mais bon nombre d'études mettent déjà en évidence leur potentiel en tant qu'outil de diagnostic et de recherche.

A. Du signal aux réseaux cérébraux : méthodes d'analyse

Plusieurs algorithmes de traitement d'images ont été développés afin de mettre en évidence ces RSNs. Les algorithmes présentés plus bas font partie des algorithmes les plus utilisés à l'heure actuelle, mais il en existe beaucoup d'autres (pour revues voir (Lee *et al.*, 2013 ; Khosla *et al.*, 2019)).

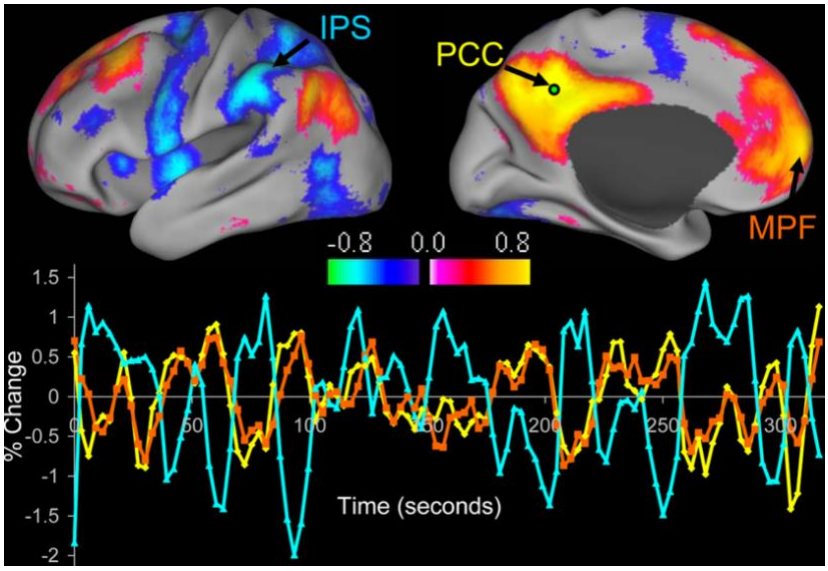
a. Analyse de corrélation basée sur une région d'intérêt

L'analyse de corrélation basée sur une région d'intérêt (ou *region of interest*, ROI, aussi appelé *seed*) fut la méthode utilisée par Bharat Biswal pour montrer la connectivité fonctionnelle du cortex somatomoteur au repos (Fig.3b) (Biswal *et al.*, 1995). Cette méthode est couramment désignée « seed-based analysis » (SBA).

Elle repose d'abord sur la sélection d'une petite ROI cérébrale, généralement pas plus grande qu'un voxel ou un groupe de voxels. Les fluctuations du signal BOLD vont être extraites de cette ROI, puis comparées aux fluctuations du signal BOLD des autres voxels du cerveau (Fig.4). Cela permettra de mettre en évidence les régions dont l'activité intrinsèque est synchrone avec celle de la ROI.

Figure 4 : Détection de corrélations et anti-corrélations par *seed-based analysis*.

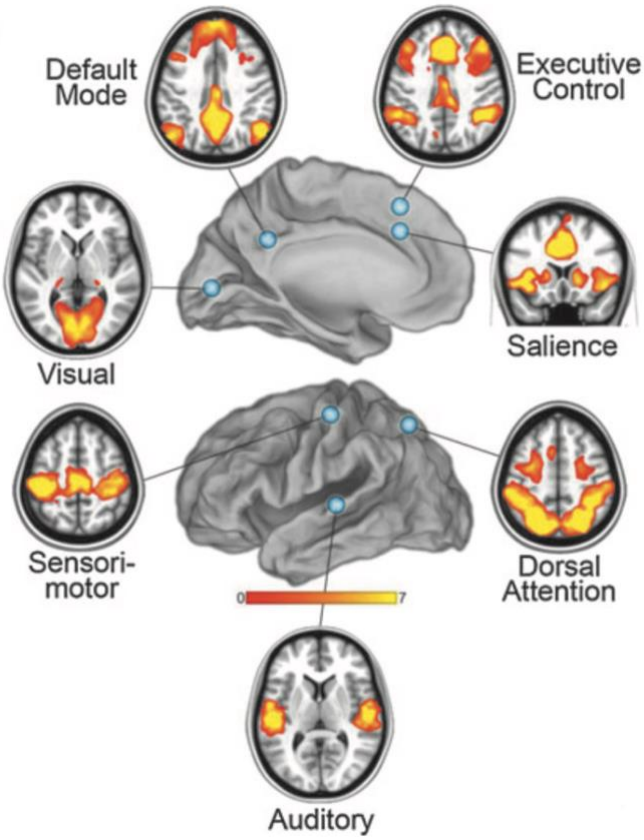
La *seed* ou (région d'intérêt, ROI) a été placée dans le cortex cingulaire postérieur (PCC) afin de mettre en évidence deux réseaux anti-corrélés, un t*ask-positive* et un *task-negative* (voir 2.B. Mode du réseau par défaut). Le coefficient de corrélation R entre le signal *Blood Oxygen Level Dependent* (BOLD) du PCC et celui de tous les autres voxels du cerveau a été calculé, et sa distribution spatiale indiquée sur la surface corticale. Un seuil fut défini à $|R| > 0{,}3$ afin de mettre en évidence les aires anti-corrélées ou corrélées avec le PCC. Le changement d'intensité du signal BOLD est tracé en fonction du temps pour le PCC (jaune), le cortex préfrontal médian (MPF ; orange) et le sulcus intra-pariétal (IPS ; bleu). D'après (Fox et al., 2005).



Cette méthode a permis la mise en évidence de nombreux RSNs (Fig.5) (Raichle, 2011), mais possède certaines limites. En effet, la ROI doit être petite et son signal BOLD représentatif du RSN de manière fiable. Sa sélection nécessite donc d'avoir une très bonne connaissance préalable de la connectivité fonctionnelle de la zone d'intérêt grâce à des études en « block task » (comme cela était le cas pour Bharat Biswal en 1995 (Fig.3)). Elle permet en outre de n'extraire qu'un seul RSN à la fois, et peut donc amener l'expérimentateur à omettre des RSNs importants. Par exemple, dans (Raichle, 2011) (Fig.5), seul un réseau visuel médian est mis en évidence alors que d'autres études suggèrent également l'existence d'un réseau visuel latéral (Fig.6,9).

Figure 5 : Réseaux humains mis en évidence par *seed-based analysis*.

Les régions d'intérêt (ROI) utilisées pour les analyses de corrélation sont indiquées par les points bleus sur la surface corticale. La force de corrélation relative est indiquée par un coefficient entre 0 et 7. D'après (Raichle, 2011).



b. Méthodes de séparation aveugle de sources

En IRMf au repos, seuls sont accessibles les signaux BOLD de chaque voxel du cerveau en fonction du temps. Chacun de ces signaux est influencé par plusieurs RSNs (que l'on appellera ici sources). Chacun de ces signaux peut donc être considéré comme une combinaison linéaire de plusieurs sources distinctes.

Les algorithmes de séparation aveugle de sources (SAS) ont été développés afin d'extraire dans ce type de contexte un nombre **d** donné de sources (Kachenoura *et al.*, 2007). Deux de ces algorithmes, l'analyse en composantes indépendantes (ou *independent component analysis*, ICA) et le *dictionary learning* (DL) sont utilisés à l'heure actuelle afin d'extraire des RSNs (Damoiseaux *et al.*, 2006 ; Varoquaux *et al.*, 2011 ; Ray *et al.*, 2013 ; Abraham *et al.*, 2014 ; Mensch *et al.*, 2016).

- L'ICA, l'algorithme le plus utilisé, extrait **d** sources de manière à maximiser leur indépendance statistique (Comon, 1992).
- Le DL, en revanche, extrait **d** sources de manière à maximiser leur sparsité[3]. Cela signifie qu'il consiste à générer une matrice (appelé un dictionnaire), de façon à ce que le signal IRMf puisse être écrit comme une combinaison linéaire du plus petit nombre possible de colonnes de cette matrice (Zhao *et al.*, 2014).

Ces algorithmes sont appliqués sur un ensemble de données, puis renvoient un ensemble de **d** cartes statistiques permettant de visualiser les RSNs extraits (Fig.6-7). Ces cartes indiquent de manière simplifiée la probabilité qu'un voxel fasse partie d'un réseau donné. Ils permettent de décrire l'activité intrinsèque cérébrale de manière exhaustive, et également de décrire l'organisation des RSNs en mettant en évidence des sous-réseaux (Fig.8).

Néanmoins, une des limites de ces algorithmes de SAS est qu'il faut que le nombre **d** de sources que l'expérimentateur souhaite extraire soit pertinent (Fig.6-8). C'est une limite que nous avons tenté de contourner lors de notre analyse (voir II.2.C).

[3] Le terme couramment utilisé en intelligence artificielle, *sparsity,* est informellement traduit en *sparsité* en français. *Parcimonie* (dans le sens scientifique et philosophique du terme, *i.e.* le principe consistant à n'utiliser qu'un minimum de causes élémentaires pour expliquer un phénomène) peut renvoyer plus correctement à la notion exprimée mais est peu utilisé en pratique.

Figure 6 : Cartes statistiques obtenues par *independent component analysis* à d = 20.

Cartes statistiques obtenues par *independent component analysis* (ICA) sur 8637 participants, pour d = 20. Trois coupes orthogonales aux points les plus représentatifs de chaque réseau sont présentées ici. D'après (Ray et al., 2013).

Une méta-analyse comparant la composition de ces *resting state networks* (RSNs) et des études en IRM fonctionnelle en *block-task* a permis une description fonctionnelle de ces RSNs (Laird et al., 2011). RSN1 : cortex olfactif primaire et limbique associatif (traitement intéroceptif) ; RSN2 : cortex cingulaire antérieur subgénual et cortex orbito-frontal (olfaction, goût et émotion) ; RSN3 : ganglions de la base et thalamus (fonctions intéroceptives (vessie, sexualité, faim et soif), récompense, anxiété) ; RSN4 : insula antérieure, cortex cingulaire antérieur (transition entre cognition et émotion / intéroception) ; RSN5 : mésencéphale ; RSN6 : gyri frontaux supérieurs et moyens (contrôle cognitif des mouvements et du timing visuomoteur) ; RSN7 : gyri frontal moyen et pariétal supérieur (traitement visuo-spatial) ; RSN8 : gyri précentral et postcentral ventraux, cervelet (mouvement et somesthésie des doigts et des mains) ; RSN9 : lobe pariétal supérieur (tâches motrices) ; RSN10 : gyri temporaux moyen et inférieur, jonction temporo-occipitale (tâches de reconnaissance visuelle complexes) ; RSN11 : cortex occipital latéral (stimuli visuels complexes (orthographe)) ; RSN12 : cortex occipital médian (stimuli visuels simples (lumière clignotante)) ; RSN13 : cortex cingulaire postérieur / précunéus, cortex préfrontal médial, cortex pariétal inférieur (tâches de cognition sociale) ; RSN14 : cervelet (mouvement et somesthésie) ; RSN15 : régions fronto-pariétales droites (raisonnement, attention, inhibition, mémoire) ; RSN16 : gyrus temporal supérieur (audition) ; RSN17 : gyri précentral et postcentral ventral, cervelet (mouvement et somesthésie de la bouche) ; RSN18 : régions fronto-pariétales gauches (dont les aires de Broca et de Wernicke) (tâches sémantiques, phonologiques et orthographiques) ; RSN19 et 20 : artefacts.

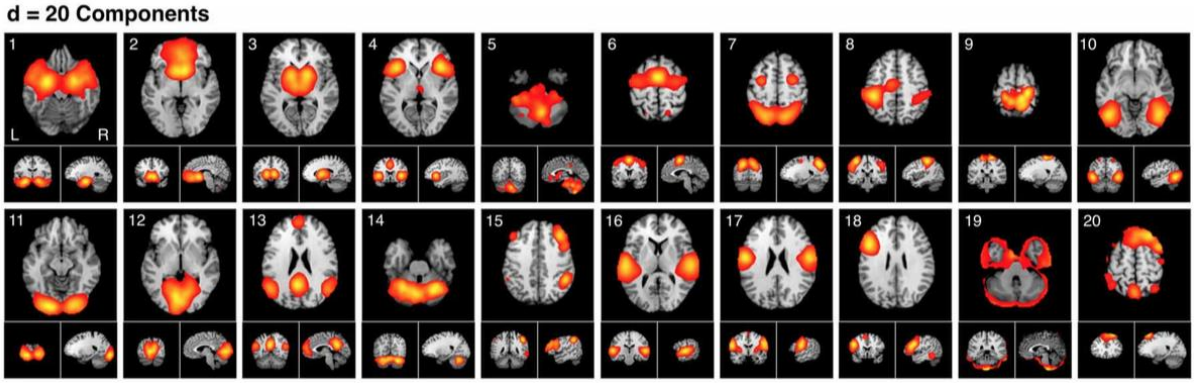


Figure 7 : Cartes statistiques obtenues par *independent component analysis* à d = 70.

Cartes statistiques obtenues par *independent component analysis* (ICA) sur 8637 participants, pour d = 70. On peut voir ici que certains *resting state networks* (RSNs) bien définis dans la littérature sont séparés en plusieurs réseaux distincts, ce qui rend leur lecture difficile. Cela permet cependant de décrire les données plus précisément et de mettre en évidence des sous-réseaux (Fig.8). Le réseau du mode par défaut (DMN), réseau unique à d = 20 (RSN13 dans la figure 5), est morcelé ici en quatre réseaux (29, 28, 38 et 62). D'après (Ray et al., 2013).

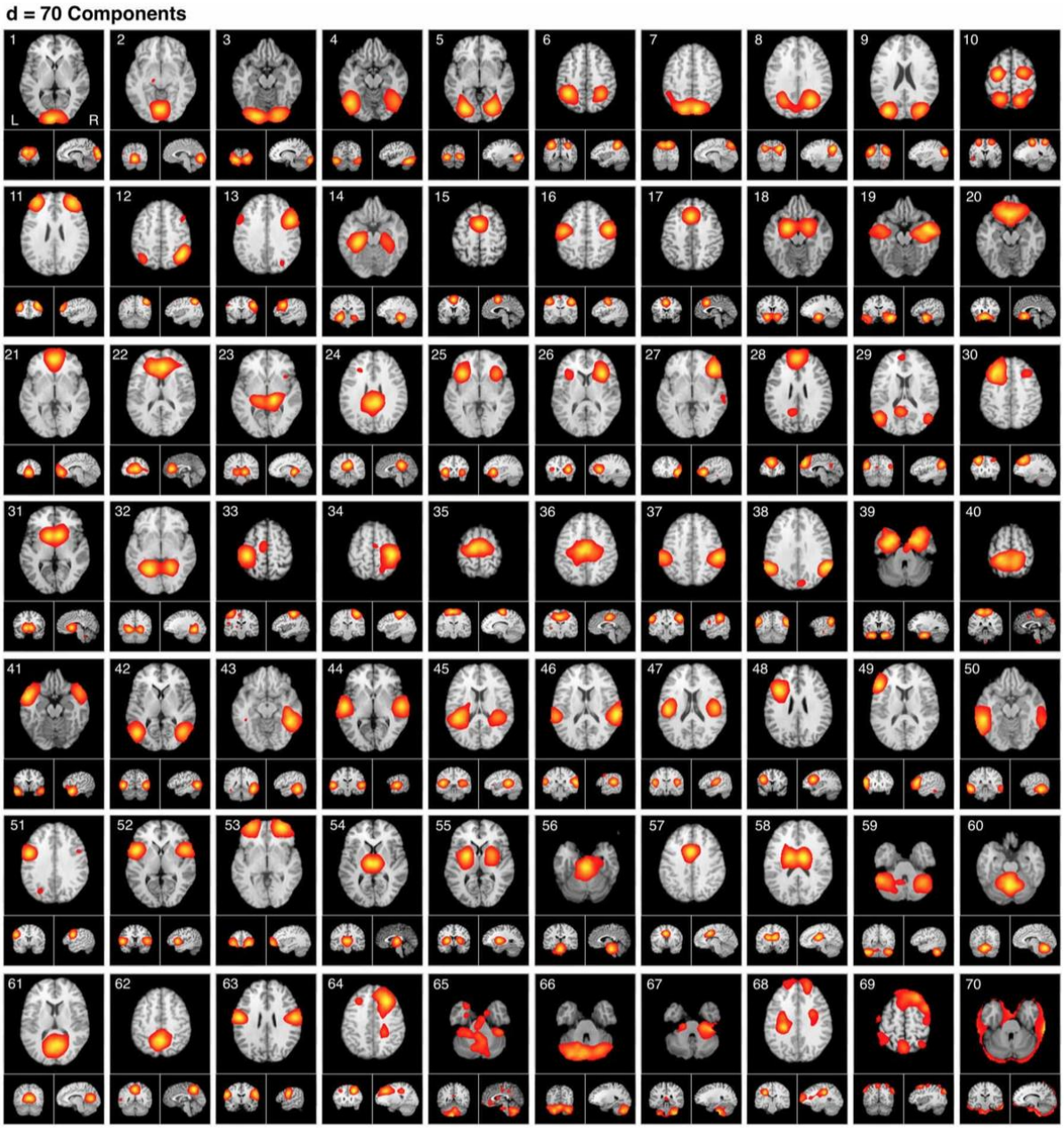
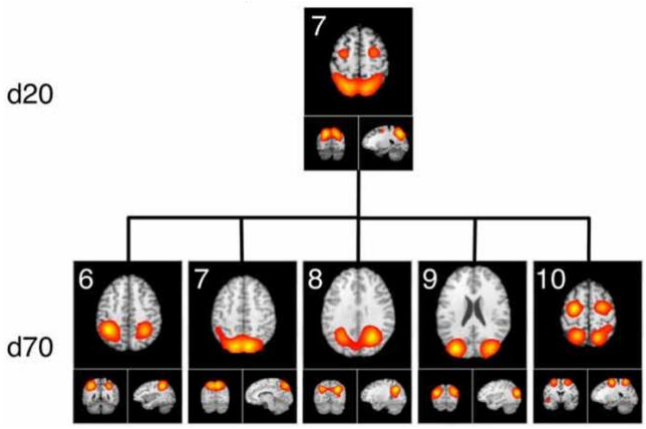


Figure 8 : Réseaux et sous-réseaux obtenus par *independent component analysis*.

Appliquer des algorithmes de séparation aveugle de sources (SAS) à différents d permet de mettre en évidence des sous-réseaux (voir II.2.C.b). Ici, les aires visuo-spatiales, regroupées en un seul réseau à d = 20, sont découpées en 5 réseaux différents à d = 70. D'après (Ray et al., 2013).



B. Réseaux cérébraux mis en évidence chez l'humain

Depuis la mise en évidence de la connectivité fonctionnelle au repos, de nombreux RSNs ont été décrits chez l'humain. Les aires cérébrales composant les RSNs ont pu être définies de manière assez précise, et la fonction de ces aires a pu être déterminée grâce à de l'IRMf en *block task* (voir I.1.B.a.). C'est au travers de méta-analyses liant ces deux techniques (IRMf au repos et en *block task*) qu'un nom et une fonction putative ont pu être attribués à chaque RSN (Fig.6,9) (Tab.1).

Les RSNs présentés ici sont ceux les plus décrits dans la littérature. À noter que ces RSNs sont souvent décrits de manière plus ou moins divergente entre les études, car l'analyse des images en rsfMRI est très subjective. Cela a été une source majeure de difficulté dans notre propre analyse.

- *Réseau du mode par défaut*

Le RSN le plus étudié est le DMN. Impliquant le cortex cingulaire postérieur, le cortex préfrontal médian et le cortex pariétal inférieur chez l'humain (Fig.6 : RSN13, Fig.9 : RSNh12), il fut décrit pour la première fois en 2001 par Marcus Raichle. Ce dernier nota que le métabolisme de ces aires augmentait lorsque le sujet était au repos et diminuait lorsque le sujet s'engageait dans une tâche (Raichle *et al.*, 2001), ce qui l'amena à penser que ce réseau était responsable de l'activité cognitive se déroulant lorsque le sujet n'est impliqué dans aucune tâche précise. Aussi appelé réseau *task-negative*, ce réseau semble être anti-corrélé avec un réseau *task-positive* s'activant au contraire lorsque le sujet s'engage dans une tâche (Fig.4). Ce RSN est impliqué dans l'état de *mind-wandering*, où le sujet pense aux autres, à soi, se rappelle le passé ou fait des plans pour l'avenir (Greicius *et al.*, 2003 ; Buckner *et al.*, 2008 ; Mittner *et al.*, 2016 ; Poerio *et al.*, 2017). Ce réseau serait également impliqué dans la créativité (Beaty *et al.*, 2014) et dans la récupération de la mémoire épisodique (Sestieri *et al.*, 2011).

Figure 9 : Réseaux humains mis en évidence par *independent component analysis*.

Independent component analysis réalisée sur des données d'IRM fonctionnelle provenant de 24 participants. Une méta-analyse comparant les résultats en rsfMRI et en *block task* a permis de nommer les *resting state networks* (RSNs) extraits (Tab.1). D'après (Mantini et al., 2013).

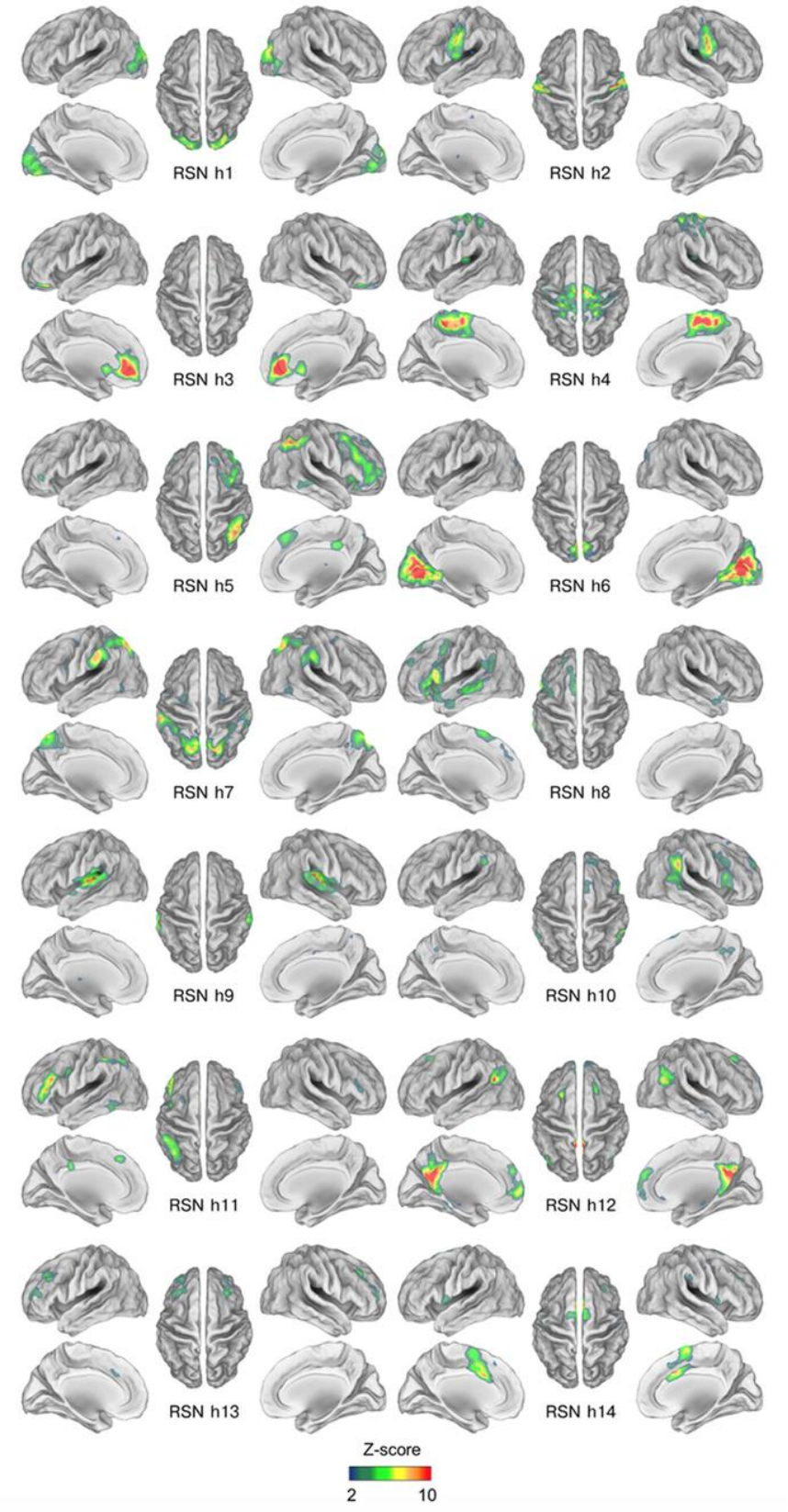


Tableau 1 : Réseaux mis en évidence par *independent component analysis* et études de référence.

Quatorze *resting state networks* (RSNs) ont été extraits par *independent component analysis* (ICA) puis nommés grâce à une méta-analyse comparant résultats en rsfMRI et en *block task*. D'après (Mantini et al., 2013).

Code	Description	Task-related fMRI study	Resting-state fMRI study
Human RSNs			
RSN h1	Parafoveal visual	(Tootell et al., 1998)	(Damoiseaux et al., 2006)
RSN h2	Ventral somatomotor	(Moulton et al., 2009)	(Damoiseaux et al., 2006)
RSN h3	Medial prefrontal	(D'Argembeau et al., 2007)	(Mantini et al., 2007)
RSN h4	Dorsal somatomotor	(Rao et al., 1995)	(Fox et al., 2006b)
RSN h5	Right frontoparietal	(Koechlin et al., 1999)	(Beckmann et al., 2005)
RSN h6	Peripheral visual	(Tootell et al., 1998)	(Damoiseaux et al., 2006)
RSN h7	Dorsal attention	(Corbetta and Shulman, 2002)	(Fox et al., 2006b)
RSN h8	Language	(Binder et al., 1997)	(Hampson et al., 2002)
RSN h9	Early auditory	(Dhankhar et al., 1997)	(Mantini et al., 2007)
RSN h10	Ventral attention	(Corbetta and Shulman, 2002)	(Fox et al., 2006a)
RSN h11	Left frontoparietal	(Koechlin et al., 1999)	(Beckmann et al., 2005)
RSN h12	Default mode	(Laird et al., 2009)	(Fox et al., 2005)
RSN h13	Lateral prefrontal	(Braver et al., 1997)	(Beckmann et al., 2005)
RSN h14	Cingulo-insular	(Dosenbach et al., 2006)	(Dosenbach et al., 2007)

- *Réseau visuel*

Le **réseau visuel** est composé d'aires dédiées au traitement des stimuli visuels. Dans la plupart des études, il est séparé en deux réseaux distincts : un réseau visuel médial composé des aires visuelles primaires, et un réseau visuel latéral composé principalement des cortex visuels secondaires et tertiaires (Fig.6 : RSN11,12 ; Fig.9 : RSNh1,6). Dans certaines études, le réseau visuel médian est attribué aux tâches visuelles simples et le latéral aux tâches visuelles plus complexes (Fig.6). D'autres attribuent à un réseau les informations visuelles parafovéales et à l'autre les informations visuelles périphériques (Fig.9). Certaines études ont également observé un ou plusieurs RSNs liant cortex occipital d'une part et cortex temporal ou pariétal d'autre part (Fig.6 : RSN7,10).

- *Réseau auditif*

Le **réseau auditif** est dédié au traitement des informations auditives et est circonscrit aux aires temporales supérieures (Fig.6 : RSN16, Fig.9 : RSNh9). Un réseau lié au langage, parfois latéralisé à gauche, est également décrit dans certaines publications (Fig.9 : RSNh8) (Lee *et al.*, 2012).

- *Réseaux somatomoteurs*

Le **réseau somatomoteur** est lié aux fonctions motrices et somesthésiques. Il implique les gyri pré- et post-centraux ainsi que l'aire motrice supplémentaire (Fig.3). Dans de multiples études, il est séparé en deux composantes, un réseau ventral (Fig.6 : RSN8,17 ; Fig.9 : RSNh2) et un réseau dorsal (Fig.6 : RSN9 ; Fig.9 : RSNh4).

- *Réseau limbique*

Le **réseau limbique** (ou *Basal Ganglia Network*) est composé du striatum, du globus pallidus, de la substance noire et du noyau subthalamique et est associé à des processus motivationnels, émotionnels, cognitifs et moteurs (Robinson *et al.*, 2009) (Fig.6 : RSN3).

- *Réseaux impliqués dans le contrôle cognitif*

Plusieurs réseaux mis en évidence chez l'humain sont liés au contrôle cognitif, c'est-à-dire à la liaison de plusieurs sources d'information pour résoudre des problèmes, à la récupération sélective de la mémoire, à l'inhibition de comportements inappropriés ou au maintien d'informations d'intérêt dans la mémoire de travail (Cocchi *et al.*, 2013).

Le **réseau du contrôle exécutif** (ou *Executive Control Network*), également appelé réseau fronto-pariétal (FPN), est actif lorsque le sujet est engagé dans une tâche cognitive complexe et correspond au *task-positive network* anti-corrélé avec le DMN (Fox *et al.*, 2005) (Fig.4). Il est habituellement décrit comme liant le cortex frontal dorsolatéral et le cortex pariétal (Seeley *et al.*, 2007 ; Yeo *et al.*, 2011 ; Raichle, 2011 ; Lee *et al.*, 2012). Cependant, pour (Beckmann *et al.*, 2005), l'*Executive Control Network* implique les gyri frontaux supérieurs, moyens et ventrolatéraux ainsi que les gyri cingulaire antérieur et paracingulaire mais aucune structure pariétale. Pour (Damoiseaux *et al.*, 2006 ; Laird *et al.*, 2011 ; Mantini *et al.*, 2013) (Fig.6 : RSN15,18, Fig.9 : RSNh5,11), les réseaux fronto-pariétaux sont latéralisés. Cette absence de consensus rend la caractérisation de ce réseau particulièrement difficile.

Le **réseau saillance**[4] (ou *Salience Network*, ou encore réseau « cingulo-insulaire » (Mantini *et al.*, 2013)) semble lui être impliqué dans les transitions entre différents RSNs. Il permettrait en effet d'interpréter la saillance personnelle (cognitive, homéostatique ou émotionnelle) que l'on donne à un évènement extérieur et de recruter (ou non) les réseaux nécessaires pour répondre à la tâche engendrée (par exemple l'*Executive Control Network* lorsque la tâche demande un effort cognitif important) (Seeley *et al.*, 2007 ; Laird *et al.*, 2011). Il impliquerait le cortex cingulaire antérieur, l'insula et possiblement une partie des ganglions de la base (Seeley *et al.*, 2007 ; Raichle, 2011) (Fig.5, Fig.6 : RSN4, Fig.9 : RSNh14).

- *Réseau orbito-frontal*

Plusieurs publications ont mis en évidence un **réseau orbito-frontal** (ou *Orbito-Frontal Network*), impliquant les gyri orbital, frontal médian et cingulaire antérieur prégenual (Fig.6 : RSN2). Ce réseau serait responsable de la réflexion sur soi-même (D'Argembeau *et al.*, 2005).

[4] La saillance (de l'anglais *salience*, lui-même du latin *saliens*, « qui saute » aux yeux) d'un élément désigne la mesure dans laquelle il retient l'attention par rapport aux autres choses présentes dans son environnement.

- *Réseaux attentionnels*

Selon le modèle bien établi de (Corbetta et Shulman, 2002), les processus attentionnels sont organisés grâce à deux réseaux opposés :

- un **réseau attentionnel dorsal** (ou *Dorsal Attention Network*) comprenant le sulcus intra-pariétal et le *frontal-eye-fields*, responsable du contrôle *top-down* de l'attention soutenue (Fig.5, Fig.9 : RSNh7),
- un **réseau attentionnel ventral** (ou *Ventral Attention Network*) comprenant le cortex frontal ventral et la jonction temporo-pariétale, responsable de l'attention dirigée vers un nouveau stimulus (Fig.9 : RSNh10).

Ces deux réseaux ont été également très décrits dans des études d'IRMf au repos (Fox *et al.*, 2006 ; Raichle, 2011 ; Lee *et al.*, 2012 ; Mantini *et al.*, 2013).

C. Neurophysiologie, développement et rôle des réseaux cérébraux

Ces RSNs semblent refléter à la fois la connectivité anatomique du cerveau (Honey *et al.*, 2007 ; Goñi *et al.*, 2014) et une historique de co-activations répétées (Barttfeld *et al.*, 2015).

Le fonctionnement, les fondements neurophysiologiques et l'influence de ces RSNs sur la fonction cérébrale restent malgré-tout majoritairement inconnus à ce jour. Des éléments de réponse ont cependant pu être apportés grâce à des études développementales, cliniques et électrophysiologiques.

a. Fondements neurophysiologiques

Plusieurs études se sont penchées sur les bases électrophysiologiques de l'IRMf, et ont pu montrer que les fluctuations du signal BOLD correspondaient aux fluctuations des *local field potentials* (LFP) (Raichle et Mintun, 2006 ; Logothetis, 2008). Les LFPs sont des signaux complexes comprenant l'activité pré- et post-synaptique d'une région cérébrale donnée et sont habituellement enregistrés par des micro-électrodes placées dans l'espace extracellulaire du cerveau.

Les LFPs sont décrits de manière conventionnelle par leur fourchette de fréquence (delta, 1–4 Hz ; theta, 4–8 Hz ; alpha, 8–12 Hz ; beta, 12–24 Hz ; gamma, > 24 Hz) (Buzsaki, 2004). Afin de se pencher spécifiquement sur les fondements neurophysiologiques des RSNs, des études se sont concentrées sur les phénomènes liés aux LFP possédant des fréquences correspondant aux fluctuations intrinsèques du signal BOLD (<0,1Hz). Deux de ces phénomènes rentraient dans cette catégorie : les fluctuations d'amplitude des LFPs habituellement décrits, et des fluctuations beaucoup plus lentes décrites comme *slow cortical potentials* (SCPs) (He *et al.*, 2008 ; Raichle, 2011).

L'activité intrinsèque serait d'abord corrélée aux SCPs (He *et al.*, 2008 ; He et Raichle, 2009 ; Li *et al.*, 2014). Les SCPs pourraient à leur tour moduler l'amplitude des LFPs à plus haute fréquence, en modifiant l'excitabilité corticale de manière rythmique (Buzsáki, 2006 ; Schroeder et Lakatos, 2009). Ce phénomène où l'amplitude des oscillations à haute fréquence est dépendante de la période de la basse fréquence est appelé *phase-amplitude coupling*.

C’est un phénomène bien connu et primordial dans la synchronisation de l’activité cérébrale (Varela *et al.*, 2001 ; Buzsáki, 2006 ; Munia et Aviyente, 2019), et c’est possiblement de cette manière que l’activité cérébrale se synchronise et s’organise en RSNs.

b. Développement et rôle des réseaux cérébraux

L’activité spontanée et temporellement cohérente joue un rôle critique pendant le développement cérébral. En effet, l’activation répétée d’ensembles de neurones permet, par la modulation des poids synaptiques, la création de réseaux de neurones indispensables dans le traitement cérébral de l’information (Katz et Shatz, 1996). Il n’est donc pas impensable que les RSNs jouent eux aussi un rôle important dans le développement cérébral et cognitif.

Des études chez des enfants prématurés semblent indiquer que les RSNs sont décelables dès le troisième trimestre de gestation chez l’humain, soit bien avant le développement des capacités cognitives (Fransson *et al.*, 2007 ; Doria *et al.*, 2010 ; He et Parikh, 2016). Ils continuent cependant à évoluer pendant le développement cérébral et comportemental, en particulier pour les réseaux alloués au contrôle cognitif (Fair *et al.*, 2007 ; Zielinski *et al.*, 2010) et ont même pu être utilisés pour prédire la maturation cérébrale des individus (Dosenbach *et al.*, 2010). Les enfants souffrant d’une affection du spectre autistique sembleraient en outre présenter des RSNs anormaux (Neufeld *et al.*, 2018).

La connectivité au sein de ces réseaux semble elle être corrélée aux capacités intellectuelles des individus (van den Heuvel *et al.*, 2009 ; Biswal *et al.*, 2010), peut être modifiée par l’apprentissage (Lewis *et al.*, 2009) et la stimulation magnétique transcrânienne (Gratton *et al.*, 2013) et semble être affectée par le vieillissement cérébral et le manque de sommeil (Nilsonne *et al.*, 2017).

L’activité cérébrale intrinsèque semblerait donc avoir un rôle important dans le développement et les capacités cérébrales et cognitives, et ce depuis les premiers mois d’existence.

D. Perspectives d’application clinique

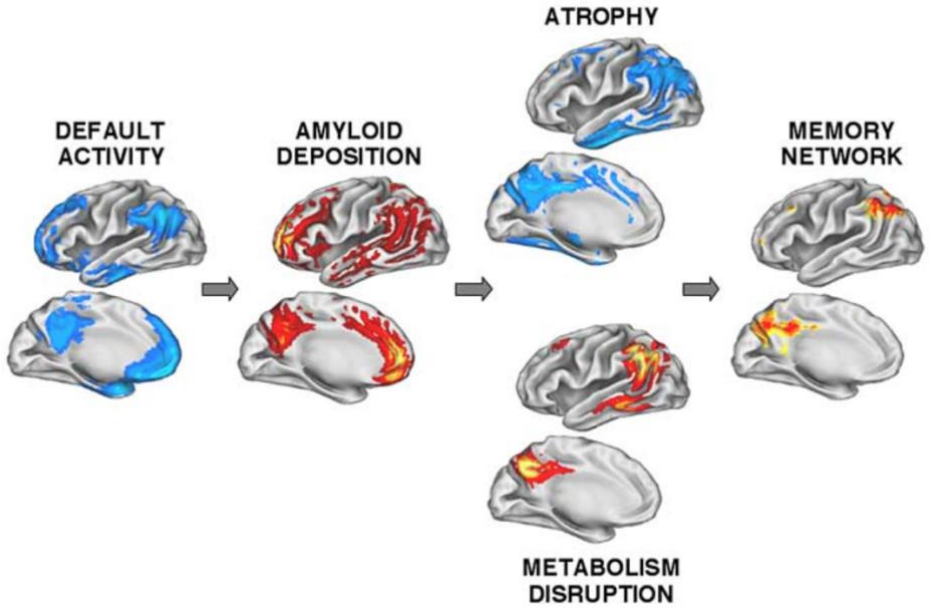
De nombreuses études se sont consacrées au lien entre activité intrinsèque et diverses affections cérébrales et comportementales (pour revues voir (Fox, 2010 ; Zhang et Raichle, 2010)).

Il a notamment été établi que certaines maladies neurodégénératives affectaient préférentiellement certains RSNs, ce qui pourrait expliquer leurs présentations cliniques distinctes (Seeley *et al.*, 2009). Les lésions responsables de ces maladies se propageraient d’ailleurs selon ces RSNs (Raj *et al.*, 2012).

Chez l’humain, la maladie d’Alzheimer semble cibler préférentiellement le DMN (Fig.10) (Greicius *et al.*, 2004 ; Buckner, 2005 ; Seeley *et al.*, 2009), et ce de manière précoce. Ce réseau pourrait donc dans le futur être un outil diagnostique intéressant et un nouveau moyen d’étude non invasif de la maladie d’Alzheimer sur des modèles animaux. Certaines études ont donné des résultats prometteurs sur des modèles de rat (Tudela *et al.*, 2019) et de souris (Grandjean *et al.*, 2014a ; Shah *et al.*, 2018).

Figure 10 : Relation entre réseau du mode par défaut et maladie d'Alzheimer.

Des mesures moléculaires, structurelles et fonctionnelles ont permis de faire le lien entre maladie d'Alzheimer et réseau du mode par défaut (DMN). Les aires impliquées dans le DMN correspondent aux aires préférentiellement affectées par les lésions amyloïdes chez les patients Alzheimer. L'atrophie et l'hypométabolisme semblent eux affecter préférentiellement le cortex pariéto-temporal et cingulaire postérieur, aires impliquées dans le DMN. Enfin, les régions activées par les tâches de reconnaissance (*memory network*) recoupent les régions affectées par la maladie d'Alzheimer et impliquées dans le DMN. D'après (Buckner, 2005).



3. Les réseaux cérébraux dans les études interspécifiques

En tant que reflets de l'activité cérébrale intrinsèque et des capacités cognitives des individus, les RSNs sont un outil pertinent afin d'étudier l'évolution de la fonction cérébrale à travers différents taxons (Rilling, 2014). De plus, les modèles animaux sont à même d'apporter d'importantes informations quant aux fondements physiologiques de l'activité intrinsèque ou, plus généralement, du signal BOLD (Logothetis, 2008). Enfin, comme évoqué dans le paragraphe prédédent, les RSNs constituent un outil potentiellement prometteur dans l'étude de la physiopathologie des maladies sur des modèles animaux.

Les RSNs de nombreux modèles de mammifères ont donc été étudiés et comparés, malgré les nombreux défis que cela soulève.

A. Défis soulevés par les études interspécifiques en IRM fonctionnelle.

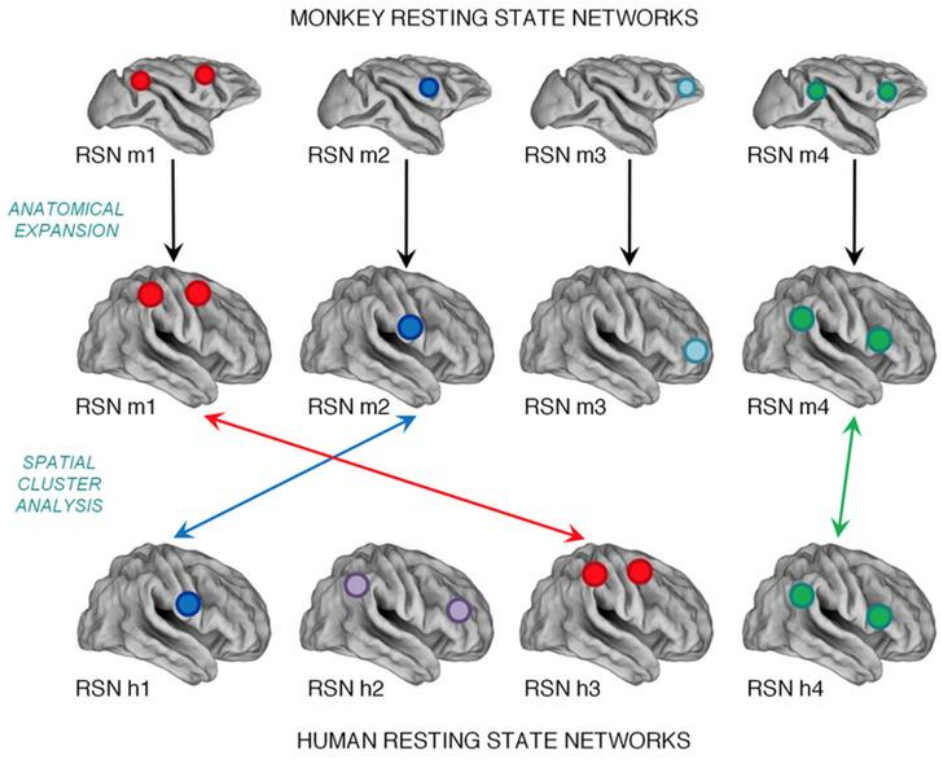
L'établissement de réseaux homologues entre différentes espèces n'est pas chose aisée, tout d'abord car l'approche utilisée dans les études humaines (à savoir attribuer une fonction aux RSNs en combinant IRMf au repos et en *block task*) peuvent difficilement être utilisées chez l'animal pour des raisons évidentes (cela fut fait chez le macaque (Mantini *et al.*, 2013) et le ouistiti (C. Liu *et al.*, 2019) mais devient presque impossible pour des tâches complexes et à

des taxons inférieurs). L'analyse des réseaux extraits par SAS étant très dépendante des connaissances préalables de l'examinateur, cette absence d'études en *block task* rend la définition de RSNs chez l'animal quelque peu arbitraire.

La plupart des études en rsfMRI chez l'animal ont mis en évidence des homologies en se basant sur des atlas animaux, mais cette approche soulève également son lot de difficultés. Ces atlas cérébraux fournissent un cadre de comparaison très peu rigoureux : les aires cérébrales mises en évidence ne possèdent pas nécessairement d'homologues stricts dans le cerveau humain, et les atlas au sein d'une espèce diffèrent grandement en fonction de leur mode de construction et de leur précision. Cela peut aboutir à des divergences dans la description anatomique des RSNs. Des efforts sont par ailleurs consacrés à la création d'un consensus anatomique pour la souris (Chon *et al.*, 2019) afin de résoudre ce problème. Des stratégies de déformation cérébrale sont également en développement afin d'établir des homologues plus pertinents. (Mantini *et al.*, 2013) ont par exemple déformé la surface corticale du cerveau de macaque afin de faire correspondre cette dernière au cerveau humain, grâce à une méthode développée par (Van Essen et Dierker, 2007). Cela leur a ensuite permis de mettre en évidence des RSNs homologues (Fig.11).

Figure 11 : Stratégie de déformation corticale pour définir des réseaux homologues entre l'humain et le macaque.

Les cartes statistiques obtenues par *independent component analysis* ICA chez le macaque furent d'abord déformées dans l'espace cérébral humain au moyen de repères corticaux. Une analyse de corrélation spatiale entre les *resting state networks* (RSNs) humains et macaques fut ensuite appliquée afin de définir des RSNs homologues. D'après (Mantini et al., 2013).



Enfin, l'anesthésie, généralement nécessaire afin d'obtenir des images IRMf de qualité suffisante chez l'animal, est une source de modification non négligeable de la connectivité fonctionnelle. En effet, même si les RSNs sont présents à tous les niveaux de conscience (Vincent *et al.*, 2007 ; Hutchison *et al.*, 2010 ; D'Souza *et al.*, 2014 ; Sirmpilatze *et al.*, 2019), ils sont affectés par l'anesthésie (Barttfeld *et al.*, 2015) et ce de manière différente en fonction du type d'anesthésique utilisé (Grandjean *et al.*, 2014b ; Bukhari *et al.*, 2017).

B. Réseaux cérébraux mis en évidence chez les modèles animaux

La plupart des études se sont penchées sur les modèles primates non humains et rongeurs, ceux-ci étant les plus utilisés en recherche. Nous nous pencherons ici sur le macaque, le ouistiti et la souris.

a. Chez le macaque

La première publication faisant état de l'existence de RSNs chez un primate non humain anesthésié mis en évidence chez le macaque (*Macaca mulatta*) un DMN, un réseau somatomoteur, un réseau visuel et un réseau oculomoteur (Vincent *et al.*, 2007). Cette étude permit de mettre en lumière la conservation de l'organisation cérébrale en RSNs à travers plusieurs espèces. Elle permit également d'établir que les RSNs étaient détectables chez le sujet anesthésié.

L'utilisation de l'ICA permit ensuite de mettre en évidence un grand nombre de RSNs chez le macaque, dont l'homologie avec les RSNs humains fut et continue à être discutée (Fig.12,13) (Hutchison *et al.*, 2011 ; Mantini *et al.*, 2013 ; Ghahremani *et al.*, 2016). En effet, les RSNs trouvés chez le macaque ayant beau être anatomiquement proches des RSNs humains, l'établissement d'homologies est loin de pouvoir se baser sur une correspondance anatomique parfaite (Fig.13). De même que chez l'humain, la définition des RSNs du macaque peut de plus être divergente en fonction des études.

Le DMN du macaque fut la cible de nombreuses études en rsfMRI (Fig.12). Une méta-analyse permit également d'observer une diminution de l'activité de ce réseau lors de l'exécution d'une tâche (Mantini *et al.*, 2011). D'après ces études, le DMN du macaque semble bien impliquer le cortex cingulaire postérieur / précunéus ainsi que le gyrus angulaire, mais sa composante frontale (quand elle existe) semble être dorso-latérale et non pas ventro-médiane comme retrouvé dans le DMN humain (Fig.13) (voir I.2.B. Réseau du mode par défaut). En outre, ces études illustrent bien la difficulté d'établissement de consensus dans la définition des RSNs. Les divergences observées furent en partie expliquées par les différences de techniques utilisées (ICA, SBA, IRMf en *block task*) et par les limitations de la SBA, en particulier l'utilisation de ROI variables (Vincent *et al.*, 2007 ; Margulies *et al.*, 2009).

De nombreux RSNs mis en évidence chez l'humain ont pu être retrouvés chez le macaque grâce à des études en ICA, dont un réseau somatomoteur ventral et dorsal, un *Dorsal Attention Network*, un *Salience Network* (ou réseau cingulo-insulaire) (Hutchison *et al.*, 2011 ; Mantini *et al.*, 2013 ; Ghahremani *et al.*, 2016), un réseau auditif (Hutchison *et al.*, 2011 ; Mantini *et al.*, 2013), un *Basal Ganglia Network* et un *Executive Control Network* (Ghahremani *et al.*, 2016) (Fig.13). Des RSNs visuels macaques furent également définis, avec quelques divergences. (Mantini *et al.*, 2013 ; Ghahremani *et al.*, 2016) mirent en évidence deux réseaux

visuels, un médian et un latéral, comme ce qui est décrit couramment chez l'humain. (Hutchison *et al.*, 2011) mirent eux en évidence un réseau occipito-temporal et un réseau occipito-pariétal (Fig.13).

L'homologie de certains de ces RSNs fut cependant établie uniquement sur des ressemblances anatomiques, seul le DMN, les réseaux somatomoteurs, les réseau visuel et auditif et le *Dorsal Attention Network* ayant été étudiés par IRMf en *block task* chez le macaque (Mantini *et al.*, 2013).

Figure 12 : Le *default-mode network* chez le macaque à travers la littérature.

Le *default-mode network* (DMN) fut décrit chez le macaque comme impliquant le cortex cingulaire postérieur / précunéus, le cortex pariétal et une composante frontale dorso-pariétale variable. (A) (Vincent et al., 2007) ; (B) (Margulies et al., 2009) ; (C) (Vincent et al., 2009) ; (D) (Teichert et al., 2010) ; (E) (Hutchison et al., 2011) ; (G, H) (Mantini et al., 2011). D'après (Hutchison et Everling, 2012).

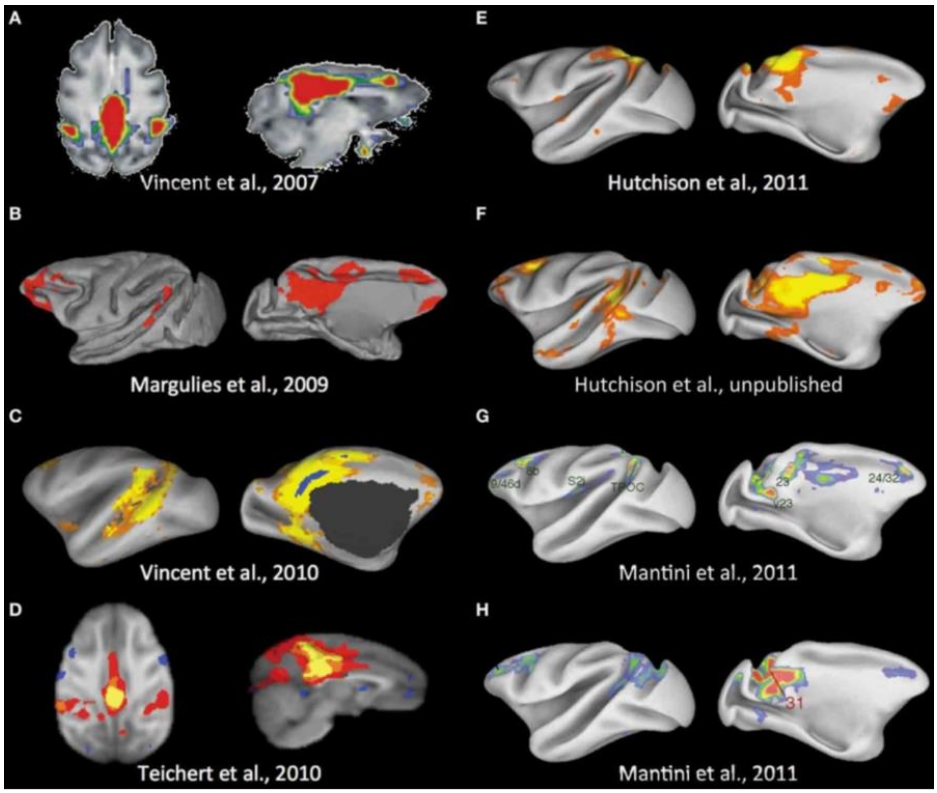
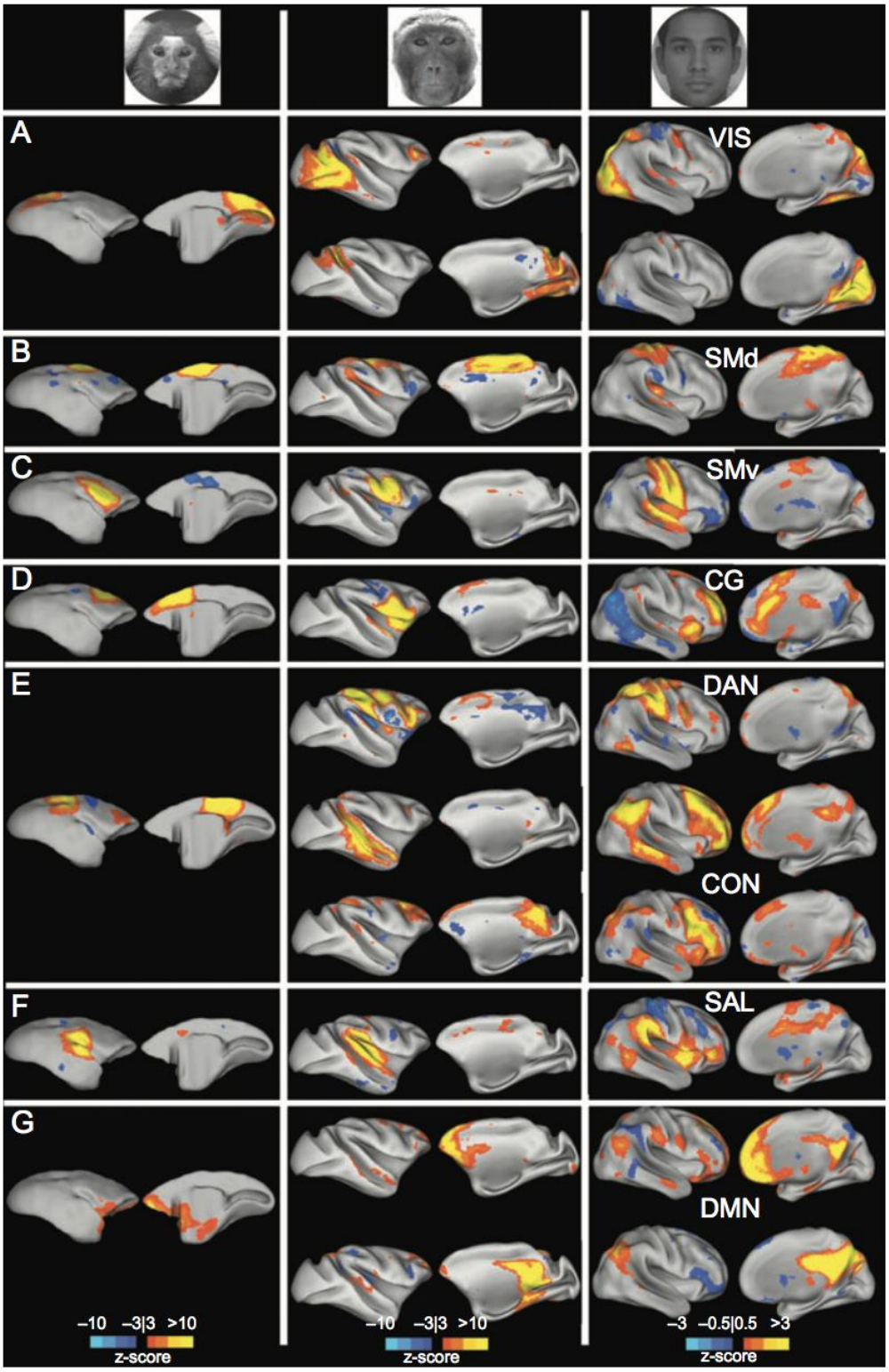


Figure 13 : Réseaux homologues chez le ouistiti, le macaque et l'humain.

Vingt composants furent extraits par *independent component analysis* (ICA) pour chaque espèce, dont 12 furent jugés non-artéfactuels pour le macaque et l'humain et 8 pour le ouistiti. VIS : visuel, SMd : somatomoteur dorsal, SMv : somatomoteur ventral, CG : cingulo-operculaire, DAN : attentionnel dorsal, CON : contrôle cognitif (équivalent de *l'Executive Control Network*), SAL : *salience*, DMN : mode par défaut. Un réseau impliquant les ganglions de la base fut aussi extrait dans les trois espèces. D'après (Ghahremani et al., 2016).



b. Chez le ouistiti

Malgré le nombre bien plus réduit de publications chez le ouistiti (*Callithrix jacchus*) que chez le macaque et l'humain, de nombreux RSNs ont pu être caractérisés dans cette espèce (Belcher *et al.*, 2013 ; Ghahremani *et al.*, 2016). Ghahremani et ses collaborateurs ont tenté d'établir des homologies entre réseaux de ouistiti, de macaque et humains en se basant sur la composition anatomique des RSNs (Fig.13). Cela fut très peu aisé pour le ouistiti et a conduit à une définition de RSNs quelque peu approximative et encore une fois divergente entre les différentes études.

On observe néanmoins une apparente conservation des réseaux visuel, somatomoteur dorsal et ventral, cingulo-insulaire, *salience* et du DMN (Fig.13).

De même que chez le macaque, le DMN fut décrit par une étude en *block task* comme impliquant le cortex cingulaire postérieur / précunéus, le cortex pariétal et le cortex frontal dorso-latéral (C. Liu *et al.*, 2019).

c. Chez la souris

Les RSNs furent enfin beaucoup étudiés chez le rat (Pawela *et al.*, 2008 ; Hutchison *et al.*, 2010 ; Jonckers *et al.*, 2011 ; Sierakowiak *et al.*, 2015 ; Hsu *et al.*, 2016) et la souris (Jonckers *et al.*, 2011 ; Mechling *et al.*, 2014 ; Sforazzini *et al.*, 2014 ; Grandjean *et al.*, 2017 ; Grandjean *et al.*, 2020). L'identification de RSNs homologues entre l'homme et la souris est encore moins aisée que chez les espèces primates du fait de l'éloignement phylogénétique des espèces. De plus, la petite taille du cerveau de souris (environ 400 mm^3) et la perte de précision engendrée rendent difficile l'obtention de RSNs cohérents entre les études. Certains RSNs sont néanmoins souvent décrits.

Le cortex de la souris étant constitué principalement d'aires motrices et sensorielles, plusieurs RSNs ont pu être associés à ces fonctions. Ces RSNs sont nombreux et circonscrits à des aires restreintes (Fig.14,15).

Des réseaux visuels et auditifs furent retrouvés dans (Jonckers *et al.*, 2011 ; Mechling *et al.*, 2014 ; Grandjean *et al.*, 2017) mais sont absents de certaines publications (Sforazzini *et al.*, 2014 ; Grandjean *et al.*, 2020).

De nombreux réseaux impliquant les structures sous-corticales ont également pu être isolés, en particulier les ganglions de la base (Fig.13, 14) (Sforazzini *et al.*, 2014). Un réseau thalamique et un réseau hippocampique, non habituellement retrouvés chez l'humain, sont également mis en évidence dans plusieurs publications (Fig.13, 14) (Sforazzini *et al.*, 2014). Des réseaux impliquant l'amygdale et l'hypothalamus ont également été extraits (Mechling *et al.*, 2014).

Un DMN fut également mis en évidence dans plusieurs publications comme comprenant le cortex préfrontal, le cortex cingulaire / rétrosplénial et le cortex pariéto-temporal (Sforazzini *et al.*, 2014). La localisation précise des aires impliquées peut cependant diverger en fonction des publications (Fig.14,15).

Un *Salience Network* semble avoir été trouvé dans (Sforazzini *et al.*, 2014) par une étude en SBA. Une ROI définie dans l'insula antérieure permit de mettre en évidence un réseau

antéro-postérieur à longue distance impliquant le cortex cingulaire, le striatum ventral et le noyau accumbens. Un RSN contenant le cortex insulaire mais restant circonscrit à cette zone fut également mis en évidence par (Grandjean *et al.*, 2020) (Fig.15).

Figure 14 : Réseaux extraits par *independent component analysis* chez la souris.

Resting-state networks (RSNs) mis en évidence par *independent component analysis* (ICA) avec d = 30, sur 14 souris. Sur les 30 composantes extraites, 17 furent considérées comme pertinentes. D'après (Grandjean *et al.*, 2017).

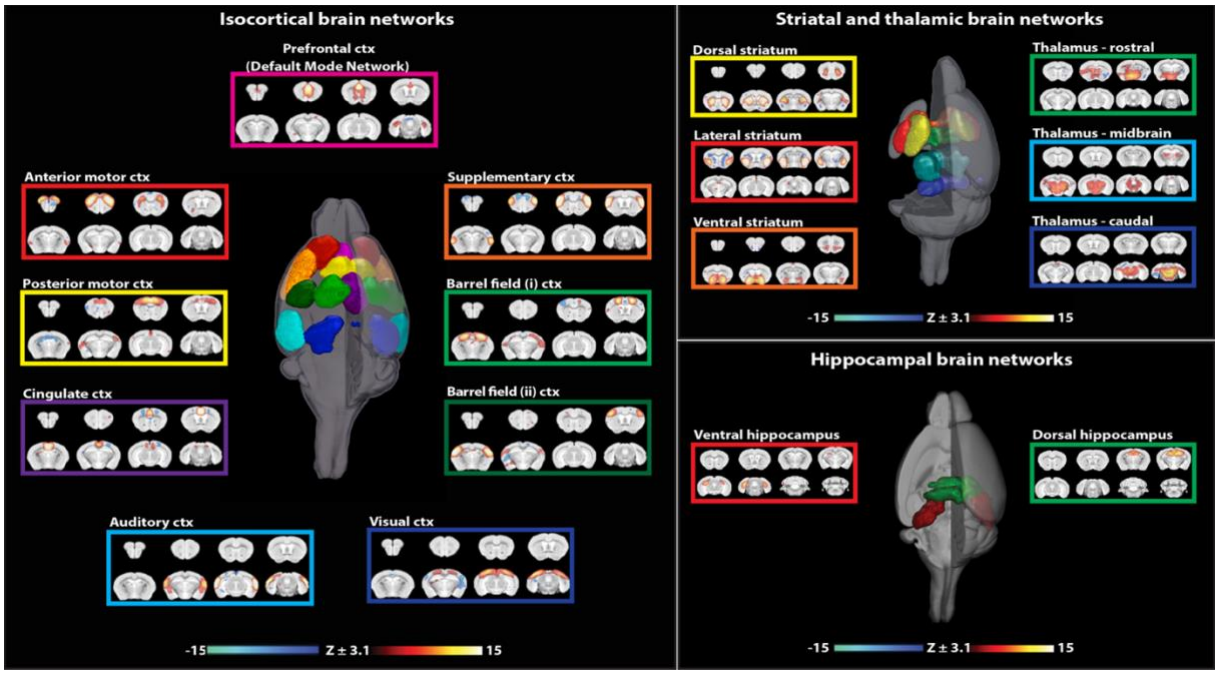
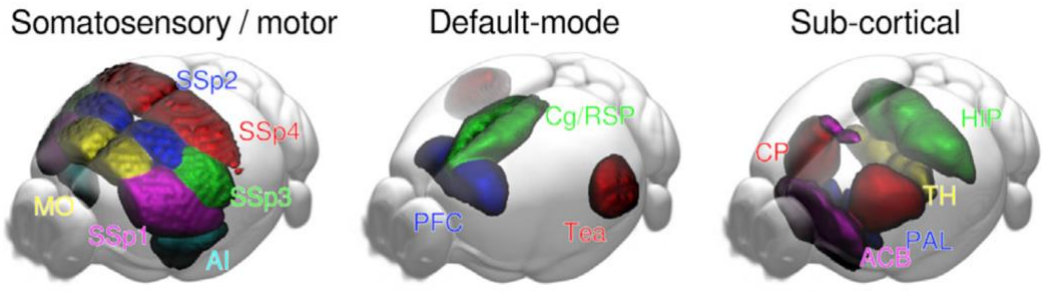


Figure 15 : Réseaux extraits par *independent component analysis* chez la souris.

Resting-state networks (RSNs) mis en évidence chez la souris par *independent component analysis* ICA avec d = 20. Les données utilisées provenaient de centres très divers. Les protocoles d'anesthésie, le matériel et les séquences d'acquisition l'étaient également. En tout, 17 jeux de données de 15 acquisitions chacun ont été utilisés. AI : aire insulaire, MO : aire somato-motrice, SSp : aire somato-sensorielle primaire, PFC : cortex pré-frontal, Cg/RSP : aire cingulaire/rétrospléniale, Tea : aire temporale associative, CP : caudoputamen (striatum), ACB : noyau accumbens, PAL : pallidum, HIP : région hippocampique, TH : thalamus. D'après (Grandjean *et al.*, 2020).



Deuxième partie : étude expérimentale

1. Introduction

Comme développé précédemment, les RSNs sont un outil prometteur dans l'étude des maladies cérébrales, en particulier les maladies neurodégénératives. Combiner approches invasives et mesures de connectivité fonctionnelle dans les modèles animaux de ces maladies pourrait permettre d'approfondir substantiellement notre compréhension de leur physiopathologie. Cependant, la définition de RSNs cohérents entre les études et de RSNs homologues entre les espèces est très ardue, et de nombreuses divergences peuvent être observées dans la littérature. Ce manque de consensus est un obstacle majeur dans l'utilisation de la connectivité fonctionnelle dans les modèles animaux.

Afin d'utiliser les RSNs pour étudier la physiopathologie de ces maladies, un cadre de comparaison interspécifique plus rigoureux est donc nécessaire. Cela est d'autant plus vrai pour le microcèbe (*Microcebus murinus*), pour lequel la littérature fait défaut.

Le but de cette étude était de comparer les RSNs de l'humain, du microcèbe et de la souris et d'établir des homologies afin d'élaborer un cadre d'étude des modèles souris et microcèbe de la maladie d'Alzheimer. Le DMN étant particulièrement touché dans la maladie d'Alzheimer, il nous était particulièrement important de définir ses limites spatiales chez le microcèbe et la souris.

Les processus évolutifs ayant pu causer les différences anatomiques et fonctionnelles cérébrales entre ces trois espèces ont également été discutés.

2. Matériel et méthodes

A. Contribution de l'équipe d'accueil

Les données d'IRM fonctionnelle de microcèbe furent recueillies par Clément Garin. Les données de souris et d'humain furent fournies par des collaborateurs.

Le prétraitement des données de microcèbes et de souris fut effectué par Clément Garin, Salma Bougacha et Nachiket Nadkarni. Celui des données humaines fut effectué par des collaborateurs.

Les algorithmes de DL furent développés par Clément Garin et Alice Fermigier. L'analyse des images de RSNs et l'adaptation de l'atlas de référence souris aux données furent effectuées par Alice Fermigier.

B. Données d'IRM fonctionnelle

a. Souris

Les données souris ont été fournies par un collaborateur (Huntenburg *et al.*, 2020) et acquises comme décrit dans (Grandjean *et al.*, 2014b). Dix femelles C57Bl6 ont été utilisées. L'anesthésie fut induite par de l'isoflurane à 4%. Les animaux furent ensuite intubés endotrachéalement, placés dans un berceau IRM-compatible et ventilés artificiellement (90 mpm). Une injection sous-cutanée d'un mélange de médétomidine et de bromure de pancuronium (un curare myorelaxant) (0,05mg/kg) fut effectuée. L'animal fut ensuite maintenu sous anesthésie grâce à une perfusion d'entretien du mélange médétomidine / bromure de pancuronium (0,1mg/kg/h) combinée à une anesthésie gazeuse (isoflurane à 0,5%).

L'anesthésie combinant l'isoflurane et la médétomidine permet de minimiser les artéfacts et d'extraire des RSNs plus cohérents avec la littérature (Grandjean *et al.*, 2014b), c'est pourquoi ces données ont été choisies malgré la différence de protocole d'anesthésie avec les données des microcèbes.

b. Microcèbe

Quatorze microcèbes (douze mâles et deux femelles) furent inclus dans l'étude. Tous les microcèbes étudiés sont nés au sein de l'UMR 7179 CNRS/MNHN à Brunoy et élevés au *Molecular Imaging Research Center* du Commissariat à l'Énergie Atomique et aux Énergies Renouvelables à Fontenay-aux-Roses. L'acquisition fut réalisée au sein du *Molecular Imaging Research Center*.

Chaque animal fut la cible de deux acquisitions, à 6 mois d'intervalle. Toutes les acquisitions se déroulèrent sous anesthésie à l'isoflurane 1,25-1,5%. La fréquence respiratoire fut monitorée pour s'assurer de la stabilité de l'animal jusqu'à la fin de l'acquisition. La température corporelle fut maintenue à 32°C par un système de chauffage de l'air afin d'induire une torpeur naturelle chez les microcèbes (Aujard *et al.*, 2001). Cela permit de maintenir une anesthésie gazeuse légère sans toutefois risquer le réveil de l'animal. Pour plus de détails concernant les animaux et l'acquisition des données voir (Garin *et al.*, 2019).

c. Humain

Quarante-deux participants de l'étude « Imagerie Multimodale de la Maladie d'Alzheimer à un stade Précoce » (IMAP) de Caen furent inclus dans l'étude (18 hommes et 24 femmes, âgés de 41 à 60 ans). Les données humaines n'ont pu être obtenues sous anesthésie, pour des raisons éthiques évidentes. Il a été demandé aux participants de fermer les yeux et de rester à l'état de repos, sans s'endormir. Les mouvements de tête furent minimisés grâce à des cales en mousse. Les participants furent équipés de bouchons d'oreilles et les lumières de la salle étaient éteintes. Pour plus de détails concernant l'acquisition des données voir (Garin *et al.*, 2019).

C. Prétraitement des données d'IRM

En IMRf, les changements du signal BOLD mesurés peuvent être très petits comparés au bruit du signal. Pour minimiser une variabilité excessive du signal BOLD, presque toutes les études en IRMf nécessitent une étape de prétraitement des données qui compense des sources de variabilité diverses, notamment un bruit thermique intrinsèque au sujet et au scanner, un bruit systémique associé aux imperfections du scanner et des artéfacts résultant des mouvements de tête, des activités cardiaque et respiratoire et d'autres processus physiologiques (Huettel *et al.*, 2014).

Le prétraitement inclut donc des algorithmes dont le rôle est, entre autres, d'estimer et de corriger les mouvements du sujet, de corriger le décalage temporel entre les coupes fonctionnelles et d'effectuer une normalisation spatiale (c'est-à-dire une co-inscription spatiale de toutes les images fonctionnelles dans le même *template* anatomique[5]) (Esteban *et al.*, 2019). Cette normalisation spatiale permet de décrire les images obtenues sur différents sujets dans les mêmes coordonnées stéréotaxiques[6]. Cela est indispensable afin de pouvoir comparer ces images et de réaliser des analyses statistiques.

Ces étapes de prétraitement ont également un rôle primordial dans la maximisation du rapport signal / bruit et l'obtention d'images fonctionnelles fiables (Huettel *et al.*, 2014). Elles peuvent également avoir une influence significative sur l'interprétation qui peut être faite des images (Gavrilescu *et al.*, 2008).

a. Microcèbe et souris

Le prétraitement fut effectué grâce au module Python SAMMBA-MRI (SmAll MaMmals BrAin MRI) (Bouchaga *et al.*, 2017 ; Celestine *et al.*, 2020). Ce module utilise lui-même les modules AFNI (Cox, 1996) pour la plupart des étapes et RATS (Oguz *et al.*, 2014) pour la séparation des images de cerveau et de crâne. Les images anatomiques furent inscrites dans le même espace pour créer un *template*. Ce *template* fut lui-même inscrit dans un *template* à haute résolution correspondant aux atlas cérébraux de microcèbes dont nous disposions (Molecular Imaging Center CEA, 2017 ; Nadkarni *et al.*, 2018). Les images en rsfMRI furent corrigées puis amenées dans ce même *template* en appliquant les transformations ayant permis l'adaptation des images anatomiques. Pour plus de détails concernant le prétraitement voir (Garin *et al.*, 2019).

[5] Le *template* désigne un modèle fournissant un système de coordonnées spatiales sur lequel se baser. En neuroimagerie, il correspond souvent à une image synthétique représentant la moyenne d'une population d'intérêt.

[6] La stéréotaxie est une technique de repérage en trois dimensions des structures internes du cerveau. D'abord développée afin de guider les interventions neurochirurgicales de manière très précise, elle est maintenant très utilisée en neuroimagerie.

b. Humain

Les artefacts furent inspectés grâce aux routines TSDiffAna (MRC University of Cambridge, 2009). Les données présentant un mouvement anormal ou des artefacts trop importants furent exclus de l'analyse. Le prétraitement des données fut ensuite réalisé comme décrit dans (Mutlu *et al.*, 2017).

D. Extraction des cartes de connectivité fonctionnelle

a. Choix du « Dictionary Learning »

Afin d'extraire les RSNs depuis nos données fonctionnelles sans dépendre d'une hypothèse préalable, nous avons utilisé une méthode de SAS (voir I.2.A.b.) et plus précisément un algorithme de DL du module Python Nilearn (Gramfort et al., 2010 ; Varoquaux *et al.*, 2011). Nous avons choisi cette méthode car, étant plus efficace que l'ICA lorsque les composants présentent un chevauchement significatif (Zhang *et al.*, 2019), elle nous a semblé plus indiquée pour séparer des réseaux formés de connexions neuronales mélangées. De plus, il est possible que l'ICA ne sélectionne les composants que sur la base d'une « presque indépendance » qui serait uniquement le reflet de la sparsité (Daubechies *et al.*, 2009). Le DL sélectionnant directement les composants sur la base de leur sparsité, il nous a paru plus pertinent pour extraire ces réseaux.

b. Extraction hiérarchisée des réseaux cérébraux

L'hypothèse préalable requise par les algorithmes de SAS est le nombre de réseaux **d** qu'il lui faudra extraire. Si **d** augmente, cela augmente le nombre de réseaux extraits par l'algorithme et la connectivité fonctionnelle du cerveau est ainsi décrite de manière plus détaillée ; il est généralement considéré que cela correspond à des sous-réseaux des composants trouvés à décompositions à plus petit **d** (Fig.8), même si cela n'est pas mathématiquement correct étant donné que chaque itération de l'algorithme est indépendante de la précédente (Smith *et al.*, 2009 ; Zhang et Raichle, 2010 ; Ray *et al.*, 2013). Nous avons donc, afin de mettre en évidence des RSNs sans s'inquiéter de la contrainte imposée par le choix de **d** et afin d'extraire des potentiels sous-réseaux, développé un programme de DL sous Python permettant d'extraire un nombre croissant de composants, de 2 à 15 (script en Annexe 1).

Les régions sources permanentes d'artéfacts (les ventricules cérébraux, le cervelet et le bulbe olfactif) furent exclues de l'analyse à l'aide d'un masque.

Les aires cérébrales impliquées dans ces réseaux ont été extraites en superposant les cartes statistiques avec des atlas cérébraux dans ITK-SNAP. Nous avons choisi des atlas présentant une segmentation précise des aires corticales et sous-corticales. L'atlas de référence de souris (Dorr *et al*., 2016) a dû être adapté au patron anatomique de l'étude grâce au module AFNI (Cox, 1996) (script en Annexe 2). L'atlas utilisé pour l'analyse des données microcèbe fut développé par l'équipe (Molecular Imaging Center CEA 2017, Nadkarni *et al.*, 2018) et se trouvait donc déjà dans le même espace que les données. L'atlas Brainnetome (Brainnetome Center, 2014 ; Fan *et al.*, 2016) fut utilisé pour les données humaines, et n'eut

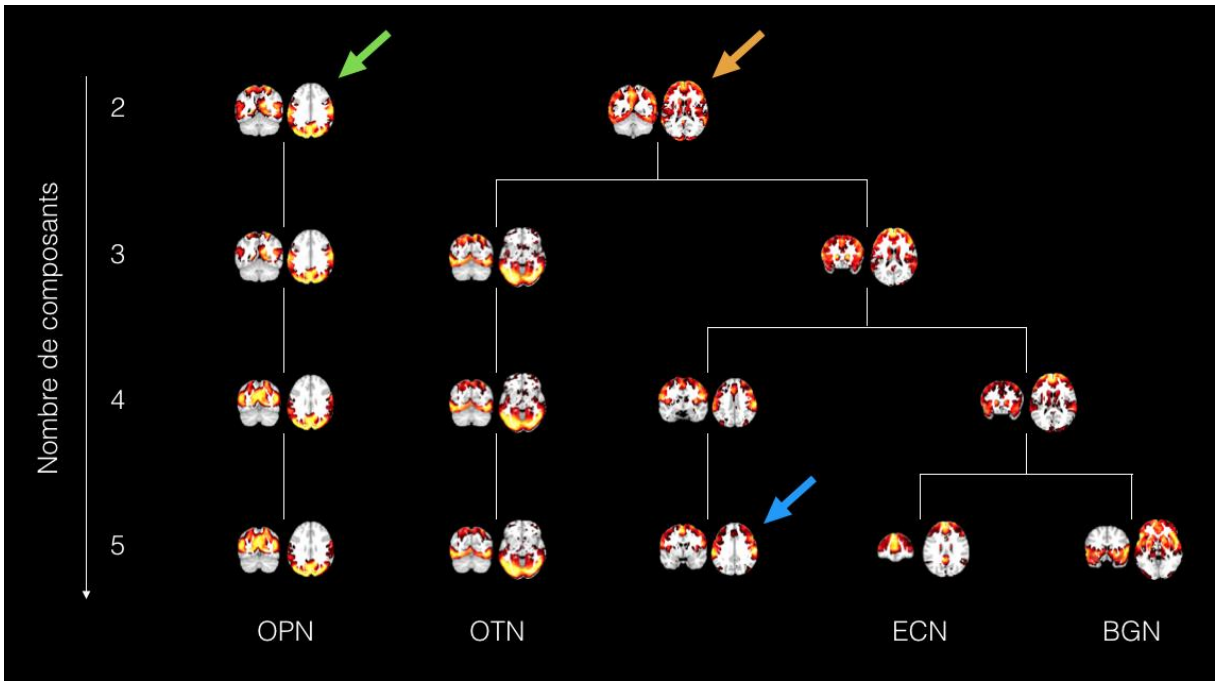
pas non plus besoin d'être adapté au patron de l'étude car tous deux se trouvaient en coordonnées MNI (Montreal Neurological Institute)[7].

Les réseaux extraits de manière consistante à travers plusieurs **d** et possédant une pertinence fonctionnelle ont été définis comme des RSNs. Ils furent ensuite nommés selon les aires cérébrales qu'ils impliquaient et/ou les RSNs déjà décrits dans la littérature. A titre d'exemple, les résultats des quatre premières itérations de l'algorithme chez l'humain sont présentés Figure 16.

[7] Défini en 1992, le référentiel stéréotaxique du MNI (Evans *et al.*, 1992) est le plus utilisé chez l'humain dans la littérature à ce jour. Il remplace ainsi peu à peu le référentiel de Talairach, introduit en 1957 et publié en 1988 (Talairach et Tournoux, 1988), comme référence de l'anatomie cérébrale humaine. Les images d'IRM humaines sont généralement inscrites dans ces coordonnées de référence afin de faciliter les comparaisons entre les études et l'échange de données IRM entre les laboratoires.

Figure 16 : Méthode d'extraction des réseaux par *dictionary learning* chez l'humain.

Un nombre croissant de composants a été extrait par un algorithme de *dictionary learning* (DL) hiérarchique. Les résultats des quatre premières itérations de l'algorithme sur les données humaines sont présentés ici. Lorsque l'algorithme extrait 2 composants, un réseau incluant des aires occipitales et pariétales est isolé (le réseau occipito-pariétal (OPN)) (flèche verte). Ce réseau est non seulement conservé tel quel dans les subdivisions suivantes (jusqu'à 7) mais possède une pertinence biologique (voir II.4.1.a), ce qui nous a conduit à le considérer comme un *resting-state network* (RSN) et à le nommer OPN. A l'inverse, le second composant extrait au niveau 2 (flèche orange) comprend des aires cérébrales très distribuées, ne renvoie à aucune fonction cérébrale particulière et n'est pas décrit dans la littérature comme constituant un RSN. De plus, ces aires cérébrales sont séparées en deux réseaux distincts lorsque l'algorithme de DL extrait 3 composants. Cela nous a conduit à ne pas considérer ce composant comme un RSN pertinent. Le même processus a été utilisé pour extraire les RSNs au niveau de parcellisation supérieurs (réseau occipito-temporal (OTN) au niveau 3, *executive control network* (ECN) et *basal ganglia network* (BGN) au niveau 5). Le composant indiqué par la flèche bleue n'est pas à d = 5 considéré comme un RSN pertinent pour les mêmes raisons que celles invoquées pour le réseau indiqué par la flèche orange au niveau 2. Les coupes illustrant les réseaux ont générées par *nilearn.plotting.plot_stat_map* dans Python aux zones où les réseaux sont les plus étendus.



3. Résultats

La méthode présentée en Figure 16 nous a permis d'extraire 11 RSNs chez l'humain, 9 chez le microcèbe et 12 chez la souris. Les arbres des réseaux et sous-réseaux sont présentés respectivement en Figure 17, 18 et 19 pour l'humain, le microcèbe et la souris. Les compositions anatomiques de chaque réseau et sous-réseau sont indiquées respectivement Tableau 2, 3 et 4 pour l'humain, le microcèbe et la souris. Une description plus détaillée des réseaux et de leur fonction putative sera faite en 3.A et 3.B.

Les cartes statistiques annotées des aires cérébrales impliquées dans chaque réseau sont disponibles respectivement en Annexe 3, 4 et 5 pour l'humain, la souris et le microcèbe.

Des sous-réseaux ont également pu être mis en évidence. Si la plupart des réseaux extraits à d > 2 provenaient d'un réseau « parent », car impliquant des aires cérébrales comprises dans ce dernier, certains réseaux comportaient des aires n'appartenant à aucun réseau précédent. Cinq de ces réseaux « orphelins » ont été extraits chez la souris (Fig. 19), deux chez le microcèbe (Fig.18) et aucun chez l'humain (Fig.17).

Figure 17 : Arbre des réseaux et sous-réseaux extraits chez l'humain.

Réseaux et sous-réseaux définis chez l'humain en fonction du nombre de composants d.
OPN : *Occipito-Parietal Network*, OTN : *Occipito-Temporal Network*, DMN : *Default-Mode Network*, SMN1 : *Medial Somatomotor Network*, SMN2 : *Lateral Somatomotor Network*, AUD : *Auditory Network*, SAL : *Salience Network*, DAN : *Dorsal Attention Network*, ECN : *Executive Control Network*, BGN : *Basal Ganglia Network*, OFN : *Orbito-Frontal Network*.

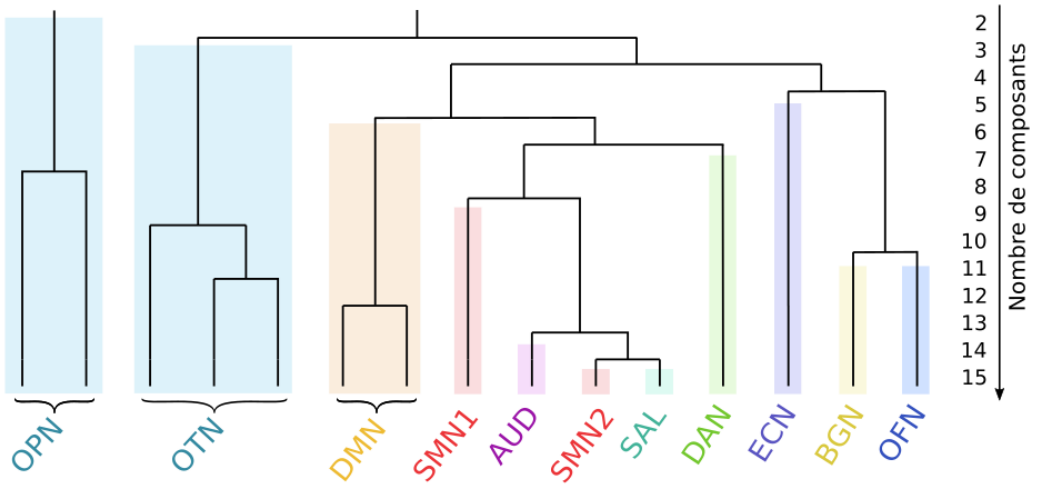


Tableau 2 : Composition anatomique des réseaux et sous-réseaux humains.

Onze RSNs furent extraits des données humaines. PCun : *pre-cuneus*, IPL *: inferior parietal lobule*, PCG : *posterior cingulate gyrus*, VMPFC : *ventro-medial pre-frontal cortex*, ACG : *anterior cingulate gyrus*, SFG : *superior frontal gyrus*, MFG : *middle frontal gyrus*, InsC : *insular cortex*, CNuc : *caudate nucleus*, OrG : *orbital gyrus*, MTG : *middle temporal gyrus*, SPL : *superior parietal lobule*, PoG : *post-central gyrus*, PrG : *precentral gyrus*, SMA : *supplementary motor area*, Hipp : *hippocampus*, Thal : thalamus, Put : putamen, Amyg: *amygdala*, LOcC : *lateral occipital cortex*, MOcC : *medial occipital cortex*, FuG : *fusiform gyrus*, ITG : *inferior temporal gyrus*.

Abbr.	Nom Attribué	Sous-Réseaux		Composition
DMN	Default Mode	Posterior DMN		PCun, IPL, PCG
		Antero-Posterior DMN		VMPFC, PCun, IPL, PCG
ECN	Executive Control	-		SFG, MFG, ACG, CNuc
SAL	Salience	-		ACG, IFG, IPL, InsC, CNuc
OFN	Orbito-Frontal	-		OrG, MFG, ACG, CNuc
DAN	Dorsal Attention	-		MFG, SFG, SPL, MTG
SMN1	Medial Somatomotor	-		SMA, PrG, PoG
SMN2	Lateral Somatomotor	-		PrG, PoG, IPL
BGN	Basal Ganglia	-		OrG, InsC, Amyg, Thal, Put, CNuc, Hipp
AUD	Auditory	-		IFG, MTG, STG, IPG
OPN	Occipito-Parietal	Lateral OPN		IPL, LOcC
		Medial OPN		PCun, MOcC
OTN	Occipito-Temporal	Lateral OTN		LOcC
		Medio-Lateral OTN	Medial OTN	FuG, MOcC
			Medio-Lateral OTN	ITG, FuG, MOcC, LOcC

Figure 18 : Arbre des réseaux et sous-réseaux extraits chez le microcèbe.

Réseaux et sous-réseaux définis chez le microcèbe en fonction du nombre de composants d.
FPN : *Fronto-Parietal Network*, AUD : *Auditory Network*, DMN : *Default-Mode Network*, BGN : *Basal Ganglia Network*, THN : *Thalamic Network*, VIS : *Visual Network*, AMN : *Amygdala Network*, SMN1 : *Medial Somatomotor Network*, SMN2 : *Lateral Somatomotor Network.*

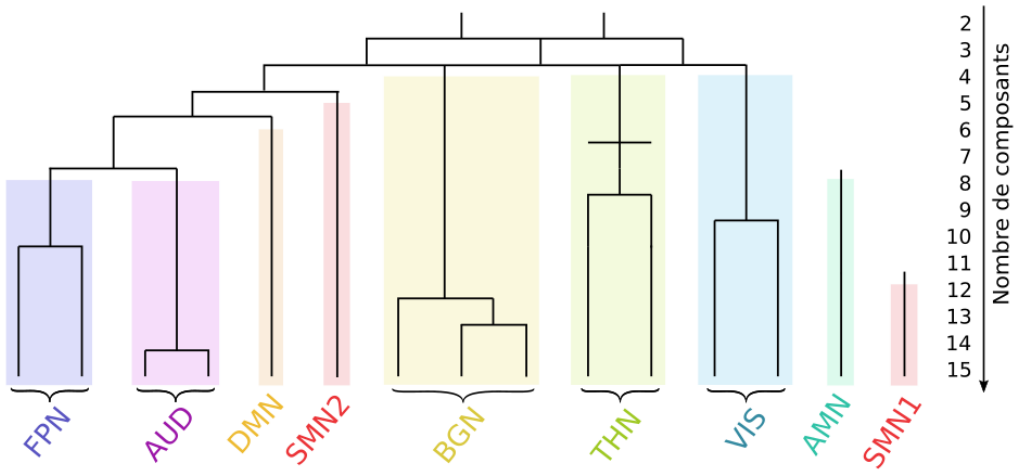


Tableau 3 : Composition anatomique des réseaux et sous-réseaux de microcèbe.

Neuf RSNs furent extraits des données microcèbes. PCC : *posterior cingulate cortex,* AFC : *anterior frontal cortex*, PFC : *posterior frontal cortex*, IPC : *inferior parietal cortex*, SPC : *superior parietal cortex,* STC : *superior temporal cortex*, MTC : *middle temporal cortex*, InsC : *insular cortex*, LOcC : *lateral occipital cortex*, MOcC : *medial occipital cortex*, CNuc : *caudate nucleus*, Put : *putamen*, Coll : *colliculi,* Hipp : *hippocampus*, Thal : *thalamus*, HTh : *hypothalamus*, Amyg : *amygdala.*

Abbr.	Nom Attribué	Sous-réseaux		Composition
DMN	Default-Mode	-		AFC, IPC, SPC, PCC
FPN	Fronto-Parietal	Anterior FPN		AFC
		Posterior FPN		MTC, IPC, ACC
SMN2	Lateral Somatomotor	-		PFC
SMN1	Medial Somatomotor	-		PFC, SPC
BGN	Basal Ganglia	Posterior BGN		Put, CNuc (Post)
		Anterior BGN	Inferior BGN	Put (Inf)
			Anterior BGN	Put, CNuc (Ant)
THN	Thalamic	Anterior THN		Thal, Hipp, HTh
		Posterior THN		Coll
AMN	Amygdala	-		Amyg, HTh
AUD	Auditory	Inferior AUD		STC, MTC, InsC
		Superior AUD		STC, IPC
VIS	Visual	Lateral VIS		IPC, SPC, LOcC
		Medial VIS		MOcC

Figure 19 : Arbre des réseaux et sous-réseaux extraits chez la souris.

Réseaux et sous-réseaux définis chez le microcèbe en fonction du nombre de composants d.
BGN : *Basal Ganglia Network*, AUD : *Auditory Network*, SSN : *Somatosensory Networks*, SMN : *Somatomotor Networks*, DMN : *Default-Mode Network*, VIS : *Visual Network.*

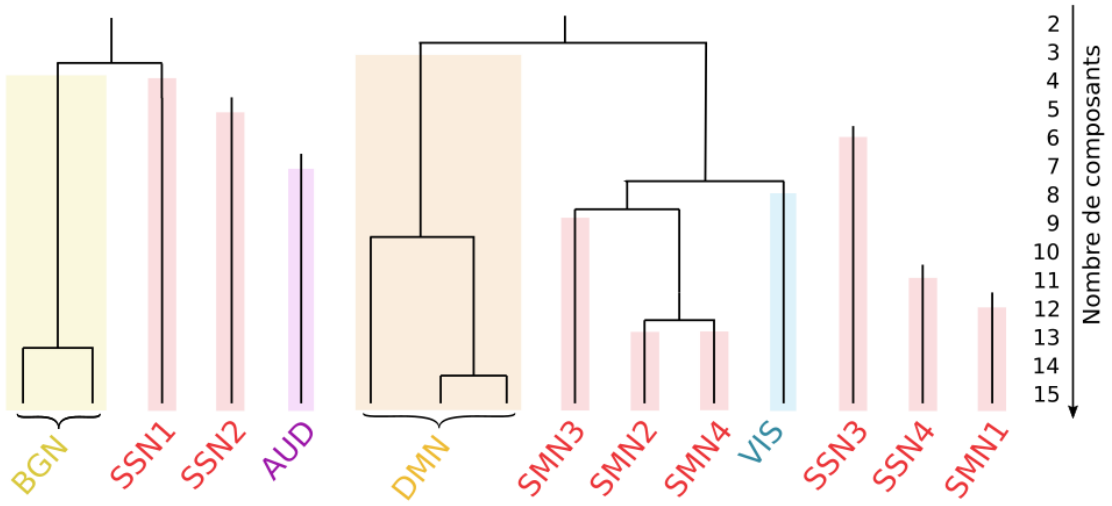


Tableau 4 : Composition anatomique des réseaux et sous-réseaux souris.

Douze RSNs furent extraits des données souris. PCC : *posterior cingulate cortex*, ACC : *anterior cingulate cortex*, SSC1 : *primary somatosensory cortex*, SSC2 : *secondary somatosensory cortex*, BFC : *barrel field cortex*, MC1 : *primary motor cortex*, MC2 : *secondary motor cortex*, STR : *striatum*, GP : *globus pallidus*, Amyg : *amygdala*, OcC : *occipital cortex*, TAC : *temporal association area*, AC1 : *primary auditory cortex*, AC2 : *secondary auditory cortex*.

Abbr.	Nom Attribué	Sous-Réseaux		Composition
DMN	Default-Mode	Posterior DMN	Lateral-Posterior DMN	SSC1, PCC
			Medial-Posterior DMN	PCC, ACC
		Anterior DMN		ACC
SMN1	Anterior Somatomotor	-		MC1, STR
SMN2	Middle Somatomotor	-		MC2
SMN3	Dorsal Somatomotor	-		SSC1, MC2
SMN4	Posterior Somatomotor	-		MC1
SSN1	Anterior Somatosensory	-		SSC1
SSN2	Lateral Somatosensory	-		SSC1, SSC2
SSN3	Middle Somatosensory	-		SSC2
SSN4	Posterior Somatosensory	-		BFC
BGN	Basal Ganglia	Central BGN		STR, GP
		Peripheral BGN		Amyg, STR
VIS	Visual	-		VisC
AUD	Auditory	-		AC1, AC2, TAC

Certains réseaux ont été définis dans les trois espèces : le DMN, le *Basal Ganglia Network*, les réseaux visuels, occipito-pariétal et occipito-temporal, auditif et somatomoteurs. Plusieurs réseaux somatosensoriels ont également été définis chez la souris. Un réseau *Executive Control Network* a été défini chez l'humain. Un réseau fronto-pariétal a été défini chez le microcèbe et semble être un homologue de l'*Executive Control Network* humain.

Certains réseaux n'ont en revanche pas pu trouver d'homologue dans les autres espèces. Ce fut le cas pour l'humain du réseau orbito-frontal, du *Salience Network* et du *Dorsal Attention Network*. Deux réseaux sous-corticaux ont été extraits uniquement chez le microcèbe : un réseau impliquant l'amygdale et un impliquant le thalamus que nous avons nommés respectivement *Amygdala Network* et *Thalamic Network*.

Toutes les figures présentées en 3.A. et 3.B. furent générées grâce au logiciel MRIcroGL (« MRIcroGL v1.2.20200331 », s. d.).

A. Réseaux homologues

a. Réseaux visuels

Comme le montre la Figure 20, deux réseaux humains non apparentés impliquaient les aires visuelles, ce qui nous a permis de définir deux RSNs visuels distincts chez l'humain (Fig.20a) :

- un réseau occipito-temporal (RSNh11 : OTN) impliquant le cortex occipital ventral, le gyrus fusiforme et le gyrus temporal inférieur
- un réseau occipito-pariétal (RSNh10 : OPN) impliquant le cortex occipital dorsal, le précuneus et le lobule pariétal inférieur.

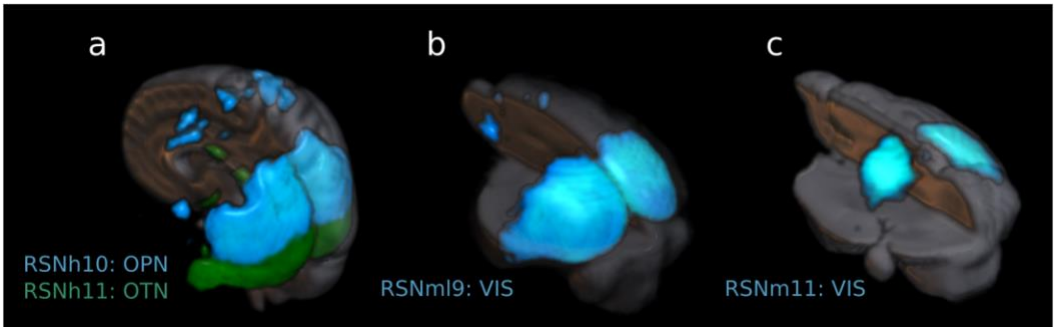
À niveaux de parcellisation supérieurs, ces deux réseaux sont séparés en sous-réseaux médians et latéraux (Fig.17) (Tab.2).

Un unique réseau visuel fut défini chez le microcèbe (Fig.20b) comme comprenant le cortex occipital et le cortex pariétal supérieur et inférieur. À niveaux de parcellisation supérieurs, ce réseau est également séparé en un composant médian et un latéral.

Un unique réseau visuel fut défini chez la souris (Fig.20c) mais ne comprenait que le cortex visuel, contrairement aux réseaux visuels des espèces primates qui comprenaient également des aires associatives.

Figure 20 : Réseaux visuels.

(a) Deux réseaux visuels furent définis chez l'humain : un réseau occipito-pariétal (OPN) et un réseau occipito-temporal (OTN). Un unique réseau visuel (VIS) fut défini chez (b) le microcèbe et (c) la souris.



b. Réseaux auditifs

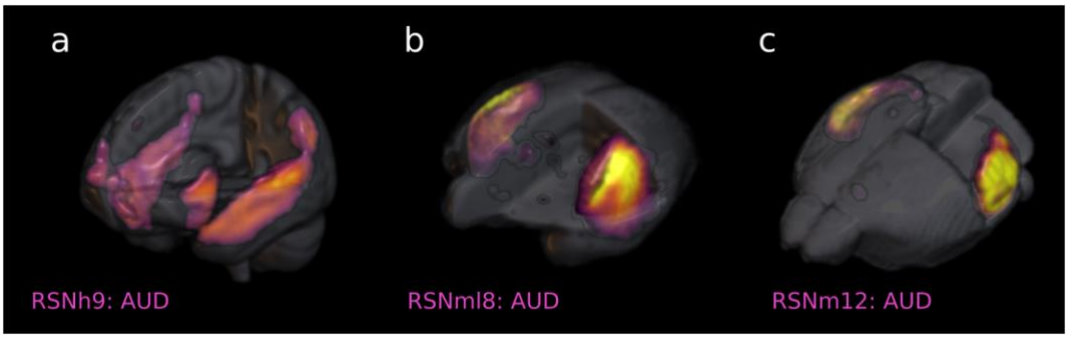
Le réseau auditif décrit chez l'humain comprenait les gyri temporaux moyen et inférieur, le gyrus frontal inférieur et le gyrus pariétal inférieur (Fig.21a).

Chez le microcèbe, le réseau auditif impliquait le cortex temporal supérieur et moyen, mais également le cortex insulaire et le cortex pariétal inférieur (Fig.21b).

Chez la souris, un réseau auditif impliquant le cortex auditif primaire et secondaire et le cortex associatif temporal fut extrait (Fig.21c).

Figure 21 : Réseaux auditifs.

Un unique réseau auditif fut défini chez (a) l'humain, (b) le microcèbe et (c) la souris.



c. Réseaux somatomoteurs et somatosensoriels

Deux réseaux somatomoteurs furent définis chez l'humain (Fig.22a) et le microcèbe (Fig.22b) un médian (RSNh6 : SMN1) et un latéral (RSNh7 : SMN2). Chez l'humain, le réseau somatomoteur médian impliquait les parties médianes de l'aire motrice supplémentaire et des gyri pré- et post-centraux. Le réseau somatomoteur latéral impliquait lui les parties latérales des gyri pré- et post-centraux ainsi que le lobule intra-pariétal. Chez le microcèbe, le réseau somatomoteur médian (RSNml4 : SMN1) impliquait le cortex frontal postérieur et le cortex

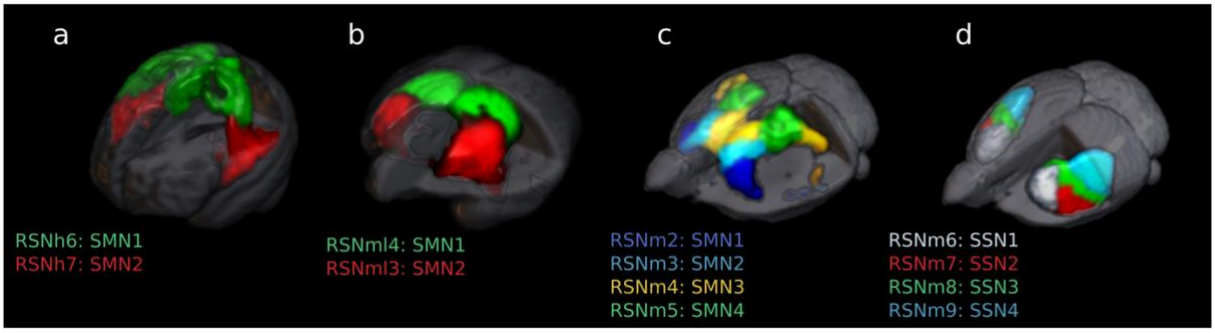
pariétal antérieur et le réseau somatomoteur latéral (RSNml3 : SMN2) le cortex frontal postérieur uniquement.

Ces réseaux impliquaient des aires motrices et sensorielles mais furent nommés *réseaux somatomoteurs* car c'est ainsi qu'ils furent définis dans la littérature. Aucun réseau somatosensoriel ne fut donc défini chez les primates.

Chez la souris, les aires motrices et sensorielles furent découpées en de nombreux réseaux bien circonscrits (Fig.22c) comme décrit dans (Grandjean *et al.*, 2017). Une large partie de ces réseaux étant « orphelins » (Fig.19), ce grand nombre de RSNs somatomoteurs et somatosensoriels n'est pas dû à une séparation en sous-réseaux excessive, mais bien à la présence de nombreux réseaux indépendants. Quatre RSNs somatomoteurs ont été définis : un réseau antérieur (RSNm2 : SMN1) comprenant le cortex moteur primaire et le striatum dorsal, un réseau moyen (RSNm3 : SMN2) impliquant le cortex moteur secondaire, un réseau dorsal (RSNm4 : SMN3) comprenant le cortex moteur secondaire médial et le cortex moteur primaire et un réseau postérieur (RSNm5 : SMN4) impliquant le cortex moteur primaire postérieur. Le réseau somatomoteur dorsal fut le seul à exhiber une connectivité entre des aires cérébrales non contigües. Quatre RSNs somatosensoriels ont également été définis : un réseau antérieur (RSNm6 : SSN1) comprenant le cortex somatosensoriel primaire antérieur, un réseau latéral (RSNm7 : SSN2) comprenant les cortex somatosensoriels primaire et secondaire latéraux, un réseau moyen (RSNm8 : SSN3) impliquant le cortex somatosensoriel secondaire et un réseau postérieur (RSNm9 : SSN4) comprenant le *barrel field cortex*.

Figure 22 : Réseaux somatomoteurs et somatosensoriels.

Deux réseaux somatomoteurs furent définis chez (a) l'humain et (b) le microcèbe : un réseau somatomoteur médian (SMN1) et un latéral (SMN2). (c) Quatre RSNs somatomoteurs furent extraits chez la souris : un réseau antérieur (SMN1), un réseau moyen (SMN2), un réseau dorsal (SMN3) et un réseau postérieur (SMN4). (d) Quatre RSNs somatosensoriels furent également extraits chez la souris : un réseau antérieur (SSN1), un réseau latéral (SSN2), un réseau moyen (SSN3) et un réseau postérieur (SSN4).



d. Réseaux limbiques

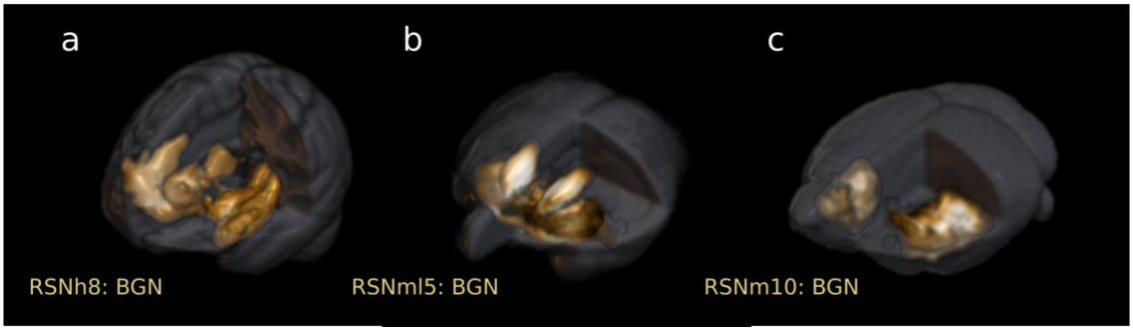
Un unique *Basal Ganglia Network* fut extrait dans chaque espèce.

Chez l'humain (Fig.23a), le *Basal Ganglia Network* comprenait le putamen, le noyau caudé, l'amygdale et l'hippocampe mais aussi des régions corticales comme le gyrus orbital et le cortex insulaire.

Les *Basal Ganglia Networks* du microcèbe et de la souris n'impliquaient eux que des régions sous-corticales : celui du microcèbe n'impliquait que le putamen et le noyau caudé (Fig.23b) et celui de la souris le putamen, le noyau caudé, le globus pallidus et l'amygdale (Fig.23c).

Figure 23 : Réseaux limbiques.

Un unique réseau limbique fut défini chez (a) l'humain, (b) le microcèbe et (c) la souris.



e. Réseau du mode par défaut

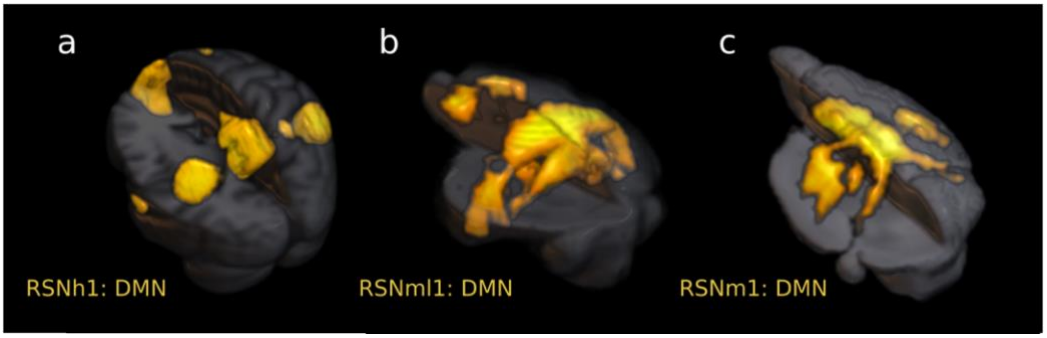
Chez l'humain, le DMN extrait comprenait le cortex préfrontal ventro-médian, le lobe pariétal inférieur, le gyrus cingulaire postérieur et le précuneus (Fig.24a), comme cela est décrit de manière régulière chez l'humain (Raichle *et al.*, 2001 ; Greicius *et al.*, 2003).

Chez le microcèbe, le DMN impliquait le cortex cingulaire postérieur, le cortex frontal antérieur et le cortex pariétal inférieur et supérieur (Fig.24b).

Le DMN extrait chez la souris était composé du cortex cingulaire antérieur et postérieur, ainsi que du cortex somatosensoriel primaire situé en région pariétale (Fig.24c).

Figure 24 : Réseau du mode par défaut.

Un réseau du mode par défaut fut décrit chez (a) l'humain, (b) le microcèbe et (c) la souris.



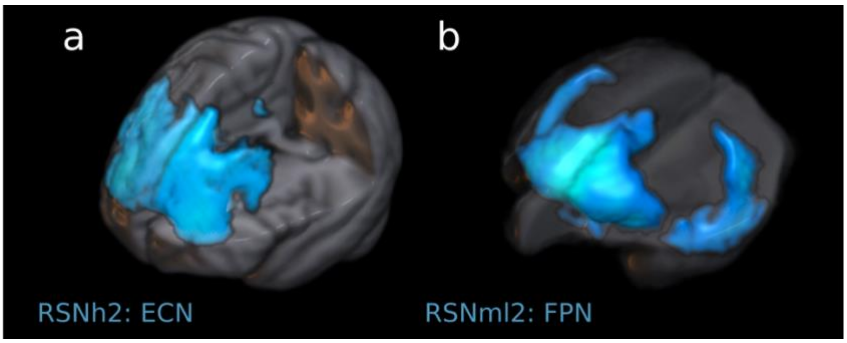
f. Réseau du contrôle exécutif et réseau fronto-pariétal

Un *Executive Control Network* fut extrait des données humaines (RSNh2 : ECN). Comme cela est décrit dans (Beckmann *et al.*, 2005), celui-ci impliquait le gyrus cingulaire antérieur, le gyrus frontal médian et supérieur et une partie du noyau caudé (Fig.25a).

Un réseau fut défini chez le microcèbe comme impliquant le cortex frontal antérieur, cingulaire antérieur, temporal moyen et pariétal inférieur. Sa composition anatomique en fait un bon potentiel homologue de l'*Executive Control Network* chez l'humain. Cependant, cette homologie supposée étant basée uniquement sur des considérations anatomiques, nous avons préféré garder la dénomination anatomique du réseau. Ce RSN de microcèbe fut ainsi nommé réseau fronto-pariétal (RSNml2 : FPN) (Fig.25b).

Figure 25 : Réseau du contrôle exécutif et réseau fronto-pariétal.

(a) Un *Executive Control Network* (ECN) fut mis en évidence chez l'humain. (b) Un réseau fronto-pariétal (FPN) fut mis en évidence chez le microcèbe.



B. Réseaux spécifiques à certaines espèces

a. Réseaux cognitifs supérieurs spécifiques au cerveau humain

Trois réseaux furent mis en évidence spécifiquement chez l'humain. Ces trois réseaux correspondaient à des réseaux décrits dans la littérature comme responsables de fonctions cognitives supérieures.

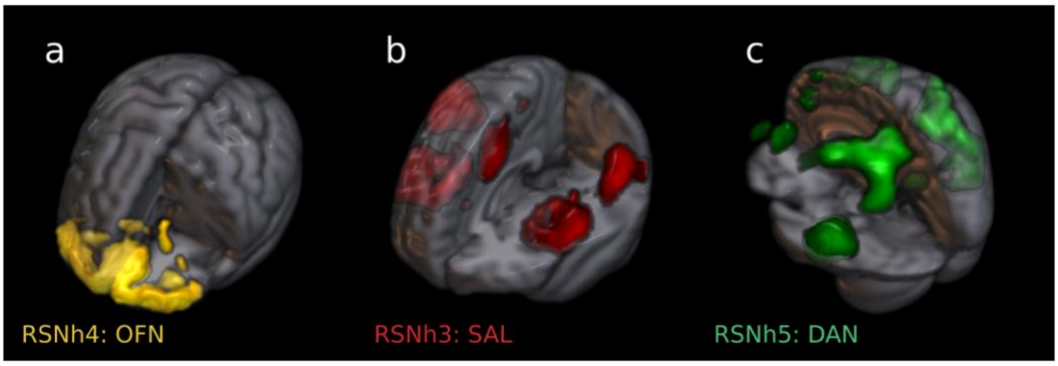
Un réseau orbito-frontal impliquant les gyri orbital, frontal médian et cingulaire antérieur ainsi que le noyau caudé antérieur fut extrait (Fig.26a).

Un *Salience Network* fut défini comme impliquant le gyrus cingulaire antérieur, le cortex insulaire et les ganglions de la base, comme cela est décrit dans (Seeley *et al.*, 2007). Il impliquait cependant également le cortex frontal inférieur et le cortex pariétal inférieur (Fig.26b).

Enfin, un *Dorsal Attention Network* (Fig.26c) fut défini comme impliquant le cortex frontal supérieur ainsi que le cortex temporal supérieur et moyen.

Figure 26 : Réseaux cognitifs spécifiques à l'humain.

Trois réseaux habituellement décrits comme responsables de fonctions cognitives ont été extraits chez l'humain exclusivement. Il s'agit (a) du réseau orbito-frontal (OFN), (b) du *Salience Network* (SAL), et (c) du *Dorsal Attention Network* (DAN).



b. Réseaux sous-corticaux spécifiques au microcèbe

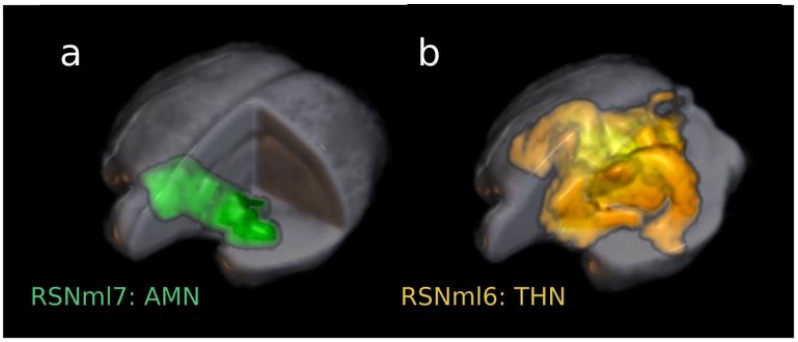
Deux réseaux sous-corticaux ne trouvant pas d'homologues dans les autres espèces furent extraits des données des microcèbes.

Un réseau comprenait l'amygdale et l'hypothalamus, et fut ainsi nommé réseau amygdalien (AMN) (Fig.27a).

Un autre comprenait le thalamus, l'hypothalamus, l'hippocampe et les colliculi dorsaux et ventraux et fut nommé réseau thalamique (THN) (Fig.27b).

Figure 27 : Réseaux sous-corticaux spécifiques au microcèbe.

Deux réseaux sous-corticaux furent extraits exclusivement chez le microcèbe : le réseau amygdalien (AMN) et le réseau thalamique (THN).



4. Discussion

Notre étude a permis de mettre en évidence des RSNs homologues chez l'humain, le microcèbe et la souris. Un DMN hypothétique a entre autres été mis en évidence chez ces trois espèces, ce qui nous permettra par la suite d'utiliser l'IRMf au repos comme outil d'étude de la maladie d'Alzheimer dans des modèles animaux de microcèbe et souris (Fig.24).

Les RSNs trouvés dans chaque espèce et leurs caractéristiques corroborent en outre certaines hypothèses relatives à l'évolution de la fonction cérébrale à travers différents taxons.

Aucune étude n'a, à notre connaissance, étudié la connectivité fonctionnelle en IRMf au repos à l'aide d'un algorithme de DL hiérarchique tel que le nôtre. C'est également une des premières études se concentrant sur les RSNs du microcèbe et utilisant ces derniers comme intermédiaire dans la comparaison entre RSNs de souris et humains.

A. Réseaux homologues et signification fonctionnelle

De nombreux réseaux ont trouvé leur homologue dans les trois espèces, mais possédaient des particularités qui pourraient avoir une signification fonctionnelle intéressante.

a. Réseaux visuel et auditif : connectivité plus étendue chez les primates

- *Réseaux visuels*

Les réseaux visuels mis en évidence chez l'humain étaient séparés en deux : un réseau occipito-pariétal et un réseau occipito-temporal (Fig.20a). Ces réseaux correspondent aux deux voies de traitement des informations visuelles décrites par (Mishkin *et al.*, 1983) et confirmées par des études lésionnelles (Ettlinger, 1990) : une voie occipito-temporale (ou voie du « what ») permettant l'identification des objets et une voie occipito-pariétale (ou voie du « where ») permettant le placement des objets dans l'espace. Des réseaux similaires ont été mis en évidence en rsfMRI (Laird *et al.*, 2011) (Fig.6). Cependant les RSNs visuels humains

sont le plus souvent séparés en réseaux médian et latéral (voir I.2.B. Réseau visuel). De manière intéressante, les réseaux occipito-pariétal et occipito-temporal mis en évidence dans notre étude étaient séparés en sous-réseaux médians et latéral à niveau de parcellisation supérieur (Fig.17) (Tab.2).

Chez le microcèbe, le réseau visuel (Fig.20b) incluait le cortex occipital mais également le cortex pariétal. Ce réseau était lui aussi séparé en sous-réseaux médial et latéral, ce qui concorde avec ce qui est retrouvé chez le macaque (Fig.13). Cela concorde également en partie avec ce qui fut retrouvé chez le ouistiti par (Belcher *et al.*, 2013), où quatre réseaux visuels étaient décrits : un réseau médian « visuel primaire » et trois latéraux « d'ordre supérieur ».

Chez la souris, le réseau visuel était circonscrit au cortex occipital (Fig.20c), comme décrit dans (Grandjean *et al.*, 2017) (Fig.14), contrairement aux RSNs visuels des deux autres espèces qui impliquaient également des aires associatives.

- *Réseaux auditifs*

Le réseau auditif décrit chez l'humain (Fig.21a) correspondait au réseau auditif décrit dans (Hutchison et Everling, 2012), mais était plus étendu que les réseaux décrits dans (Laird *et al.*, 2011 ; Mantini *et al.*, 2013) (Fig.6 : RSN16, Fig.10 : RSNh8).

Chez le microcèbe, le réseau auditif impliquait également le cortex insulaire (Fig.21b) comme cela était décrit dans (Belcher *et al.*, 2013) chez le ouistiti. Cependant, cela peut être imputé à la difficulté de définir une séparation entre cortex temporal et insulaire chez ces espèces lissencéphales. Une définition des limites du cortex auditif (grâce à des études en *block task* ou en mesurant les potentiels évoqués auditifs par exemple) pourrait permettre une définition plus précise de ce RSN.

Chez la souris, le réseau auditif impliquait les cortex primaires et secondaires (Fig.21c) comme cela fut décrit dans (Grandjean *et al.*, 2017) (Fig.14). Il impliquait cependant aussi le cortex associatif temporal, qui d'après (Grandjean *et al.*, 2020) est impliqué dans le DMN (Fig.15).

- *Évolution du traitement de l'information*

Des réseaux auditifs et visuels furent donc extraits dans les trois espèces, mais présentaient des différences anatomiques semblant suggérer une connectivité plus étendue aux aires associatives chez les primates (même si l'aire temporale associative semblait impliquée dans le réseau auditif chez la souris). Comme suggéré dans (Ardesch *et al.*, 2019), cela pourrait sous-entendre une adaptation évolutive des cerveaux de l'humain et du microcèbe vers le traitement multimodal de l'information pour optimiser son interprétation cognitive.

b. Réseau limbique : connectivité plus étendue chez les primates

Un *Basal Ganglia Network* fut extrait chez le microcèbe et chez la souris, et chacun correspondait à ce qui fut décrit respectivement dans (Belcher *et al.*, 2013 ; Ghahremani *et al.*, 2016) et (Sforazzini *et al.*, 2014 ; Grandjean *et al.*, 2017 ; Grandjean *et al.*, 2020).

Le *Basal Ganglia Network* extrait chez l'humain impliquait le cortex orbital et insulaire (Fig.23a). Cela était divergent avec les publications en rsfMRI décrivant ce réseau comme restreint aux ganglions de la base (Laird *et al.*, 2011 ; Ghahremani *et al.*, 2016) (Fig.6 : RSN3). Cette connectivité plus étendue chez l'humain pourrait néanmoins avoir une pertinence fonctionnelle. En effet, la connexion entre les ganglions de de la base et le cortex orbito-frontal fut décrite comme ayant une importance dans l'exécution de tâches dirigées vers un but (Hollerman *et al.*, 2000), l'interprétation des récompenses (Schultz *et al.*, 2000) et le contrôle inhibiteur (Aron *et al.*, 2007). Ce lien entre ganglions de la base et cortex orbito-frontal pourrait donc être cohérent avec un développement plus poussé de ces fonctions chez l'humain.

c. Organisation du réseau somatomoteur : primates et souris

Les réseaux somatomoteurs définis chez l'humain et le microcèbe étaient cohérents avec ce qui a été décrit dans (Damoiseaux *et al.*, 2006 ; Laird *et al.*, 2011 ; Mantini *et al.*, 2013 ; Ghahremani *et al.*, 2016), c'est-à-dire séparés en un réseau médian (ou dorsal) et un réseau latéral (ou ventral).

De manière intéressante, cette séparation médio-latérale ne suit pas la ségrégation antéro-postérieure bien établie du cortex somatosensoriel (les aires motrices étant antérieures et les aires sensorielles postérieures) (Penfield et Boldrey, 1937). Elle correspond plutôt à une ségrégation somatotopique de ces zones, les réseaux somatomoteurs latéral et médian étant responsables respectivement de la tête et du corps.

Les RSNs somatosensoriels et somatomoteurs mis en évidence chez la souris étaient bien plus nombreux que chez les primates et étaient circonscrits à des aires restreintes (Fig.22c), comme décrit dans (Grandjean *et al.*, 2017 ; Grandjean *et al.*, 2020). Ces réseaux pouvaient de plus facilement être attribués dans la plupart des cas à des aires uniquement motrices ou uniquement sensorielles. Cette différence d'organisation du cortex somatomoteur entre espèces de primates et souris est peu étudiée et commentée dans la littérature.

d. Aires impliquées dans le réseau du mode par défaut

Un DMN fut extrait dans les trois espèces, et impliquait dans chacune le cortex cingulaire postérieur et le cortex pariétal (Fig.24). Ce DMN pourra par la suite fournir un cadre d'étude de la progression de la maladie d'Alzheimer dans les modèles animaux.

Chez les primates, certaines régions préfrontales étaient impliquées. Chez l'humain, le DMN impliquait le cortex préfrontal ventro-médian comme décrit dans (Raichle *et al.*, 2001 ; Laird *et al.*, 2011 ; Mantini *et al.*, 2013), une région impliquée dans la prise de décision, la régulation émotionnelle et l'attribution de valeur (Lopez-Persem *et al.*, 2019). Chez le microcèbe, c'est le cortex préfrontal dorso-latéral qui était impliqué dans le DMN (une aire responsable chez l'humain de la planification (Dagher *et al.*, 1999) et de la mémoire de travail (D'Esposito *et al.*, 1995 ; Levy et Goldman-Rakic, 2000)). Cette différence de localisation de la composante frontale du DMN peut s'expliquer par la différence de volume du cortex préfrontal entre l'humain et le microcèbe (Chaplin *et al.*, 2013). Cela ne signifie pas nécessairement que les aires impliquées dans le DMN ont des fonctions différentes en fonction des espèces. Une homologie entre ces zones pourrait même être établie sur la base de leur connectivité fonctionnelle (Mars *et al.*, 2014).

Le DMN défini chez la souris n'impliquait pas de région frontale, comme cela fut décrit dans (Sforazzini *et al.*, 2014 ; Grandjean *et al.*, 2017 ; Grandjean *et al.*, 2020) (Fig.14,15) mais impliquait bien le cortex cingulaire postérieur et le cortex pariétal.

e. Réseau du contrôle exécutif chez l'humain et réseau fronto-pariétal chez le microcèbe

Un ECN fut extrait des données humaines (Fig.25a). Contrairement à ce qui est décrit dans (Seeley *et al.*, 2007 ; Yeo *et al.*, 2011 ; Raichle, 2011 ; Lee *et al.*, 2012), celui-ci ne présentait pas de connectivité fronto-pariétale mais une implication du cortex préfrontal dorso-latéral et du cortex cingulaire antérieur, comme décrit dans (Beckmann *et al.*, 2005). Ces aires sont en outre responsables du contrôle cognitif lors d'une action dirigée vers un but (D'Esposito *et al.*, 1995 ; MacDonald, 2000 ; Levy et Goldman-Rakic, 2000).

Un réseau impliquant le cortex frontal antérieur et cingulaire antérieur, ainsi que le cortex temporal moyen et pariétal inférieur a été mis en évidence chez le microcèbe (Fig.25b). Un réseau fronto-pariétal fut également mis en évidence dans (Ghahremani *et al.*, 2016) mais n'impliquait pas le cortex temporal (Fig.13). Ce réseau fut supposé être l'homologue du *Dorsal Attention Network* ou de *l'Executive Control Network*. Il était pour nous plus probable que ce réseau soit l'homologue de l'*Executive Control Network* humain étant donné l'implication du cortex cingulaire antérieur.

B. Réseaux spécifiques à certaines espèces et signification fonctionnelle

a. Réseaux cognitifs supérieurs chez l'humain

Trois réseaux définis dans la littérature comme responsables de fonctions cognitives complexes n'ont été retrouvés que chez l'humain (Fig.26).

Un réseau orbito-frontal fut mis en évidence comme décrit dans (Laird *et al.*, 2011) (Fig.6 : RSN2), c'est-à-dire impliquant le cortex orbito-frontal, le cortex cingulaire antérieur prégénual et les ganglions de la base antérieurs (Fig.26a).

Un *Salience Network* fut défini comme impliquant le gyrus cingulaire antérieur, le cortex insulaire et les ganglions de la base, similairement à ce qui fut décrit dans (Seeley *et al.*, 2007), mais impliquait également le cortex frontal inférieur et le cortex pariétal inférieur (Fig.26b).

Un *Dorsal Attention Network* fut enfin défini comme comprenant des aires correspondant au modèle de (Corbetta et Shulman, 2002), à l'exception du cortex temporal qui n'est habituellement pas décrit dans ce réseau (Fig.26c).

Aucun *Ventral Attention Network* ne fut extrait. Les régions décrites comme impliquées dans ce réseau (le cortex frontal ventral et la jonction temporo-pariétale (Corbetta et Shulman, 2002)) faisaient partie du réseau auditif (Fig.21a) et du *Salience Network* (Fig.26b). Cela peut suggérer que le *Ventral Attention Network* aurait pu être extrait d'un de ces réseaux à d plus élevé, ou bien que le *Ventral Attention Network* et le *Salience Network* sont en fait équivalents, comme cela fut évoqué dans (Touroutoglou *et al.*, 2012).

L'extraction de ces RSNs chez l'humain et non chez les deux autres espèces pourrait corroborer l'hypothèse que l'évolution récente du cerveau humain a favorisé l'expansion de réseaux alloués à des fonctions cognitives complexes (Wei *et al.*, 2019).

b. Réseaux sous-corticaux chez le microcèbe

A l'inverse, deux réseaux sous-corticaux n'ont été retrouvés que chez le microcèbe, le *Thalamic Network* et l'*Amygdala Network* (Fig.27). Ces réseaux ne furent à notre connaissance jamais mis en évidence chez le ouistiti ou le macaque. Ils furent mis en évidence chez la souris dans certaines études (Sforazzini *et al.*, 2014 ; Mechling *et al.*, 2014 ; Grandjean *et al.*, 2017 ; Grandjean *et al.*, 2020), mais pas dans la nôtre. Leur rôle putatif est très peu discuté dans la littérature.

C. Limites et perspectives

a. Comparabilité des résultats

Une réserve peut tout d'abord être émise quant à la comparabilité des résultats. En effet, les divergences d'anesthésie, de matériel d'acquisition et de prétraitement pourraient potentiellement être la cause des différences de connectivité fonctionnelle observées entre les espèces, mais nos choix ont cependant permis de privilégier la qualité des images obtenues.

Le protocole d'anesthésie utilisé pour l'acquisition des données chez la souris permet une optimisation de la qualité des images (Grandjean *et al.*, 2014b). Nous l'avons donc choisi délibérément même s'il diffère du protocole utilisé pour le microcèbe. L'acquisition des données humaines ne pouvant pas être réalisée sous anesthésie pour des raisons éthiques évidentes, cette limite devra à l'avenir être contournée en réalisant toutes les acquisitions sur sujets vigiles comme cela fut fait dans plusieurs études sur des primates (Mantini *et al.*, 2011 ; Belcher *et al.*, 2013) et rongeurs (Yoshida *et al.*, 2016 ; Y. Liu *et al.*, 2019). Cela nécessitera néanmoins une habituation préalable des animaux à la machine d'IRM, une optimisation des protocoles et un plus grand nombre d'acquisitions pour contrebalancer l'augmentation du bruit engendrée. Il faudra également garder à l'esprit que malgré ces précautions, la qualité diminuée des images les rendra moins facilement exploitables.

Le prétraitement des données différait également entre le microcèbe et la souris d'une part et l'humain d'autre part. Malgré l'existence de pipelines standardisés, les algorithmes de prétraitement sont souvent développés spécialement pour les données (Esteban *et al.*, 2019), ce qui permet d'optimiser la qualité des images mais introduit un problème de répétabilité et de comparabilité. Le prétraitement peut en effet modifier l'interprétation des images de manière significative (Gavrilescu *et al.*, 2008). Le développement d'outils de prétraitement plus standardisés (comme celui proposé par (Esteban *et al.*, 2019)) pourra à l'avenir apporter une réponse à ce problème.

b. Méthode d'extraction des réseaux

Notre méthode d'analyse par DL hiérarchique (Fig.13) nous a permis d'extraire des RSNs sans se soucier du nombre de composants à extraire, mais elle présente également certaines limites.

Comme cela est le cas dans toutes les études utilisant des algorithmes de SAS, notre méthode d'analyse est tout d'abord très dépendante de l'expérimentateur et de ses connaissances préalables sur les RSNs déjà décrits dans la littérature. Or, comme cela a été discuté (voir I.2.B. et I.3.B.), les RSNs ne sont pas toujours définis de manière consensuelle entre les études. De plus, les données manquent en ce qui concerne le microcèbe, ce qui nous a amené à comparer nos résultats aux RSNs décrits chez le ouistiti et le macaque.

De plus, les aires cérébrales impliquées dans chaque RSN ont été déterminées à l'aide d'atlas cérébraux détaillés, mais non consensuels entre les espèces. Les régions cérébrales humaines ont été définies historiquement par des caractéristiques anatomiques ou histologiques, or les cerveaux du microcèbe et de la souris ne possèdent pas les mêmes caractéristiques anatomiques et histologiques que le cerveau humain. L'application de cette nomenclature à ceux-ci est donc impossible. La division entre aires frontales, pariétales, temporales et occipitales ne peut par exemple être adaptée rigoureusement entre espèces. Ces aires sont en effet délimitées par des sulci présents chez l'humain mais absents du cerveau des rongeurs et du microcèbe. Cela pose une difficulté non négligeable dans l'établissement de réseaux homologues et leur comparaison interspécifique. Afin d'avoir une approche plus rigoureuse et de pouvoir comparer les RSNs sans biais dus aux atlas cérébraux, une stratégie impliquant une déformation cérébrale (comme appliqué par (Mantini *et al.*, 2013) (Fig.11)) devra être développée.

Conclusion

Des RSNs cohérents avec la littérature ont été extraits chez l'humain, le microcèbe et la souris grâce à un algorithme de DL hiérarchique. Une comparaison anatomique de ces RSNs a été effectuée afin d'établir des homologies entre les RSNs de ces différentes espèces. Un DMN hypothétique a entre autres été mis en évidence chez les trois espèces, ce qui nous permettra par la suite d'utiliser l'IRMf au repos comme outil d'étude de la maladie d'Alzheimer dans des modèles de microcèbe et de souris.

Aucune étude n'avait, à notre connaissance, étudié la connectivité fonctionnelle en IRMf au repos à l'aide d'un algorithme de DL hiérarchique. C'est également une des premières études décrivant des RSNs chez le microcèbe.

Les RSNs trouvés dans chaque espèce et leurs caractéristiques corroborent en outre certaines hypothèses relatives à l'évolution de la fonction cérébrale à travers différents taxons. Les différences inter-spécifiques dans les réseaux visuels et auditifs semblent suggérer une adaptation évolutive du cerveau primate facilitant l'interprétation cognitive de stimuli sensoriels. Les différences observées dans le *Basal Ganglia Network* suggèrent elles une évolution du cerveau humain vers un contrôle inhibiteur et exécutif plus développé. De plus, la présence de trois réseaux impliqués dans des fonctions cognitives complexes chez l'humain exclusivement (l'*Orbito-Frontal Network*, le *Salience Network* et le *Dorsal Attention Network*) semble corroborer l'hypothèse que l'évolution récente du cerveau humain a privilégié l'expansion de réseaux alloués à ces fonctions complexes.

Certaines limites de l'étude pourront dans le futur être résolues grâce à la création de nouveaux outils ou de nouveaux protocoles d'acquisition. Les biais dus à l'utilisation d'atlas anatomiques non consensuels entre les différentes espèces pourront notamment être résolus par l'utilisation d'une stratégie de déformation cérébrale. Les homologies supposées dans cette étude pourront alors être confirmées et permettre la définition d'un cadre d'étude plus rigoureux dans nos futures études translationnelles.

.

.

Liste des références bibliographiques

ABRAHAM A., PEDREGOSA F., EICKENBERG M., *et al.* (2014) Machine learning for neuroimaging with scikit-learn. *Front. Neuroinformatics* 8

ARDESCH D.J., SCHOLTENS L.H., LI L., *et al.* (2019) Evolutionary expansion of connectivity between multimodal association areas in the human brain compared with chimpanzees. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 116(14), 7101-7106

ARON A.R., DURSTON S., EAGLE D.M., *et al.* (2007) Converging Evidence for a Fronto-Basal-Ganglia Network for Inhibitory Control of Action and Cognition. *J. Neurosci.* 27(44), 11860-11864

AUJARD F., DKHISSI-BENYAHYA O., FOURNIER I., *et al.* (2001) Artificially accelerated aging by shortened photoperiod alters early gene expression (Fos) in the suprachiasmatic nucleus and sulfatoxymelatonin excretion in a small primate, Microcebus murinus. *Neuroscience* 105(2), 403-412

BANDETTINI P.A., WONG E.C., HINKS R.S., TIKOFSKY R.S., HYDE J.S. (1992) Time course EPI of human brain function during task activation. *Magn. Reson. Med.* 25(2), 390-397

BARTTFELD P., UHRIG L., SITT J.D., *et al.* (2015) Signature of consciousness in the dynamics of resting-state brain activity. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 112(3), 887-892

BEATY R.E., BENEDEK M., WILKINS R.W., *et al.* (2014) Creativity and the default network: A functional connectivity analysis of the creative brain at rest. *Neuropsychologia* 64, 92-98

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. B Biol. Sci.* 360(1457), 1001-1013

BELCHER A.M., YEN C.C., STEPP H., *et al.* (2013) Large-Scale Brain Networks in the Awake, Truly Resting Marmoset Monkey. *J. Neurosci.* 33(42), 16796-16804

BISWAL B., ZERRIN YETKIN F., 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(4), 537-541

BISWAL B.B., MENNES M., ZUO X.-N., *et al.* (2010) Toward discovery science of human brain function. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 107(10), 4734-4739

BLOCH F. (1946) Nuclear Induction. *Phys. Rev.* 70(7-8), 460-474

BOUCHAGA S., NADKARNI N., CELESTINE M., *et al.* (2017) SAMMBA-MRI. *In Sammba-MRI : Small Mammals NeuroImaging in Python* [http://sammba-mri.github.io] (consulté le 21/02/2020)

BRAINNETOME CENTER (2014) Atlas Brainnetome. *In Brainnetome Atlas* [http://atlas.brainnetome.org] (consulté le 21/02/2020)

BUCKNER R.L. (2005) Molecular, Structural, and Functional Characterization of Alzheimer's Disease: Evidence for a Relationship between Default Activity, Amyloid, and Memory. *J. Neurosci.* 25(34), 7709-7717

BUCKNER R.L., ANDREWS-HANNA J.R., SCHACTER D.L. (2008) The Brain's Default Network. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1124(1), 1-38

BUKHARI Q., SCHROETER A., COLE D.M., RUDIN M. (2017) Resting State fMRI in Mice Reveals Anesthesia Specific Signatures of Brain Functional Networks and Their Interactions. *Front. Neural Circuits* 11

BUXTON R.B., WONG E.C., FRANK L.R. (1998) Dynamics of blood flow and oxygenation changes during brain activation: the balloon model. *Magn. Reson. Med.* 39(6), 855-864

BUZSAKI G. (2004) Neuronal Oscillations in Cortical Networks. *Science* 304(5679), 1926-1929

BUZSÁKI G. (2006) Rhythms of the brain, *Rhythms of the brain*. New York, NY, US, Oxford University Press

CELESTINE M., NADKARNI N.A., GARIN C.M., BOUGACHA S., DHENAIN M. (2020) Sammba-MRI: A Library for Processing SmAll-MaMmal BrAin MRI Data in Python. *Front. Neuroinformatics* 14

CHAPLIN T.A., YU H.-H., SOARES J.G.M., GATTASS R., ROSA M.G.P. (2013) A Conserved Pattern of Differential Expansion of Cortical Areas in Simian Primates. *J. Neurosci.* 33(38), 15120-15125

CHON U., VANSELOW D.J., CHENG K.C., KIM Y. (2019) Enhanced and unified anatomical labeling for a common mouse brain atlas. *Nat. Commun.* 10(1), 5067

COCCHI L., ZALESKY A., FORNITO A., MATTINGLEY J.B. (2013) Dynamic cooperation and competition between brain systems during cognitive control. *Trends Cogn. Sci.* 17(10), 493-501

COMON P. (1992) Independent Component Analysis. *In Higher-Order Statistics*. Eds Lacoume J.L., Amsterdam, Elsevier, pp 29-38

CORBETTA M., SHULMAN G.L. (2002) Control of goal-directed and stimulus-driven attention in the brain. *Nat. Rev. Neurosci.* 3(3), 201-215

COX R.W. (1996) AFNI: software for analysis and visualization of functional magnetic resonance neuroimages. *Comput. Biomed. Res. Int. J.* 29(3), 162-173

DAGHER A., OWEN A.M., BOECKER H., BROOKS D.J. (1999) Mapping the network for planning: a correlational PET activation study with the Tower of London task. *Brain J. Neurol.* 122 (Pt 10), 1973-1987

DAMADIAN R. (1971) Tumor Detection by Nuclear Magnetic Resonance. *Science* 171(3976), 1151-1153

DAMADIAN R., GOLDSMITH M., MINKOFF L. (1977) NMR in cancer: XVI. FONAR image of the live human body. *Physiol. Chem. Phys.* 9(1), 97-100, 108

DAMOISEAUX J.S., ROMBOUTS S.A.R.B., BARKHOF F., *et al.* (2006) Consistent resting-state networks across healthy subjects. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 103(37), 13848-13853

D'ARGEMBEAU A., COLLETTE F., VAN DER LINDEN M., *et al.* (2005) Self-referential reflective activity and its relationship with rest: a PET study. *NeuroImage* 25(2), 616-624

DAUBECHIES I., ROUSSOS E., TAKERKART S., *et al.* (2009) Independent component analysis for brain fMRI does not select for independence. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 106(26), 10415-10422

D'ESPOSITO M., DETRE J.A., ALSOP D.C., *et al.* (1995) The neural basis of the central executive system of working memory. *Nature* 378(6554), 279-281

DORIA V., BECKMANN C.F., ARICHI T., *et al.* (2010) Emergence of resting state networks in the preterm human brain. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 107(46), 20015-20020

DORR A.E., STEADMAN P.E., ULLMAN J.F.P, *et al*. (2016) DSURQE. *In Mouse Imaging Center Public* [https://wiki.mouseimaging.ca/display/MICePub/Mouse+Brain+Atlases] (consulté le 21/02/2020)

DOSENBACH N.U.F., NARDOS B., COHEN A.L., *et al.* (2010) Prediction of Individual Brain Maturity Using fMRI. *Science* 329(5997), 1358-1361

D'SOUZA D.V., JONCKERS E., BRUNS A., *et al.* (2014) Preserved Modular Network Organization in the Sedated Rat Brain. *PLoS ONE* 9(9), e106156

ESTEBAN O., MARKIEWICZ C.J., BLAIR R.W., *et al.* (2019) fMRIPrep: a robust preprocessing pipeline for functional MRI. *Nat. Methods* 16(1), 111-116

ETTLINGER G. (1990) "Object Vision" and "Spatial Vision": The Neuropsychological Evidence for the Distinction. *Cortex* 26(3), 319-341

EVANS A.C., COLLINS D., MILNER B. (1992) An MRI- Based Stereotactic Atlas from 250 Young Normal Subjects. *Society for Neuroscience Abstracts*, Vol. 18, No. 179, p. 408

FAIR D.A., DOSENBACH N.U.F., CHURCH J.A., *et al.* (2007) Development of distinct control networks through segregation and integration. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 104(33), 13507-13512

FAN L., LI H., ZHUO J., *et al.* (2016) The Human Brainnetome Atlas: A New Brain Atlas Based on Connectional Architecture. *Cereb. Cortex* 26(8), 3508-3526

FOX M.D., SNYDER A.Z., VINCENT J.L., *et al.* (2005) The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 102(27), 9673-9678

FOX M.D., CORBETTA M., SNYDER A.Z., VINCENT J.L., RAICHLE M.E. (2006) Spontaneous neuronal activity distinguishes human dorsal and ventral attention systems. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 103(26), 10046-10051

FOX M.D. (2010) Clinical applications of resting state functional connectivity. *Front. Syst. Neurosci.*

FOX M.D., RAICHLE M.E. (2007) Spontaneous fluctuations in brain activity observed with functional magnetic resonance imaging. *Nat. Rev. Neurosci.* 8(9), 700-711

FRANSSON P., SKIOLD B., HORSCH S., *et al.* (2007) Resting-state networks in the infant brain. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 104(39), 15531-15536

GARIN C.M., NADKARNI N.A., LANDEAU B., *et al.* (2019) Resting state cerebral networks in mouse lemur primates: from multilevel validation to comparison with humans (preprint). *bioRxiv*, 599423.

GAVRILESCU M., STUART G.W., ROSSELL S., *et al.* (2008) Functional connectivity estimation in fMRI data: Influence of preprocessing and time course selection. *Hum. Brain Mapp.* 29(9), 1040-1052

GHAHREMANI M., HUTCHISON R.M., MENON R.S., EVERLING S. (2016) Frontoparietal Functional Connectivity in the Common Marmoset. *Cereb. Cortex* , cercor;bhw198v2

GLOVER G.H. (2011) Overview of Functional Magnetic Resonance Imaging. *Neurosurg. Clin. N. Am.* 22(2), 133-139

GOÑI J., HEUVEL M.P. van den, AVENA-KOENIGSBERGER A., *et al.* (2014) Resting-brain functional connectivity predicted by analytic measures of network communication. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 111(2), 833-838

GRAMFORT A., THIRION B., DUPRE E. (2010) DL Nilearn. *In Nilearn : Statistics for NeuroImaging in Python* [https://nilearn.github.io/modules/generated/nilearn.decomposition.DictLearning.html] (consulté le 21/02/2020)

GRANDJEAN J., SCHROETER A., HE P., *et al.* (2014a) Early alterations in functional connectivity and white matter structure in a transgenic mouse model of cerebral amyloidosis. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 34(41), 13780-13789

GRANDJEAN J., SCHROETER A., BATATA I., RUDIN M. (2014b) Optimization of anesthesia protocol for resting-state fMRI in mice based on differential effects of anesthetics on functional connectivity patterns. *NeuroImage* 102, 838-847

GRANDJEAN J., ZERBI V., BALSTERS J.H., WENDEROTH N., RUDIN M. (2017) Structural Basis of Large-Scale Functional Connectivity in the Mouse. *J. Neurosci.* 37(34), 8092-8101

GRANDJEAN J., CANELLA C., ANCKAERTS C., *et al.* (2020) Common functional networks in the mouse brain revealed by multi-centre resting-state fMRI analysis. *NeuroImage* 205, 116278

GRATTON C., LEE T.G., NOMURA E.M., D'ESPOSITO M. (2013) The effect of theta-burst TMS on cognitive control networks measured with resting state fMRI. *Front. Syst. Neurosci.* 7

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.* 100(1), 253-258

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.* 101(13), 4637-4642

HE B.J., SNYDER A.Z., ZEMPEL J.M., SMYTH M.D., RAICHLE M.E. (2008) Electrophysiological correlates of the brain's intrinsic large-scale functional architecture. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 105(41), 16039-16044

HE L., PARIKH N.A. (2016) Brain functional network connectivity development in very preterm infants: The first six months. *Early Hum. Dev.* 98, 29-35

HE B.J., RAICHLE M.E. (2009) The fMRI signal, slow cortical potential and consciousness. *Trends Cogn. Sci.* 13(7), 302-309

HOLLERMAN J.R., TREMBLAY L., SCHULTZ W. (2000) Involvement of basal ganglia and orbitofrontal cortex in goal-directed behavior. *Prog. Brain Res.* 126, 193-215

HONEY C.J., KÖTTER R., BREAKSPEAR M., SPORNS O. (2007) Network structure of cerebral cortex shapes functional connectivity on multiple time scales. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 104(24), 10240-10245

HSU L.-M., LIANG X., GU H., *et al.* (2016) Constituents and functional implications of the rat default mode network. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 113(31), E4541-E4547

HUETTEL S.A., SONG A.W., MCCARTHY G. (2014) Functional magnetic resonance imaging, 3rd ed. Sunderland, Mass., Sinauer

HUNTENBURG J.M., YEOW L.Y., MANDINO F., GRANDJEAN J. (2020) Gradients of functional connectivity in the mouse cortex reflect neocortical evolution. *NeuroImage* 225, 117528

HUTCHISON R.M., MIRSATTARI S.M., JONES C.K., GATI J.S., LEUNG L.S. (2010) Functional Networks in the Anesthetized Rat Brain Revealed by Independent Component Analysis of Resting-State fMRI. *J. Neurophysiol.* 103(6), 3398-3406

HUTCHISON R.M., LEUNG L.S., MIRSATTARI S.M., *et al.* (2011) Resting-state networks in the macaque at 7T. *NeuroImage* 56(3), 1546-1555

HUTCHISON R.M., EVERLING S. (2012) Monkey in the middle: why non-human primates are needed to bridge the gap in resting-state investigations. *Front. Neuroanat.* 6

JONCKERS E., VAN AUDEKERKE J., DE VISSCHER G., VAN DER LINDEN A., VERHOYE M. (2011) Functional Connectivity fMRI of the Rodent Brain: Comparison of Functional Connectivity Networks in Rat and Mouse. *PLoS ONE* 6(4), e18876

KACHENOURA A., ALBERA L., SENHADJI L. (2007) Séparation aveugle de sources en ingénierie biomédicale. *IRBM* 28(1), 20-34

KATZ L.C., SHATZ C.J. (1996) Synaptic activity and the construction of cortical circuits. *Science* 274(5290), 1133-1138

KHOSLA M., JAMISON K., NGO G.H., KUCEYESKI A., SABUNCU M.R. (2019) Machine learning in resting-state fMRI analysis. *Magn. Reson. Imaging*, *Artificial Intelligence in MRI* 64, 101-121

KWONG K.K., BELLIVEAU J.W., CHESLER D.A., *et al.* (1992) Dynamic magnetic resonance imaging of human brain activity during primary sensory stimulation. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 89(12), 5675-5679

LAIRD A.R., FOX P.M., EICKHOFF S.B., *et al.* (2011) Behavioral interpretations of intrinsic connectivity networks. *J. Cogn. Neurosci.* 23(12), 4022-4037

LAUTERBUR P.C. (1973) Image Formation by Induced Local Interactions: Examples Employing Nuclear Magnetic Resonance. *Nature* 242(5394), 190-191

LEE M.H., HACKER C.D., SNYDER A.Z., *et al.* (2012) Clustering of Resting State Networks. *PLOS ONE* 7(7), e40370

LEE M.H., SMYSER C.D., SHIMONY J.S. (2013) Resting state fMRI: A review of methods and clinical applications. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 34(10), 1866-1872

LEVY R., GOLDMAN-RAKIC P.S. (2000) Segregation of working memory functions within the dorsolateral prefrontal cortex. *Exp. Brain Res.* 133(1), 23-32

LEWIS C.M., BALDASSARRE A., COMMITTERI G., ROMANI G.L., CORBETTA M. (2009) Learning sculpts the spontaneous activity of the resting human brain. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 106(41), 17558-17563

LI B., LIU R., HUANG Q., *et al.* (2014) Coherent slow cortical potentials reveal a superior localization of resting-state functional connectivity using voltage-sensitive dye imaging. *NeuroImage* 91, 162-168

LIU C., YEN C.C.-C., SZCZUPAK D., *et al.* (2019) Anatomical and functional investigation of the marmoset default mode network. *Nat. Commun.* 10(1), 1975

LIU Y., PEREZ P.D., MA Zilu, *et al.* (2019) An open database of resting-state fMRI in awake rats. NeuroImage 220, 117094

LOGOTHETIS N.K. (2008) What we can do and what we cannot do with fMRI. *Nature* 453(7197), 869-878

LOPEZ-PERSEM A., VERHAGEN L., AMIEZ C., PETRIDES M., SALLET J. (2019) The Human Ventromedial Prefrontal Cortex: Sulcal Morphology and Its Influence on Functional Organization. *J. Neurosci.* 39(19), 3627-3639

MACDONALD A.W. (2000) Dissociating the Role of the Dorsolateral Prefrontal and Anterior Cingulate Cortex in Cognitive Control. *Science* 288(5472), 1835-1838

MANSFIELD P., MAUDSLEY A.A. (1977) Medical imaging by NMR. *Br. J. Radiol.* 50(591), 188-194

MANTINI D., GERITS A., NELISSEN K., *et al.* (2011) Default Mode of Brain Function in Monkeys. *J. Neurosci.* 31(36), 12954-12962

MANTINI D., CORBETTA M., ROMANI G.L., ORBAN G.A., VANDUFFEL W. (2013) Evolutionarily Novel Functional Networks in the Human Brain? *J. Neurosci.* 33(8), 3259-3275

MARGULIES D.S., VINCENT J.L., KELLY C., *et al.* (2009) Precuneus shares intrinsic functional architecture in humans and monkeys. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 106(47), 20069-20074

MARS R.B., NEUBERT F.-X., VERHAGEN L., *et al.* (2014) Primate comparative neuroscience using magnetic resonance imaging: promises and challenges. *Front. Neurosci.* 8

MECHLING A.E., HÜBNER N.S., LEE H.-L., *et al.* (2014) Fine-grained mapping of mouse brain functional connectivity with resting-state fMRI. *NeuroImage* 96, 203-215

MENSCH A., VAROQUAUX G., THIRION B. (2016) Compressed online dictionary learning for fast resting-state fMRI decomposition. *In 2016 IEEE 13th International Symposium on Biomedical Imaging (ISBI)*. *In 2016 IEEE 13th International Symposium on Biomedical Imaging (ISBI 2016)*, Prague, Czech Republic, IEEE, pp 1282-1285

MISHKIN M., UNGERLEIDER L.G., MACKO K.A. (1983) Object vision and spatial vision: two cortical pathways. *Trends Neurosci.* 6, 414-417

MITTNER M., HAWKINS G.E., BOEKEL W., FORSTMANN B.U. (2016) A Neural Model of Mind Wandering. *Trends Cogn. Sci.* 20(8), 570-578

MOLECULAR IMAGING CENTER CEA (2017) MouseLemurAtlas. *In NeuroImaging Tools and Resources Collaboratory* [www.nitrc.org/projects/mouselemuratlas] (consulté le 21/02/2020)

MRIcroGL v1.2.20200331 (2012) [Logiciel], Columbia, University of South Carolina

MUNIA T.T.K., AVIYENTE S. (2019) Time-Frequency Based Phase-Amplitude Coupling Measure For Neuronal Oscillations. *Sci. Rep.* 9(1), 12441

MUTLU J., LANDEAU B., GAUBERT M., *et al.* (2017) Distinct influence of specific versus global connectivity on the different Alzheimer's disease biomarkers. *Brain* 140(12), 3317-3328

NADKARNI N.A., BOUGACHA S., GARIN C., DHENAIN M., PICQ J.-L. (2018) Digital templates and brain atlas dataset for the mouse lemur primate. *Data Brief* 21, 1178-1185

NEUFELD J., KUJA-HALKOLA R., MEVEL K., *et al.* (2018) Alterations in resting state connectivity along the autism trait continuum: a twin study. *Mol. Psychiatry* 23(7), 1659-1665

NILSONNE G., TAMM S., SCHWARZ J., *et al.* (2017) Intrinsic brain connectivity after partial sleep deprivation in young and older adults: results from the Stockholm Sleepy Brain study. *Sci. Rep.* 7(1), 9422

OGAWA S., TANK D.W., MENON R., *et al.* (1992) Intrinsic signal changes accompanying sensory stimulation: functional brain mapping with magnetic resonance imaging. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 89(13), 5951-5955

OGUZ I., ZHANG H., RUMPLE A., SONKA M. (2014) RATS: Rapid Automatic Tissue Segmentation in Rodent Brain MRI. *J. Neurosci. Methods* 221, 175

PAWELA C.P., BISWAL B.B., CHO Y.R., *et al.* (2008) Resting-state functional connectivity of the rat brain. *Magn. Reson. Med.* 59(5), 1021-1029

PENFIELD W., BOLDREY E. (1937) SOMATIC MOTOR AND SENSORY REPRESENTATION IN THE CEREBRAL CORTEX OF MAN AS STUDIED BY ELECTRICAL STIMULATION. *Brain* 60(4), 389-443

PICCHIONI D., DUYN J.H., HOROVITZ S.G. (2013) Sleep and the functional connectome. *NeuroImage* 80, 387-396

POERIO G.L., SORMAZ M., WANG H.-T., *et al.* (2017) The role of the default mode network in component processes underlying the wandering mind. *Soc. Cogn. Affect. Neurosci.* 12(7), 1047-1062

POOLEY R.A. (2005) AAPM/RSNA physics tutorial for residents: fundamental physics of MR imaging. *Radiogr. Rev. Publ. Radiol. Soc. N. Am. Inc* 25(4), 1087-1099

PURCELL E.M., TORREY H.C., POUND R.V. (1946) Resonance Absorption by Nuclear Magnetic Moments in a Solid. *Phys. Rev.* 69(1-2), 37-38

RABI I.I., ZACHARIAS J.R., MILLMAN S., KUSCH P. (1938) A New Method of Measuring Nuclear Magnetic Moment. *Phys. Rev.* 53(4), 318-318

RAICHLE M.E., MACLEOD A.M., SNYDER A.Z., *et al.* (2001) A default mode of brain function. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 98(2), 676-682

RAICHLE M.E. (2006) Neuroscience. The brain's dark energy. *Science* 314(5803), 1249-1250

RAICHLE M.E. (2011) The Restless Brain. *Brain Connect.* 1(1), 3-12

RAICHLE M.E., MINTUN M.A. (2006) Brain Work and Brain Imaging. *Annu. Rev. Neurosci.* 29(1), 449-476

RAJ A., KUCEYESKI A., WEINER M. (2012) A Network Diffusion Model of Disease Progression in Dementia. *Neuron* 73(6), 1204-1215

RAY K.L., MCKAY D.R., FOX P.M., *et al.* (2013) ICA model order selection of task co-activation networks. *Front. Neurosci.* 7

RILLING J.K. (2014) Comparative primate neuroimaging: insights into human brain evolution. *Trends Cogn. Sci.* 18(1), 46-55

ROBINSON S., BASSO G., SOLDATI N., *et al.* (2009) A resting state network in the motor control circuit of the basal ganglia. *BMC Neurosci.* 10(1), 137

SCHROEDER C.E., LAKATOS P. (2009) Low-frequency neuronal oscillations as instruments of sensory selection. *Trends Neurosci.* 32(1), 9-18

SCHULTZ W., TREMBLAY L., HOLLERMAN J.R. (2000) Reward Processing in Primate Orbitofrontal Cortex and Basal Ganglia. *Cereb. Cortex* 10(3), 272-283

SEELEY W.W., MENON V., SCHATZBERG A.F., *et al.* (2007) Dissociable Intrinsic Connectivity Networks for Salience Processing and Executive Control. *J. Neurosci.* 27(9), 2349-2356

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(1), 42-52

SESTIERI C., CORBETTA M., ROMANI G.L., SHULMAN G.L. (2011) Episodic Memory Retrieval, Parietal Cortex, and the Default Mode Network: Functional and Topographic Analyses. *J. Neurosci.* 31(12), 4407-4420

SFORAZZINI F., SCHWARZ A.J., GALBUSERA A., BIFONE A., GOZZI A. (2014) Distributed BOLD and CBV-weighted resting-state networks in the mouse brain. *NeuroImage* 87, 403-415

SHAH D., LATIF-HERNANDEZ A., DE STROOPER B., *et al.* (2018) Spatial reversal learning defect coincides with hypersynchronous telencephalic BOLD functional connectivity in APPNL-F/NL-F knock-in mice. *Sci. Rep.* 8(1), 6264

SIERAKOWIAK A., MONNOT C., ASKI S.N., *et al.* (2015) Default Mode Network, Motor Network, Dorsal and Ventral Basal Ganglia Networks in the Rat Brain: Comparison to Human Networks Using Resting State-fMRI. *PLOS ONE* 10(3), e0120345

SIRMPILATZE N., BAUDEWIG J., BORETIUS S. (2019) Temporal stability of fMRI in medetomidine-anesthetized rats. *Sci. Rep.* 9(1), 16673

SMITH S.M., FOX P.T., MILLER K.L., *et al.* (2009) Correspondence of the brain's functional architecture during activation and rest. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 106(31), 13040-13045

TALAIRACH J., TOURNOUX P. (1988) Co-planar stereotaxic atlas of the human brain: 3-dimensional proportional system: an approach to cerebral imaging. Stuttgart ; New York, Georg Thieme

TEICHERT T., GRINBAND J., HIRSCH J., FERRERA V.P. (2010) Effects of heartbeat and respiration on macaque fMRI: Implications for functional connectivity. *Neuropsychologia* 48(7), 1886-1894

THOMAS YEO B.T., KRIENEN F.M., SEPULCRE J., *et al.* (2011) The organization of the human cerebral cortex estimated by intrinsic functional connectivity. *J. Neurophysiol.* 106(3), 1125-1165

TOUROUTOGLOU A., HOLLENBECK M., DICKERSON B.C., FELDMAN BARRETT L. (2012) Dissociable large-scale networks anchored in the right anterior insula subserve affective experience and attention. *NeuroImage* 60(4), 1947-1958

MRC UNIVERSITY OF CAMBRIDGE (2009) TSDiffAna. *In MRC Cognition and Brain Sciences Unit Wiki* [http://imaging.mrc-cbu.cam.ac.uk/imaging/DataDiagnostics] (consulté le 21/02/2020).

TUDELA R., MUÑOZ-MORENO E., SALA-LLONCH R., LÓPEZ-GIL X., SORIA G. (2019) Resting State Networks in the TgF344-AD Rat Model of Alzheimer's Disease Are Altered From Early Stages. *Front. Aging Neurosci.* 11, 213

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(23), 7619-7624

VAN ESSEN D.C., DIERKER D.L. (2007) Surface-based and probabilistic atlases of primate cerebral cortex. *Neuron* 56(2), 209-225

VARELA F., LACHAUX J.P., RODRIGUEZ E., MARTINERIE J. (2001) The brainweb: phase synchronization and large-scale integration. *Nat. Rev. Neurosci.* 2(4), 229-239

VAROQUAUX G., GRAMFORT A., PEDREGOSA F., MICHEL V., THIRION B. (2011) Multi-subject Dictionary Learning to Segment an Atlas of Brain Spontaneous Activity. *In Information Processing in Medical Imaging*. Berlin, Heidelberg, Springer, pp 562-573

VINCENT J.L., PATEL G.H., FOX M.D., *et al.* (2007) Intrinsic functional architecture in the anaesthetized monkey brain. *Nature* 447(7140), 83-86

VINCENT J.L., KAHN I., VAN ESSEN D.C., BUCKNER R.L. (2009) Functional Connectivity of the Macaque Posterior Parahippocampal Cortex. *J. Neurophysiol.* 103(2), 793-800

WEI Y., DE LANGE S.C., SCHOLTENS L.H., *et al.* (2019) Genetic mapping and evolutionary analysis of human-expanded cognitive networks. *Nat. Commun.* 10(1), 4839

YOSHIDA K., MIMURA Y., ISHIHARA R., *et al.* (2016) Physiological effects of a habituation procedure for functional MRI in awake mice using a cryogenic radiofrequency probe. *J. Neurosci. Methods* 274, 38-48

ZHANG W., LV J., LI X., *et al.* (2019) Experimental Comparisons of Sparse Dictionary Learning and Independent Component Analysis for Brain Network Inference From fMRI Data. *IEEE Trans. Biomed. Eng.* 66(1), 289-299

ZHANG D., RAICHLE M.E. (2010) Disease and the brain's dark energy. *Nat. Rev. Neurol.* 6(1), 15-28

ZHAO X., ZHOU G., DAI W., WANG W. (2014) Blind Source Separation Based on Dictionary Learning: A Singularity-Aware Approach. *In Blind Source Separation: Advances in Theory, Algorithms and Applications, Eds Naik G.R., Wang W. Berlin, Heidelberg, Springer, pp 39-59*

ZIELINSKI B.A., GENNATAS E.D., ZHOU J., SEELEY W.W. (2010) Network-level structural covariance in the developing brain. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 107(42), 18191-18196

Annexes

Annexe 1 : Script Python pour l'extraction de réseaux par *dictionary learning* hiérarchique.

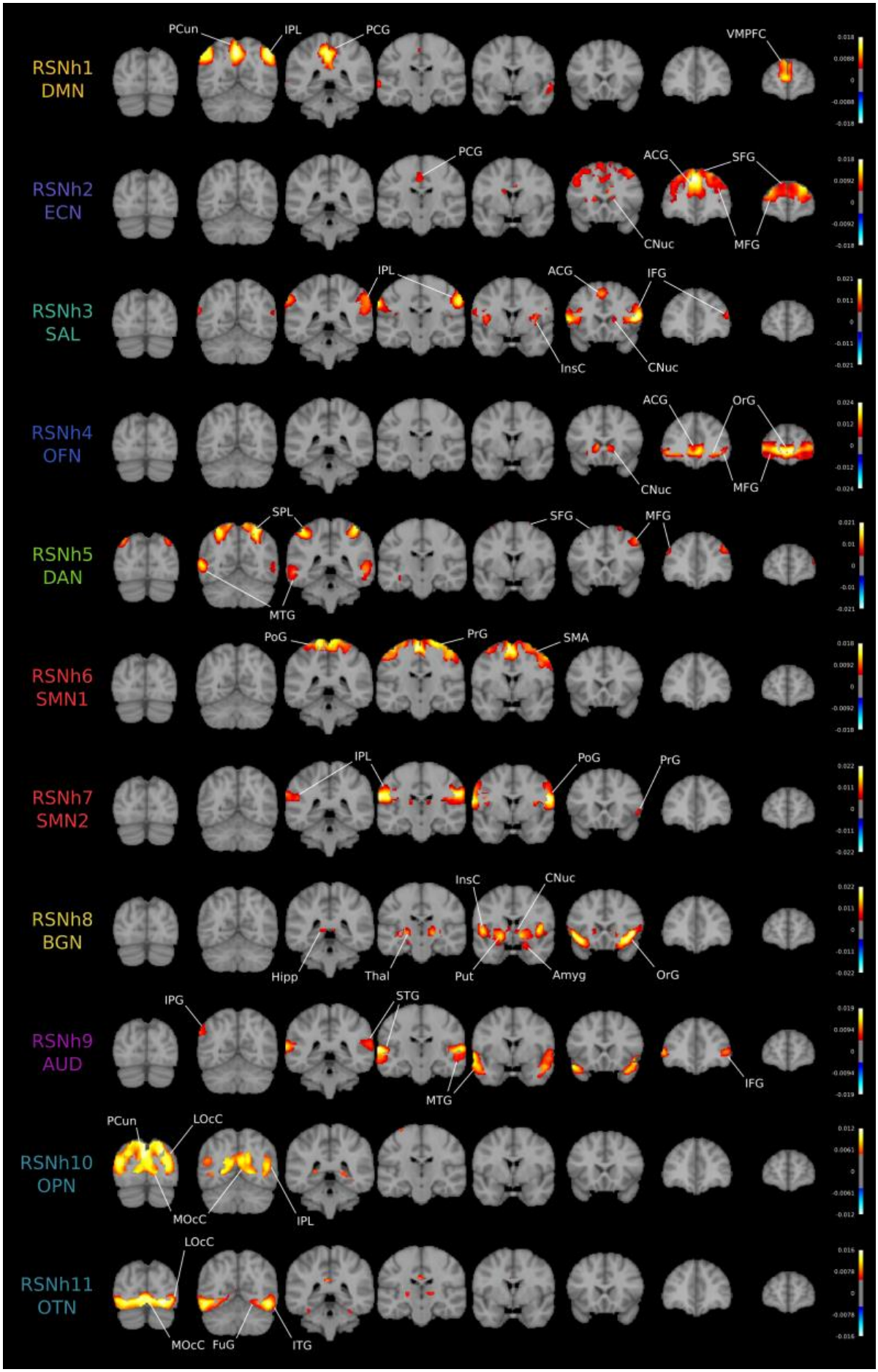
```python
import os
import pandas as pd
from nilearn.image import iter_img
from nilearn import plotting
import subprocess

opj = os.path.join
opb = os.path.basename
opn = os.path.normpath
spco = subprocess.check_output
opd = os.path.dirname

#############################################################################################
####LOADER####
##############

mldir = opn('/Volumes/Seagate Expansion Drive/CEA/Souris/Grandjeananalysis')
ml_excel = opn(mldir + '/Trimouse-Grandjean.xlsx')

df = pd.read_excel(ml_excel, sheet_name = 1, usecols = "A,L,H,P", dtype = {'rs' : list})

func_filenames = []
allinfo = []
runlist = [0,1,2]

# determine the functional filenames if anest == anest_type

anest_type = 'mediso'

analysisdir = opn(mldir + '/network_variation/'+ anest_type)
for ID, session, anest, runs in zip(df.ID, df.session, df.anest_type, df.rs): # for all mice
    if anest == anest_type : # if the anesthesia type is medetomidine + isoflurane
        ses = 'ses-' + str(session)
        for run in runlist : # for every run done on this mouse
            allinfo.append([ID,session,run])
            func_filenames.append(opn(mldir + '/' + str(ID[11:]) + 'ses-' +
                                      str(session) + '/' + str(ID) + '/' + str(ID) + '_ses-' + str(session) +
                                      '_rs_n' + str(run+1) +
                                      '_clean_motion_remove10_sammba2_vv.nii.gz')) # adds the filename to the list

#############################################################################################
###SCRIPT###
############

from nilearn.decomposition import CanICA
from nilearn.decomposition import DictLearning

####parameters definitions
smoothing = 0.4 # smoothing of the stat maps (in mm)
masknadCentGM = opn(mldir +'/maskgreywithoutcc.nii.gz') # mask for ventricles, cerebellum and olfactory bulb
template_filename = opn(mldir +'/Dorr_brain.nii.gz') # anatomical template on which to exhibit the stat maps

for component in range(1,16): # executes the DL extraction for 2 to 15 components

####initialisation of the statistical map with ICA

    print('[Nombre composants = ' + str(component) + ']')
    if os.path.exists(analysisdir + '/analysis_final/' + anest_type + '_allruns_smth_'
                      + str(smoothing) + '/network_' + str(component)) == False:
        os.mkdir(analysisdir + '/analysis_final/' + anest_type + '_allruns_smth_' + str(smoothing)
                 + '/network_' + str(component))
    direction_analysis = opn(analysisdir + '/analysis_final/' + anest_type + '_allruns_smth_'
                             +str(smoothing) + '/network_' + str(component))

    can_ICA_result = opn(direction_analysis + '/can_ICA_' + str(component) + '_.nii.gz')
    DicL_result = opn(direction_analysis + '/DicL_lemur_' + str(component) + '_.nii.gz')

    canica = CanICA(n_components=component, # number of components one whishes to extract
                    memory="nilearn_cache",
                    memory_level=2,
                    smoothing_fwhm=smoothing,
                    n_init=1,
                    verbose=1,
                    mask=masknadCentGM)
```

Annexe 1 (suite) : Script Python pour l'extraction de réseaux par *dictionary learning* hiérarchique.

```
75
76      for y in range(2, (len(func_filenames)+1), 2):
77          canica.fit(func_filenames[:y])
78      print('[Example] Saving results')
79      # Decomposition canica embeds their own masker
80      masker = canica.masker_
81      # Drop output maps to a Nifti file
82      components_img_ICA = masker.inverse_transform(canica.components_)
83      components_img_ICA.to_filename(can_ICA_result)
84
85  ###extraction of the networks with dictionary learning
86
87      dict_learning = DictLearning(mask=masknadCentGM,
88                                   n_components=component, # number of components one whishes to extract
89                                   memory="nilearn_cache",
90                                   memory_level=2,
91                                   smoothing_fwhm=smoothing,
92                                   verbose=1,
93                                   random_state=0, n_jobs=1,
94                                   dict_init=can_ICA_result) # initialized with the results of the ICA
95
96      components_imgs = []
97      print('[Example] Fitting dictionary learning model')
98      for y in range(2, (len(func_filenames)+1), 2):
99          dict_learning.fit(func_filenames[:y])
100     print('[Example] Saving results')
101     # Decomposition dict_learning embeds their own masker
102     masker = dict_learning.masker_
103     # Drop output maps to a Nifti file
104     components_img = masker.inverse_transform(dict_learning.components_)
105     components_img.to_filename(DicL_result)
106     components_imgs.append(components_img)
107
108     #generate images
109     for i, cur_img in enumerate(iter_img(components_img)):
110         display = plotting.plot_stat_map(cur_img, display_mode='yz', colorbar=False, bg_img=template_filename,
111                                          dim=-0.25, annotate=False, draw_cross=False)
112
113         display.savefig(direction_analysis + '\_composant%d.png' %i) # saves a .png (2D) image preview
114         cur_img.to_filename(direction_analysis + '\_composant%d.nii.gz' %i) # saves a .nii (3D) image
115
```

Annexe 2 : Script Bash pour l'inscription spatiale de l'atlas souris de référence dans le *template* de l'étude.

```
#templates and labels of atlases :

dorrbrain200=${mldir}brain200.nii.gz
dorrlabels200=${mldir}labels200.nii.gz

dsurqetemplate40=${mldir}DSURQE_40micron_average.nii.gz
dsurqelabels40=${mldir}DSURQE_40micron_labels.nii.gz

#files to be created :

#dsurqe 200
dsurqetemplate200=${mldir}DSURQE_200micron_average
dsurqelabels200=${mldir}DSURQE_200micron_labels
dsurqebrain200=${mldir}DSURQE_200micron_brain

#rotated dsurqe 200
dsurqebrain200_rotated=${mldir}DSURQE_200micron_brain_rotated
dsurqelabels200_rotated=${mldir}DSURQE_200micron_labels_rotated

#resampled templates
dsurqebrain200_rotated_resampled=${mldir}DSURQE_200micron_brain_rotated_resampled
dsurqelabels200_rotated_resampled=${mldir}DSURQE_200micron_labels_rotated_resampled

#brain dsurqe200 realigned to Dorr2008 NIFTI
dsurqe_to_dorr200=${mldir}DSURQEtoDorr_200micron_brain


###############################################################################
#SCRIPT#
########

###voxel size conversion template
3dresample -rmode Cu -dxyz 0.2 0.2 0.2 \
-prefix ${dsurqetemplate200}.nii.gz -input ${dsurqetemplate40}

###voxel size conversion labels
3dresample -rmode NN -dxyz 0.2 0.2 0.2 \
-prefix ${dsurqelabels200}.nii.gz -input ${dsurqelabels40}

###extract brain of template
3dcalc -a ${dsurqetemplate200}.nii.gz -b ${dsurqelabels200}.nii.gz \
-prefix ${dsurqebrain200}.nii.gz -expr 'a*ispositive(b)'

###brain and labels rotation

3drotate -rotate 180R 180A 0 -prefix ${dsurqebrain200_rotated}.nii.gz ${dsurqebrain200}.nii.gz

3drotate -rotate 180R 180A 0 -prefix ${dsurqelabels200_rotated}.nii.gz ${dsurqelabels200}.nii.gz

###resample brain and labels to match Dorr space

3dresample -master ${dorrbrain200} -rmode Cu -prefix ${dsurqebrain200_rotated_resampled}.nii.gz \
-input ${dsurqebrain200_rotated}.nii.gz

3dresample -master ${dorrbrain200} -rmode NN -prefix ${dsurqelabels200_rotated_resampled}.nii.gz \
-input ${dsurqebrain200_rotated}.nii.gz

### linear registration of DSURQE and Dorr2008
3dAllineate -base ${dorrbrain200} -source ${dsurqebrain100_rotated_resampled}.nii.gz \
-prefix ${dsurqe_to_dorr200}.nii.gz -1Dmatrix_save ${dsurqe_to_dorr200}.aff12.1D -cost nmi

###apply the transformation to the labels
3dAllineate -interp NN -source ${dsurqelabels100_rotated_resampled}.nii.gz \
-prefix ${dsurqe_to_dorr100_labels}.nii.gz -1Dmatrix_apply ${dsurqe_to_dorr100}.aff12.1D \
-master ${dorrbrain200}
```

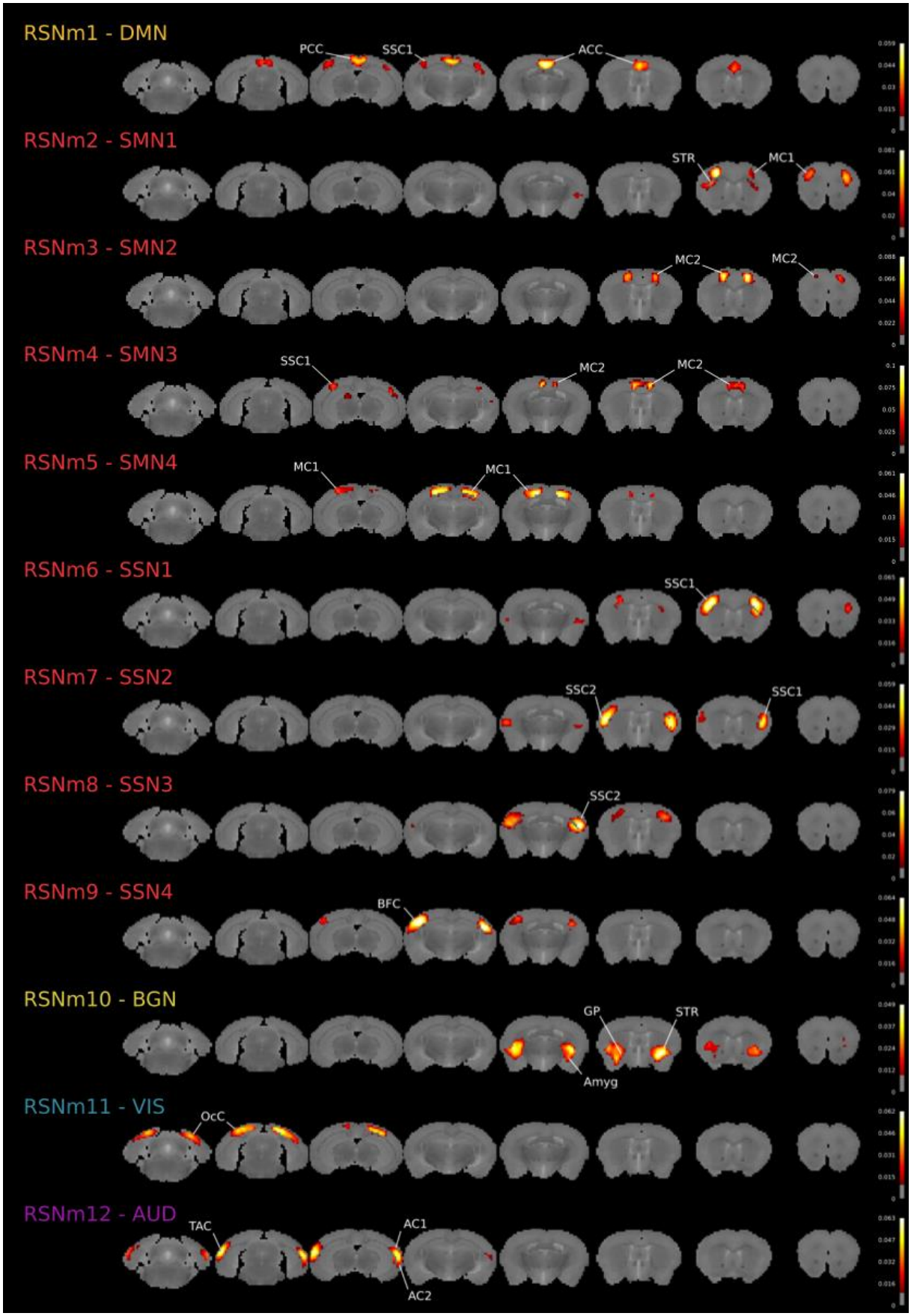

RSNh1
DMN
PCun
IPL
PCG
VMPFC
RSNh2
ECN
PCG
ACG
SFG
CNuc
MFG
RSNh3
SAL
IPL
ACG
IFG
InsC
CNuc
RSNh4
OFN
ACG
OrG
CNuc
MFG
RSNh5
DAN
SPL
SFG
MFG
MTG
RSNh6
SMN1
PoG
PrG
SMA
RSNh7
SMN2
IPL
PoG
PrG
RSNh8
BGN
InsC
CNuc
Hipp
Thal
Put
Amyg
OrG
RSNh9
AUD
IPG
STG
MTG
IFG
RSNh10
OPN
PCun
LOcC
MOcC
IPL
RSNh11
OTN
LOcC
MOcC
FuG
ITG

Annexe 3 : Coupes coronales et composition anatomique des réseaux humains.

Nous avons extrait 11 *resting state networks* (RSNs) anatomiquement cohérents avec la littérature chez l'humain. Les régions impliquées dans chaque réseau furent extraites en superposant l'atlas humain de référence (Brainnetome Center, 2014) avec les cartes statistiques. Toutes les régions extraites sont indiquées dans la figure.

L'image a été obtenue grâce à la fonction Python nilearn.plotting.plot_stat_map. Huit coupes coronales furent réalisées pour chaque RSN dans les mêmes coordonnées stéréotaxiques (-80, -60, -40, -20, 0, 20, 40, 60) pour faciliter la comparaison. Les coordonnées sont exprimées en coordonnées du *Montreal Neurological Institute* (MNI). Un seuil fut défini à 5e-03.

PCun : *pre-cuneus*, IPL : *inferior parietal lobule*, PCG : *posterior cingulate gyrus*, VMPFC : *ventro-medial pre-frontal cortex*, ACG : *anterior cingulate gyrus*, SFG : *superior frontal gyrus*, MFG : *middle frontal gyrus*, InsC : *insular cortex*, CNuc : *caudate nucleus*, OrG : *orbital gyrus*, MTG : *middle temporal gyrus*, SPL : *superior parietal lobule*, PoG : *postcentral gyrus*, PrG : *precentral gyrus*, SMA : *supplementary motor area*, Hipp : *hippocampus*, Thal : thalamus, Put : putamen, Amyg : *amygdala*, LOcC : *lateral occipital cortex*, MOcC : *medial occipital cortex*, FuG : *fusiform gyrus*, ITG : *inferior temporal gyrus.*


RSNm1 - DMN
PCC
SSC1
ACC
RSNm2 - SMN1
STR
MC1
RSNm3 - SMN2
MC2
MC2
RSNm4 - SMN3
SSC1
MC2
MC2
RSNm5 - SMN4
MC1
MC1
RSNm6 - SSN1
SSC1
RSNm7 - SSN2
SSC2
SSC1
RSNm8 - SSN3
SSC2
RSNm9 - SSN4
BFC
RSNm10 - BGN
GP
STR
Amyg
RSNm11 - VIS
OcC
RSNm12 - AUD
TAC
AC1
AC2

Annexe 4 : Coupe coronales et composition anatomique des réseaux de la souris.

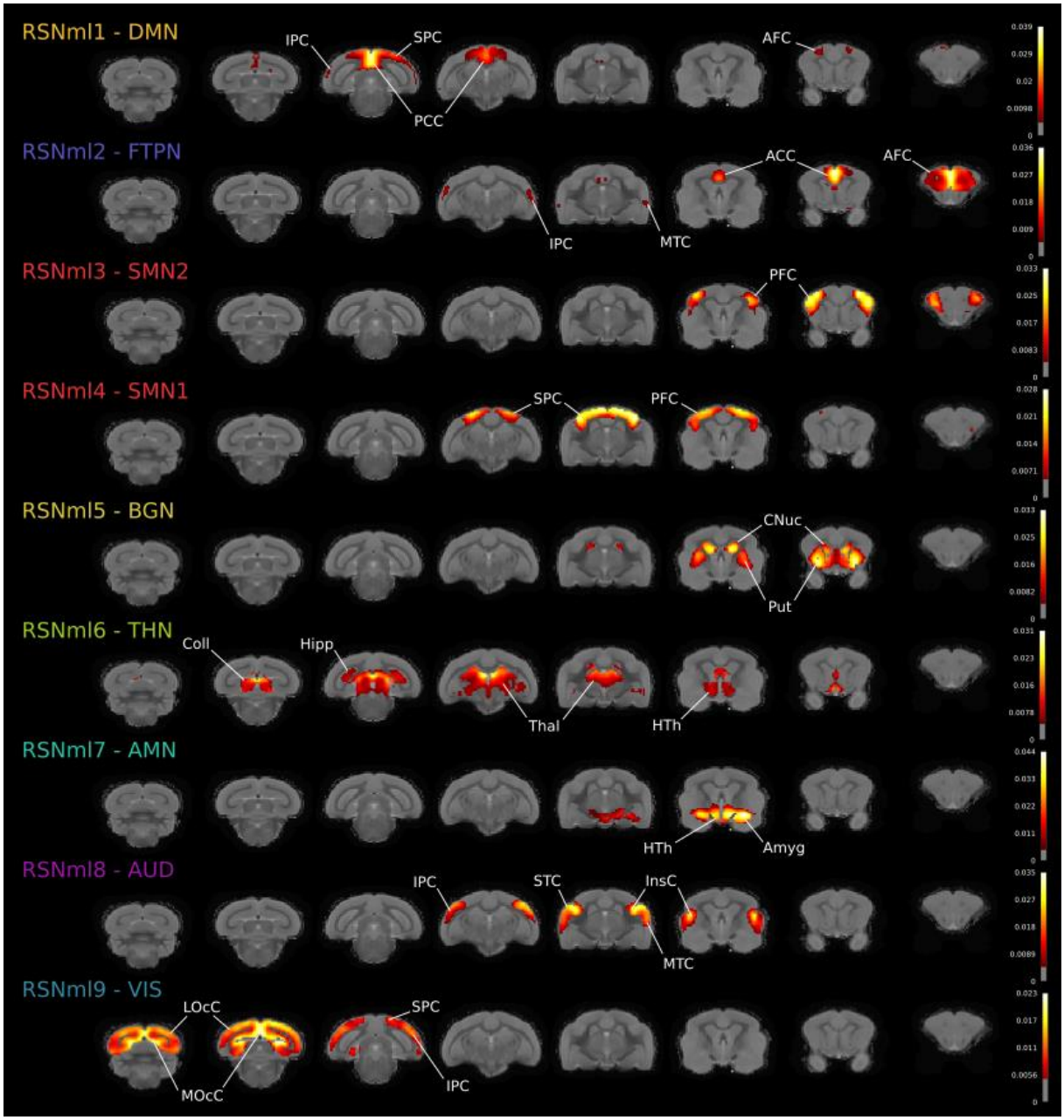
Nous avons extrait 12 *resting state networks* (RSNs) anatomiquement cohérents avec la littérature chez la souris. Les régions impliquées dans chaque réseau furent extraites en superposant l'atlas souris de référence (Dorr *et al*., 2016) avec les cartes statistiques. Toutes les régions extraites sont indiquées dans la figure. L'image a été obtenue grâce à la fonction Python nilearn.plotting.plot_stat_map. Huit coupes coronales furent réalisées pour chaque RSN dans les mêmes coordonnées stéréotaxiques (-3, -2, -1, 0, 1, 2, 3, 4) pour faciliter la comparaison. Les coordonnées sont exprimées en coordonnées du *Montreal Neurological Institute* (MNI). Un seuil fut défini à 1e-02.

PCC : *posterior cingulate cortex*, ACC : *anterior cingulate cortex*, SSC1 : *primary somatosensory cortex*, SSC2 : *secondary somatosensory cortex*, BFC : *barrel field cortex*, MC1 : *primary motor cortex*, MC2 : *secondary motor cortex*, STR : striatum, GP : globus pallidus, Amyg : *amygdala*, OcC : *occipital cortex*, TAC : *temporal association area*, AC1 : *primary auditory cortex*, AC2 : *secondary auditory cortex.*

Annexe 5 : Coupes coronales et composition anatomique des réseaux du microcèbe.

Nous avons extrait 9 *resting state networks* (RSNs) anatomiquement cohérents avec la littérature chez le microcèbe. Les régions impliquées dans chaque réseau furent extraites en superposant l'atlas de microcèbe de référence avec les cartes statistiques. Toutes les régions extraites sont indiquées dans la figure. L'image a été obtenue grâce à la fonction Python nilearn.plotting.plot_stat_map. Huit coupes coronales furent réalisées pour chaque RSN dans les mêmes coordonnées stéréotaxiques (-7, -5, -3, -1, 1, 3, 7) pour faciliter la comparaison. Les coordonnées sont exprimées en coordonnées du *Montreal Neurological Institute* (MNI). Un seuil fut défini à 5e-03.

PCC : *posterior cingulate cortex*, AFC : *anterior frontal cortex*, PFC : *posterior frontal cortex*, IPC : *inferior parietal cortex*, SPC : *superior parietal cortex*, STC : *superior temporal cortex*, MTC : *middle temporal cortex*, InsC : *insular cortex*, LOcC : *lateral occipital cortex*, MOcC : *medial occipital cortex*, CNuc : *caudate nucleus*, Put : putamen, Coll : colliculi, Hipp : *hippocampus*, Thal : thalamus, HTh : hypothalamus, Amyg : *amygdala*.



ÉTUDE COMPARATIVE DES RÉSEAUX CÉRÉBRAUX EN IRM FONCTIONNELLE AU REPOS CHEZ L'HUMAIN, LE MICROCÈBE ET LA SOURIS

AUTEUR : Alice FERMIGIER

RÉSUMÉ :

Le cerveau mammifère est actif en permanence, même au repos ou sous anesthésie. En IRM fonctionnelle au repos, des fluctuations à basse fréquence (< 0,1 Hz) du signal *Blood Oxygen Level Dependent* (BOLD) sont synchrones dans des aires cérébrales précises et distribuées qui définissent des réseaux cérébraux au repos (ou *resting-state networks*, RSNs). Ces réseaux reflètent la structure de l'activité cérébrale intrinsèque et ont pu être décrits de manière répétée et cohérente entre plusieurs espèces. Un cadre d'étude plus rigoureux est néanmoins nécessaire afin d'analyser ces RSNs dans des modèles animaux.

Le but de cette étude est de comparer les RSNs de l'humain, du microcèbe et de la souris afin d'élaborer un cadre d'étude des données d'IRM de modèles de souris et de microcèbe pour la maladie d'Alzheimer. Les processus évolutifs ayant pu causer les différences anatomiques et fonctionnelles cérébrales entre ces trois espèces sont également discutées.

Les RSNs ont été extraits par *dictionary learning* hiérarchique, puis comparés. Les différences interspécifiques dans les réseaux visuel, auditif et limbique semblent suggérer chez l'humain une évolution favorisant l'interprétation cognitive des stimuli externes et un contrôle inhibiteur. L'organisation des réseaux somatomoteurs chez la souris semble refléter une structure plus modulaire que chez les primates. La présence exclusive des réseaux orbito-frontal, du *Salience Network* et du *Dorsal Attention Network* chez l'humain semble de plus corroborer l'hypothèse que l'évolution récente du cerveau humain a impliqué l'expansion de réseaux responsables de fonctions cognitives de haut niveau. Enfin, nous avons pu discuter l'homologie interspécifique de deux réseaux d'ordre supérieur : le réseau du mode par défaut et le réseau fronto-pariétal / contrôle exécutif.

MOTS CLÉS :
NEUROLOGIE / IRM FONCTIONNELLE / RÉSEAUX CÉRÉBRAUX / SOURIS / HOMME / MICROCÈBE

JURY :
Président : Pr Isabelle DURAND-ZALESKI
1er Assesseur : Pr Fanny PILOT-STORCK
2nd Assesseur : Pr Stéphane BLOT

École nationale vétérinaire d'Alfort
7, avenue du général de Gaulle
94 704 Maisons-Alfort Cedex
01 43 96 71 00
vet-alfort.fr

COMPARATIVE STUDY OF RESTING STATE NETWORKS OF THE HUMAN, THE MOUSE LEMUR AND THE MOUSE USING RESTING STATE FUNCTIONAL MRI

AUTHOR: Alice FERMIGIER

SUMMARY:

The mammalian brain is always active, even at rest or under anesthesia, and this intrinsic activity is highly structured. Functional MRI studies have put forward that low-frequency fluctuations (< 0,1 Hz) in the blood oxygen level dependent (BOLD) signal at rest are synchronized in distributed brain areas, thus defining resting state networks (RSNs). These networks reflect the cerebral activity's structure and have been described somewhat consistently across species, but a more rigorous framework of study is needed in order to use RSNs as a tool in animal models.

This study aims at comparing the RSNs of the human, the mouse lemur and the mouse to unravel the evolutionary processes that led to functional and anatomical differences in the brains of these taxa and to elaborate a framework of comparison for the analysis of MRI data of mouse and mouse lemur models of Alzheimer's disease.

Using a hierarchical dictionary learning pipeline, RSNs of the human, the mouse and the mouse lemur were extracted and compared. The inter-specific differences in visual, auditory and basal ganglia networks seem to suggest an evolutionary adaptation of the human brain to facilitate cognitive interpretation of external stimuli and inhibitory control. The comparison of somatomotor networks could suggest a more segregated organization of the mouse motor and sensory functions compared to primate species. Furthermore, the specific presence in humans of an orbito-frontal, a salience and a dorsal attention network seems to corroborate the assumption that recent human brain evolution involved the expansion of functional networks underlying higher cognitive functions. The interspecific homology of two higher-order networks (default-mode network and frontoparietal / executive control network) was also discussed.

KEYWORDS:

NEUROLOGY / FUNCTIONAL MRI / CEREBRAL NETWORKS / MOUSE / MOUSE LEMUR / HUMAN

JURY:

Chairperson: Pr Isabelle DURAND-ZALESKI
1st Assessor: Pr Fanny PILOT-STORCK
2nd Assessor: Pr Stéphane BLOT