

Doctorat de l'Université de Toulouse délivré par l'université Toulouse III - Paul Sabatier

U.F.R Sciences

THESE

en vue de l'obtention du

DOCTORAT DE L'UNIVERSITE TOULOUSE

Délivré par l'Université Toulouse III – Paul Sabatier

Discipline: RADIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MEDICALES

présentée et soutenue

par

Sébastien Treserras

le 29/02/2008

Titre:

**Etudes sur la connectivité cérébrale: aspects  
méthodologiques et applications au cerveau au repos, à la  
motricité et à la lecture**

**Directeurs de thèse:** Isabelle LOUBINOUX et Abdel-Kader BOULANOUAR

**JURY**

Mme. Michèle Allard, PU/PH

M. Lotfi Senhadji, PU

Mme. Isabelle Berry, PU/PH

M. Jean-Philippe Ranjeva, PU

Mme. Isabelle Loubinoux, CR

M. Abdel-Kader Boulanouar , IR

Rapporteur

Rapporteur

Examineur, Présidente

Examineur

Directrice de Thèse

Co-directeur de thèse

*A Marie, à mes parents  
pour leur amour et leur  
tendresse...*

## Remerciements

Cette thèse n'aurait jamais vu le jour sans la confiance et l'aide précieuse d'Isabelle Loubinoux, directrice de ce travail. Je lui témoigne toute ma gratitude.

J'adresse mes plus sincères remerciements à mon co-directeur de thèse, Abdel-Kader Boulanouar, pour sa disponibilité, son soutien et ses idées qui ont permis de mener à bien ce travail.

Je tiens à remercier également le Pr Chollet et le Pr Celsis pour m'avoir laissé l'opportunité de réaliser cette thèse au sein de leur laboratoire.

Je remercie Mme Michèle Allard, Professeur de l'université Victor Segalen à Bordeaux ainsi que M. Lotfi Senhadji, Professeur de l'université de Rennes 1, pour avoir accepté de juger ce travail et d'en être les rapporteurs.

Je remercie Mme Isabelle Berry, professeur de l'université Paul Sabatier à Toulouse et M. Jean-Philippe Ranjeva, professeur de l'université de la Méditerranée à Marseille, pour avoir accepté d'être membres du jury.

Je remercie Yoni Levy et Frédéric Laberrenne, ainsi que leurs directeurs respectifs pour m'avoir laissé analyser leurs données à l'aide de la connectivité effective. Je remercie également Barbara Petit et Fabrice Conchou pour l'étroite aide qu'ils ont apporté à ce travail.

Tout projet tel que celui-ci nécessite des « travailleurs de l'ombre » à sa réussite. C'est pourquoi je remercie sincèrement Irène Delcroix pour son aide et ses conseils qui facilitent grandement la vie étudiante.

Mon séjour au centre TEP fut de très bonne compagnie et riche d'enseignements. Je souhaite remercier Hélène Gros, Nicole Lavigne et Gérard Viillard pour l'accueil, la sympathie et leur joie de vivre quotidienne qu'ils ont pu me témoigner.

Mes plus chaleureux remerciements s'adressent aux « Fantastics girls » : Evelyne, Laure, Maria, Mélanie, Perrine et Stéphanie pour leur bonne humeur et leur soutien moral tout au long de cette thèse.

À Eric, Julien, Nathalie, Mickael, Olivier, Patrice, Rodolphe, Stein et Vincent avec qui j'ai partagé d'excellents moments.

À Sébastien B. en qui j'ai découvert un véritable ami et avec qui j'ai de nombreux points communs.

Je porte également une pensée chaleureuse à mes amis: les deux Eric, Gilles et tous ceux du Kung-fu qui m'ont soutenu durant ces années : 干杯 我的朋 !

Merci à toi, Marie pour ton soutien au quotidien sans lequel je n'aurais pu aboutir. Merci à mes parents d'avoir toujours cru en moi et de simplement avoir été là.

Enfin je porte ici une pensée particulière pour tous ceux et celles que je n'ai pas cités et avec qui j'ai partagé un moment, un sandwich ou la banquette du hall du labo...Merci à vous.

# SOMMAIRE

<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>1</b>
<b>CONNECTIVITE FONCTIONNELLE</b> .....	<b>6</b>
<b>I- INTRODUCTION</b> .....	<b>7</b>
<b>II- LES DEUX SYSTEMES ETUDIÉS : LE « DEFAULT-MODE » ET LE SYSTEME MOTEUR</b> .....	<b>10</b>
<b>II-1 LE CERVEAU AU REPOS</b> .....	<b>10</b>
II-1.1 DES RÉGIONS DÉFINISSANT UN ÉTAT BASAL DU CERVEAU .....	10
II-1.2 DES RÉSEAUX COHÉRENTS .....	12
II-1.3 RÔLE DU DEFAULT-MODE .....	16
II-1.4 DEFAULT MODE ET LE COMPLEXE PCC-PRECUNEUS .....	20
<b>II-2 LE SYSTEME MOTEUR</b> .....	<b>21</b>
II-2.1 LE RÉSEAU MOTEUR EN ACTIVITÉ .....	21
II-2.2 LE RÉSEAU MOTEUR AU REPOS .....	31
<b>III- MÉTHODOLOGIE</b> .....	<b>34</b>
<b>III-1 PROBLÉMATIQUE</b> .....	<b>34</b>
III-1.1 DU REPOS À L'ACTIVITÉ .....	34
III-1.2 CHOIX DE LA MÉTHODOLOGIE .....	35
<b>III-2 PROTOCOLE EXPERIMENTAL</b> .....	<b>37</b>
III-2.1 SUJETS .....	37
III-2.2 PARADIGME EXPÉRIMENTAL .....	37
III-2.3 ACQUISITION DES IMAGES .....	39
<b>III-3 PRÉTRAITEMENT ET ÉTUDE D'ACTIVATION</b> .....	<b>41</b>
III-3.1 REPOSITIONNEMENT DES COUPES DU CERVELET .....	41
III-3.2 SUPPRESSION DES PREMIERS VOLUMES FONCTIONNELS .....	42
III-3.3 TRAITEMENT DES IMAGES .....	42
<b>III-4 TRAITEMENTS SPECIFIQUES POUR LA CONNECTIVITE FONCTIONNELLE</b> .....	<b>45</b>
III-4.1 TRAITEMENT TEMPOREL DES SIGNAUX : CHOIX DES FILTRES .....	45

III-4.2	GÉNÉRATION DES CARTES DE CORRÉLATION.....	55
III-4.3	ANALYSE DE GROUPE.....	55
<b>IV-</b>	<b>RÉSULTATS.....</b>	<b>59</b>
<b>IV-1</b>	<b>RESULTATS D'ACTIVATION.....</b>	<b>59</b>
<b>IV-2</b>	<b>RESULTATS DE CONNECTIVITE FONCTIONNELLE .....</b>	<b>61</b>
IV-2.1	CARTES DE CORRÉLATIONS .....	61
IV-2.2	CARTES D'ANTICORRÉLATIONS .....	65
IV-2.3	CONTRASTE DE CONNECTIVITÉ FONCTIONNELLE. ....	66
<b>V-</b>	<b>DISCUSSION ET CONCLUSION.....</b>	<b>70</b>
<b>V-1</b>	<b>RESUME ET DISCUSSION DES RESULTATS .....</b>	<b>70</b>
<b>V-2</b>	<b>LIMITES ET PERSPECTIVE DE CE TRAVAIL .....</b>	<b>77</b>
<b>V-3</b>	<b>CONCLUSIONS SUR LA CONNECTIVITE FONCTIONNELLE AU REPOS .....</b>	<b>79</b>
	<b><u>CONNECTIVITÉ EFFECTIVE .....</u></b>	<b><u>80</u></b>
<b>I-</b>	<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>81</b>
<b>II-</b>	<b>CADRE THÉORIQUE.....</b>	<b>83</b>
<b>II-1</b>	<b>BREF HISTORIQUE DE LA SEM.....</b>	<b>83</b>
II-1.1	II.1 PROBLÈMES DE MESURES EN PSYCHOLOGIE. ....	83
II-1.2	II.2 PROBLÈMES CAUSAUX EN SOCIOLOGIE ET EN ÉCONOMIE. ....	84
<b>II-2</b>	<b>CONCEPTS FONDAMENTAUX .....</b>	<b>85</b>
II-2.1	MODÈLE GÉNÉRAL .....	85
II-2.2	EQUATION SEM.....	90
II-2.3	MÉTHODES D'ESTIMATION .....	90
II-2.4	TEST DU $\chi^2$ .....	96
II-2.5	INDICES D'AJUSTEMENTS.....	99
<b>II-3</b>	<b>SEM ET NEUROSCIENCES .....</b>	<b>107</b>
II-3.1	IMAGERIE CÉRÉBRALE ET VARIABLES OBSERVÉES .....	107
II-3.2	SIMPLIFICATION DU MODÈLE GÉNÉRAL SEM.....	108

II-3.3	STANDARDISATION DES DONNÉES .....	110
II-3.4	CONNAISSANCE DU MODÈLE ANATOMIQUE REQUISE .....	111
II-3.5	REPRÉSENTATIVITÉ DES RÉGIONS CÉRÉBRALES .....	113
II-3.6	ESTIMATION DE LA VARIANCE RÉSIDUELLE. ....	115
II-3.7	GOODNESS OF FIT EMPLOYÉS .....	117
II-3.8	MODÈLE EMPILÉ OU « STACKED MODEL » .....	117

### **III- APPLICATION À UNE ÉTUDE SUR L'APPRENTISSAGE MOTEUR .....120**

#### **III-1 PROBLEMATIQUE .....121**

#### **IV-1 PROTOCOLE EXPERIMENTAL.....122**

##### III-1.1 SUJETS..... 122

##### III-1.2 PARADIGME..... 122

##### III-1.3 ACQUISITION IRMF..... 125

#### **III-2 RESUME DES RESULTATS DE LABERENNE .....125**

##### III-2.1 RÉSULTATS COMPORTEMENTAUX ..... 125

##### III-2.2 RÉSULTATS DE NEUROIMAGERIE ..... 126

##### III-2.3 MOTIVATION POUR UNE ÉTUDE DE CONNECTIVITÉ..... 129

#### **III-3 CONNECTIVITÉ : TRAITEMENTS PRÉLIMINAIRES .....131**

##### III-3.1 DÉTERMINATION DU MODÈLE ..... 131

##### III-3.2 DÉTERMINATION DES SIGNAUX RÉFÉRENTS..... 132

##### III-3.3 TRAITEMENT DES SIGNAUX ..... 132

#### **III-4 CONNECTIVITÉ : RÉSULTATS.....133**

##### III-4.1 DÉTERMINATIONS DES VARIANCES RÉSIDUELLES ..... 133

##### III-4.2 COMPARAISON ET APPROCHE PAR MODÈLES EMPILÉS..... 143

#### **III-5 DISCUSSION SUR CETTE ETUDE.....147**

##### III-5.1 DÉTERMINATION DE LA VARIANCE RÉSIDUELLE ..... 147

##### III-5.2 MODULATION DU SYSTÈME MOTEUR À TRAVERS LES GROUPES : APPORT DE LA CONNECTIVITÉ EFFECTIVE.·· 148

##### III-5.3 RÔLE DU GFID ..... 150

### **IV- APPLICATION À UNE ÉTUDE SUR LA LECTURE .....152**

#### **IV-1 PROBLÉMATIQUE.....152**

##### IV-1.1 INTRODUCTION À L'ÉTUDE..... 152

##### IV-1.2 MODÈLE COGNITIF DE LA LECTURE ..... 153

<b>IV-2</b>	<b>PROTOCOLE EXPERIMENTAL</b>	<b>156</b>
IV-2.1	SUJETS	156
IV-2.2	TESTS NEUROPSYCHOLOGIQUES	156
IV-2.3	STIMULI	157
IV-2.4	PARADIGME EXPÉRIMENTAL	159
<b>IV-3</b>	<b>RESUME DES RESULTATS D'ACTIVATION</b>	<b>161</b>
IV-3.1	UNE ACTIVATION SÉRIELLE LORSQUE LA COMPLEXITÉ LINGUISTIQUE AUGMENTE	161
IV-3.2	CONTRASTE LINÉAIRE	163
<b>IV-4</b>	<b>MOTIVATIONS D'UNE ETUDE EN CONNECTIVITE EFFECTIVE ET HYPOTHESES</b>	<b>164</b>
<b>IV-5</b>	<b>CONNECTIVITE: PRE-TRAITEMENT</b>	<b>165</b>
IV-1.1	DÉTERMINATION DU MODÈLE	165
IV-5.1	DÉTERMINATION DES SIGNAUX RÉFÉRENTS POUR LA CONNECTIVITÉ EFFECTIVE	167
IV-1.1	PARADIGME BLOQUÉ ET CONDITIONS ENCHEVÊTRÉES	167
<b>IV-6</b>	<b>CONNECTIVITÉ : RÉSULTATS</b>	<b>170</b>
IV-6.1	ANALYSE DES MATRICES DE CORRÉLATIONS	170
IV-6.2	ANALYSE DE GROUPE	171
IV-6.3	ANALYSE INDIVIDUELLE	175
<b>IV-7</b>	<b>DISCUSSION DE L'ÉTUDE</b>	<b>179</b>
IV-7.1	MÉTHODOLOGIE	179
IV-7.2	RÉSUMÉ DES RÉSULTATS	180
<b><u>V-</u></b>	<b><u>DISCUSSION SUR LA CONNECTIVITÉ EFFECTIVE</u></b>	<b><u>184</u></b>
	<b><u>DISCUSSION GENERALE</u></b>	<b><u>187</u></b>
	<b><u>CONCLUSION ET PERSPECTIVES</u></b>	<b><u>193</u></b>
	<b><u>LISTE DES FIGURES</u></b>	<b><u>197</u></b>
	<b><u>LISTE DES TABLEAUX</u></b>	<b><u>200</u></b>
	<b><u>BIBLIOGRAPHIE</u></b>	<b><u>201</u></b>
	<b><u>ANNEXES</u></b>	<b><u>212</u></b>





---

# *INTRODUCTION*

---

*'L'intelligence, c'est une certaine quantité de cellules  
et de connexions dans le cerveau.'*

Régis Tremblay

Extrait de *Le voyageur fidèle*

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

Le cerveau semble adhérer à deux grands principes d'organisation fonctionnelle et structurelle : la ségrégation (ou spécialisation) et l'intégration (Tononi, Sporns et al. 1994; Friston 1997; Tononi, Edelman et al. 1998). La ségrégation fonctionnelle se rapporte à l'existence de neurones et régions cérébrales spécialisées dans un traitement particulier. Ces ensembles spécialisés de neurones répondent sélectivement à des caractéristiques spécifiques (telles que l'orientation, la fréquence spatiale, ou la longueur d'onde), ou une conjonction de

ces dernières. Cependant les unités neuronales spécialisées ne fonctionnent pas isolément les une des autres. Il semble que les états cognitifs requièrent des activations coordonnées, reflétant une intégration fonctionnelle, d'un très grand nombre de neurones dans le cortex cérébral. Cette notion d'intégration, synonyme d'interaction entre les régions cérébrales est supportée par ce que l'on nomme la « connectivité ». Il est habituel de distinguer trois types de connectivité : la connectivité anatomique, fonctionnelle et effective. Définissons brièvement ces trois notions.

La connectivité anatomique réfère simplement à l'ensemble des connexions physiques ou structurelles liant des unités neuronales à un instant donné. Dans une analyse structurelle de la connexion neuronale, un choix est fait sur le niveau de l'échelle spatiale auquel l'analyse est effectuée. Les analyses s'exécutant au niveau du circuit local se focalisent principalement sur le concept de connexion synaptique entre des neurones individuels. L'analyse à l'échelle intra-régionale implique l'étude de « paquets » de connexions ou « d'ensemble synaptique » liant localement des populations neuronales. Enfin l'analyse à grande échelle des connexions considère ces dernières comme un chemin liant les grandes régions du cerveau.

La connectivité fonctionnelle réfère au concept de corrélation temporelle qui existe entre des unités neuronales distinctes (Friston, Frith et al. 1993; Friston 1994). De telles corrélations temporelles sont considérées comme le résultat d'interactions neuronales à travers les connexions structurelles ou anatomiques. Cependant, dans certains cas la corrélation observée peut être due à une entrée commune d'une source neuronale externe. Ainsi la notion de connectivité fonctionnelle diffère de celle de connectivité anatomique dans le sens où une connexion anatomique peut être utilisée (et devenir fonctionnelle) ou non dans l'accomplissement d'une tâche. De la même manière, la connectivité fonctionnelle entre deux aires cérébrales n'implique pas l'existence d'une connexion anatomique directe entre ces deux aires, puisque la corrélation de l'activité neuronale de ces aires peut être le résultat d'une médiation par une troisième aire (ou une série d'autres aires).

La connectivité effective est une notion plus forte et plus précise de l'interaction entre aires cérébrales puisqu'elle est définie comme l'influence qu'un système neuronal exerce sur un autre soit directement soit indirectement (Friston, Frith et al. 1993). Conceptuellement, la connectivité effective peut être dérivée directement de la connectivité fonctionnelle en y adjoignant un modèle spécifiant le lien causal entre les différentes unités neuronales (Horwitz 2003). En effet contrairement à la connectivité fonctionnelle qui permet, seulement,

d'affirmer que deux aires ont un fonctionnement coordonné, la connectivité effective introduit en plus la notion de relation de cause à effet, en indiquant quelle aire fonctionne sous la dépendance de quelle autre aire. Cette notion renvoie ainsi à celle de sens de circulation de l'information pour peu que l'on considère le cerveau comme un organe de traitement de l'information. Notons que certains travaux ont essayé d'appréhender cette notion de chemin de circulation de l'information en analysant le décours temporel des signaux dans différentes aires cérébrales, le délai au bout duquel l'aire atteint son activité maximale est utilisé comme indice pour déterminer l'ordre dans lequel les aires impliquées dans l'accomplissement d'une tâche sont successivement engagées (Boulanouar, Demonet et al. 1997; Thierry, Boulanouar et al. 1999; Dilharreguy, Jones et al. 2003). Cette approche a l'inconvénient de traiter séparément chaque aire, alors que le formalisme que nous avons utilisé dans la connectivité effective a l'avantage de prendre globalement tout le réseau à travers une modélisation par Equations Structurelles (SEM ou Structural Equations Modelling).

La relation entre les dimensions anatomique et fonctionnelle (au sens large) de la connectivité cérébrale est mutuelle et réciproque. Il est facile de voir que la connectivité structurelle est une contrainte majeure du type de modèles de connectivité fonctionnelle et effective qui peuvent être générés. D'un autre côté les interactions fonctionnelles peuvent contribuer à la structuration du substrat anatomique sous-jacent. La formation de nouvelles connexions et l'élimination de certaines déjà existantes est largement conditionnée par les fonctions exécutées (pour revue voir van Ooyen 2001). En effet, il a été trouvé que les axones les plus utilisés (en fonction des demandes et fonctions exécutées) possèdent un avantage compétitif sur ceux qui sont moins utilisés (Ridge and Betz 1984).

Comme il est bien connu, la résolution spatiale et temporelle limitée des techniques d'imagerie fonctionnelle hémodynamique offre une perte significative de l'information. Ceci est lié au fait que nous passons d'un niveau microscopique (activité dynamique neuronale) aux changements macroscopiques du débit sanguin cérébral régional (« regional Cerebral Blood Flow » ou rCBF), du métabolisme et de l'oxygénation de sang (« Blood Oxygenation Level Dependent » ou BOLD) mesurée respectivement en TEP ou IRMf. (pour une revue sur la méthodologie liée au TEP et à l'IRMf voir (Horwitz, Friston et al. 2000) ). Parmi les différents facteurs causant cette perte d'information, les suivantes sont les plus importantes :

- i) l'activité de multiples populations neuronales peut être combinée en un seul signal fonctionnel (au sein d'un voxel)
- ii) la différence de l'échelle temporelle entre celle des

neurones (de l'ordre de la milliseconde) et celle disponible dans les données hémodynamiques (de l'ordre de la minute pour le TEP et de la seconde pour l'IRMf) iii) l'augmentation de l'activité synaptique qu'elle soit excitatrice ou inhibitrice peut mener à une augmentation de l'activité métabolique (Logothetis 2003). Il est difficile de distinguer l'excitation de l'inhibition.

Cependant malgré ces difficultés apparentes, il a été montré qu'il est possible d'extraire des données hémodynamiques (TEP, IRMf) des informations pertinentes sur l'interaction fonctionnelle (connectivité fonctionnelle et effective) des différentes régions cérébrales (Fingelkurts, Fingelkurts et al. 2005).

Cette thèse s'inscrit dans le cadre de l'analyse de la connectivité fonctionnelle et effective à partir de données issues de l'IRMf et ce travail constitue une étude pilote au sein d'un laboratoire d'accueil spécialisé dans l'imagerie cérébrale. Ce manuscrit se décline en deux grandes parties : la première est dédiée à la connectivité fonctionnelle appliquée à une étude sur le cerveau placé dans un état de repos. La deuxième partie de ce manuscrit porte sur la connectivité effective. Nous présenterons dans cette partie deux études menées en collaboration avec deux autres doctorants. Le concept de connectivité effective sera alors examiné à travers des études portant sur l'apprentissage moteur puis sur les mécanismes cérébraux liés à la lecture.

---

*CONNECTIVITE*

*FONCTIONNELLE*

---

## *I-INTRODUCTION*

---

La connectivité fonctionnelle permet en complément des études d'activation classiques d'analyser l'organisation fonctionnelle des régions impliquées au cours d'une tâche expérimentale. L'extrême majorité des études d'activation sont fondées sur la comparaison statistique entre un état dit « actif » dans lequel le cerveau est sollicité pour accomplir une tâche expérimentale et un état de contrôle ou « baseline » dans lequel il est maintenu dans un état neutre. La comparaison entre ces deux états permet alors de révéler les régions cérébrales qui « s'activent » durant la réalisation de la tâche expérimentale. Cette méthode, largement utilisée dans la neuro-imagerie fonctionnelle offre aux chercheurs la possibilité d'associer des régions cérébrales à certains types de processus. Etrangement en 1997, Shulman et al se sont aperçus qu'il existe des régions du cerveau qui se désactivent lors de la réalisation de différentes tâches montrant ainsi une activité plus grande quand le sujet est dans un état passif que durant la période active (Shulman, Fiez et al. 1997). Depuis ces travaux une suite d'études se sont consacrées à mieux comprendre d'une part la réalité de cette « dé-activation » vue à travers l'hémodynamique et d'autre part l'état fonctionnel du cerveau au repos. Il est alors rapidement apparu qu'un réseau intrinsèque et organisé subsiste dans le cerveau au repos et qui est baptisé « default mode » (Raichle, MacLeod et al. 2001). Le caractère organisé et cohérent de ce réseau est révélé grâce à la connectivité fonctionnelle qui met en évidence les liaisons entre les régions le composant (Greicius, Krasnow et al. 2003). Pour calculer cette connectivité et déterminer le réseau, deux types de méthodologie ont été utilisées : la première



repose sur la corrélation, la seconde est basée sur l'Analyse en Composantes Indépendantes. L'analyse des corrélations a été, dans l'ordre chronologique, la première à être employée et cela dès les années 90 (Biswal, Yetkin et al. 1995). Son principe consiste à sélectionner une aire faisant partie d'un réseau et à déterminer tous les pixels composant ce réseau par une évaluation de la corrélation entre leur signal et celui caractéristique de l'aire prédéfinie. En ce qui concerne l'approche par « Analyse en Composantes Indépendantes » (ACI), elle tire son origine des méthodes dites de Séparation Aveugle de Sources (SAS) apparues en traitement du signal dans les années 80 (Comon 1994); son intérêt est de fournir des images de réseaux sur le critère d'indépendance statistique des pixels (indépendance spatiale le plus souvent), ainsi deux cartes différentes correspondent en principe à deux réseaux différents. La puissance de cette méthode réside dans le fait qu'aucune information ou modélisation à priori, ni sur le décours temporel, ni sur la localisation spatiale n'est requise. Elle a permis de broser un tableau plus complet des réseaux engagés lors d'un état de repos et permis d'étendre les travaux de Raichle et collègues (De Luca, Beckmann et al. 2006; Mantini, Perrucci et al. 2007). En effet, six réseaux différents (nommés RSN pour « Resting State Network ») ont pu être identifiés. Parmi ces six réseaux, deux sont importants pour notre étude, ce sont :

- Réseau 1: correspondant à la plupart des régions du réseau du “default-mode” (Raichle, MacLeod et al. 2001; Raichle and Snyder 2007), et qui comprend le lobule pariétal inférieur (bilatéral), le complexe cingulaire postérieur/précunéus, le gyrus frontal supérieur (bilateral) et le frontal médian.
- Réseau 2: le réseau sensori-moteur (Biswal, Yetkin et al. 1995) qui inclut les gyri précentral, postcentral, le frontal médian ainsi que l'aire motrice supplémentaire.

Les 4 autres réseaux correspondent à des processus attentionnels (notamment dirigés vers la sélection stimulus-réponse), au traitement de l'information visuelle, au système auditivo-phonologique (traitement de la parole), et enfin à l'activité mentale autoréférentielle.

Une question fondamentale pour la connaissance du fonctionnement cérébral reste, cependant, en suspens, celle du devenir ou des éventuels interactions entre ces réseaux lorsque le cerveau est engagé dans la réalisation d'une tâche. C'est précisément à cette question que tente de répondre cette première partie de thèse. Pour cela, il convenait dans un premier temps de définir et de préciser comment aborder le problème d'un point de vue méthodologique. En effet, la situation que nous examinons est inédite puisqu'il s'agit non pas d'identifier un réseau (ou des réseaux) du repos mais d'examiner le devenir de ces réseaux lorsque le cerveau

passé d'une phase de repos à une phase active ; nous avons opté pour une simple tâche motrice dont le réseau associé est maintenant relativement bien connu. D'abord, il a fallu définir une condition expérimentale qui constitue un passage entre repos et activité en nous focalisant sur l'activité motrice, et ensuite préciser le type de traitement à appliquer aux signaux pour répondre au mieux à la question.

Malgré l'intérêt que présente l'ICA, nous avons opté pour l'approche de la connectivité fonctionnelle indiquée par des coefficients de corrélations de Pearson, car elle est d'interprétation plus aisée et permet de mieux maîtriser le type de réseau qu'on désire étudier. Toutefois, il est connu maintenant que le couplage dans un réseau se fait dans les basses fréquences qui peuvent être contaminées par le bruit dû aux dérives lentes du signal IRM ou à des repliements de spectre de phénomènes physiologiques quasi-périodiques telles les pulsations cardiaques ou la respiration, et le gros problème à résoudre est le choix des filtres à appliquer aux signaux pour éliminer ces bruits tout en gardant les corrélations pertinentes.

Nous débuterons cette partie par une revue de la littérature afin de résumer les connaissances actuelles sur l'état fonctionnel du cerveau au repos aussi bien en ce qui concerne le réseau du « default mode » que celui du réseau moteur. Nous présenterons ensuite notre méthodologie en commençant par poser la problématique suivie par le paradigme expérimental que nous avons utilisé, ce qui nous permettra de préciser dans le troisième paragraphe, les méthodes de traitement que nous avons adoptées. Enfin nous présenterons les résultats obtenus avant de les discuter et de conclure.

## *II- LES DEUX SYSTEMES*

### *ETUDIÉS : LE*

### *« DEFAULT-MODE » ET*

### *LE SYSTEME MOTEUR*

---

## **II-1 LE CERVEAU AU REPOS**

### **II-1.1 Des régions définissant un état basal du cerveau**

L'avènement de la tomographie par émission de positon dans les années 70 et de l'imagerie par résonance magnétique dans les années 90, a permis d'imager et de cartographier l'activité cérébrale. Une grande majorité des études en neuroimagerie se sont alors attachées à analyser les régions cérébrales mises en jeu lors de l'exécution de tâches spécifiques. L'augmentation de l'activité neuronale se traduit, lors d'un état actif, par une augmentation du débit sanguin cérébral en comparaison à un état inactif qui est alors mesuré indirectement par les imageurs. Etonnement, de larges diminutions du débit sanguin ont été observées en comparant des images issues d'un état actif à des images correspondant à un état inactif (Friston, Frith et al. 1991; Haxby, Horwitz et al. 1994). D'après Shulman et al

(Shulman, Fiez et al. 1997), deux hypothèses peuvent être avancées pour expliquer ce phénomène. Premièrement la réalisation d'une tâche active peut entraîner la diminution d'une activité neuronale tonique. Deuxièmement, des régions cérébrales peuvent se retrouver inhibées par d'autres régions alors qu'elles pourraient s'activer dans un environnement différent (Friston, Frith et al. 1991; Haxby, Horwitz et al. 1994).

Au travers d'une méta-analyse d'étude en TEP, Shulman et al (Shulman, Fiez et al. 1997), mettent en évidence l'existence de zones corticales communes manifestant une diminution du débit sanguin local associée au passage d'une tâche visuelle passive à différentes tâches actives (toujours avec des stimuli visuels). Ils dénombrent 14 foyers dont les plus importants sont les cortex cingulaire postérieur/précuneus (PCC/Pcu), cingulaire antérieur, occipito-pariétal gauche et droite et frontal gauche (Figure 1).

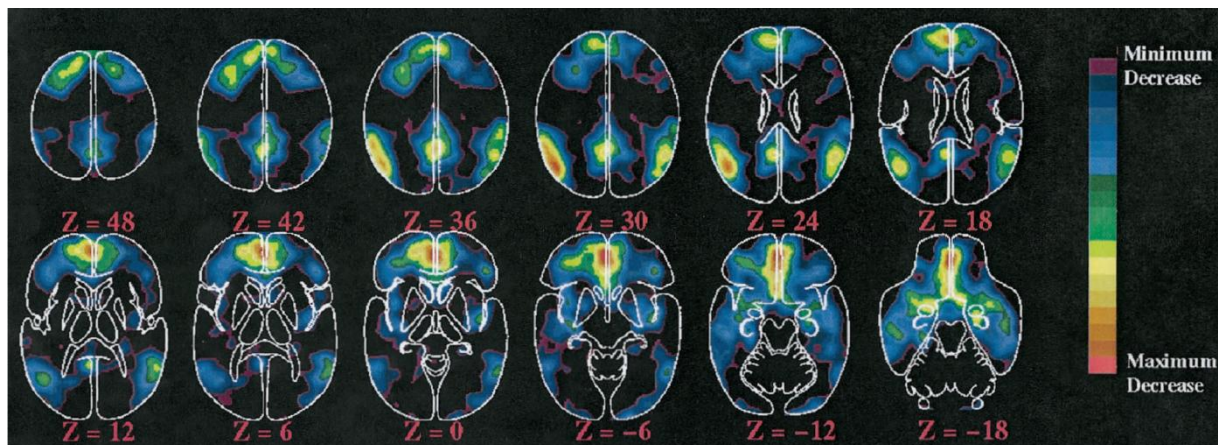


Figure 1: Régions du cerveau montrant habituellement une diminution de leur activité au cours d'une tâche active. Ces données proviennent de la meta-analyse réalisée par Shulman et al (1997). Tiré de Raichle et al (2001).

Binder et al. (Binder, Frost et al. 1999) révèlent également, en IRM fonctionnelle, la présence de ces régions cette fois-ci en contrastant une tâche auditive à un état de repos. Plus tard, Mazoyer et al. (Mazoyer, Zago et al. 2001) retrouvent approximativement les mêmes régions en regroupant dans une méta-analyse une plus grande diversité de stimuli et de tâches associées. Cependant ils n'utilisent pas une tâche visuelle passive comme Shulman et al. mais un état de repos dans lequel les sujets sont plongés en gardant les yeux fermés et dans le noir. Ces résultats réunis penchent en faveur de la première hypothèse c'est-à-dire qu'il existe des aires corticales garantes d'un processus intrinsèque et intervenant exclusivement dans une condition passive ou de repos.

En mesurant la fraction d'extraction d'oxygène du cerveau (OEF, oxygen extraction fraction), Raichle et al. montrent que ces régions sont dans leur état basal lorsque les sujets sont au repos et les yeux fermés. Ils font également l'hypothèse que ces régions constituent un réseau organisé dont l'activité, maintenue dans un état de repos, est suspendue lorsqu'une tâche active est réalisée. Ils supposent alors l'existence d'un mode fonctionnel par défaut ou intrinsèque du cerveau en l'absence de tâches requérant une attention dirigée: le « default-mode » (Raichle, MacLeod et al. 2001; Raichle and Snyder 2007). Le « default-mode » peut également être vu comme un état de base ou de repos du cerveau (Gusnard, Raichle et al. 2001).

## **II-1.2 Des réseaux cohérents**

### *II-1.2 a Le réseau du « default mode » : cohérent et organisé*

Jusqu'en 2003, les études portant sur le « default-mode » ont révélée différentes aires sans prouver un lien fonctionnel entre elles (Shulman, Fiez et al. 1997; Mazoyer, Zago et al. 2001). Cette même année Greicius et al ont pour la première fois établi, grâce à la connectivité fonctionnelle, que le default-mode était un réseau cohérent (Greicius, Krasnow et al. 2003). Pour cela, ils ont dressé une carte corrélationnelle du signal recueilli dans diverses régions d'intérêts (en particulier la région PCC/Pcu). Le résultat est sans appel puisqu'ils retrouvent quasi intégralement les régions constituant le default-mode (Figure 2).

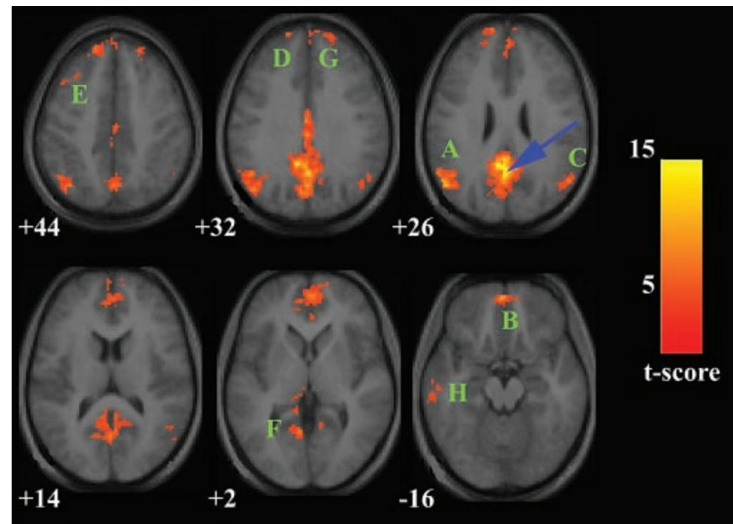


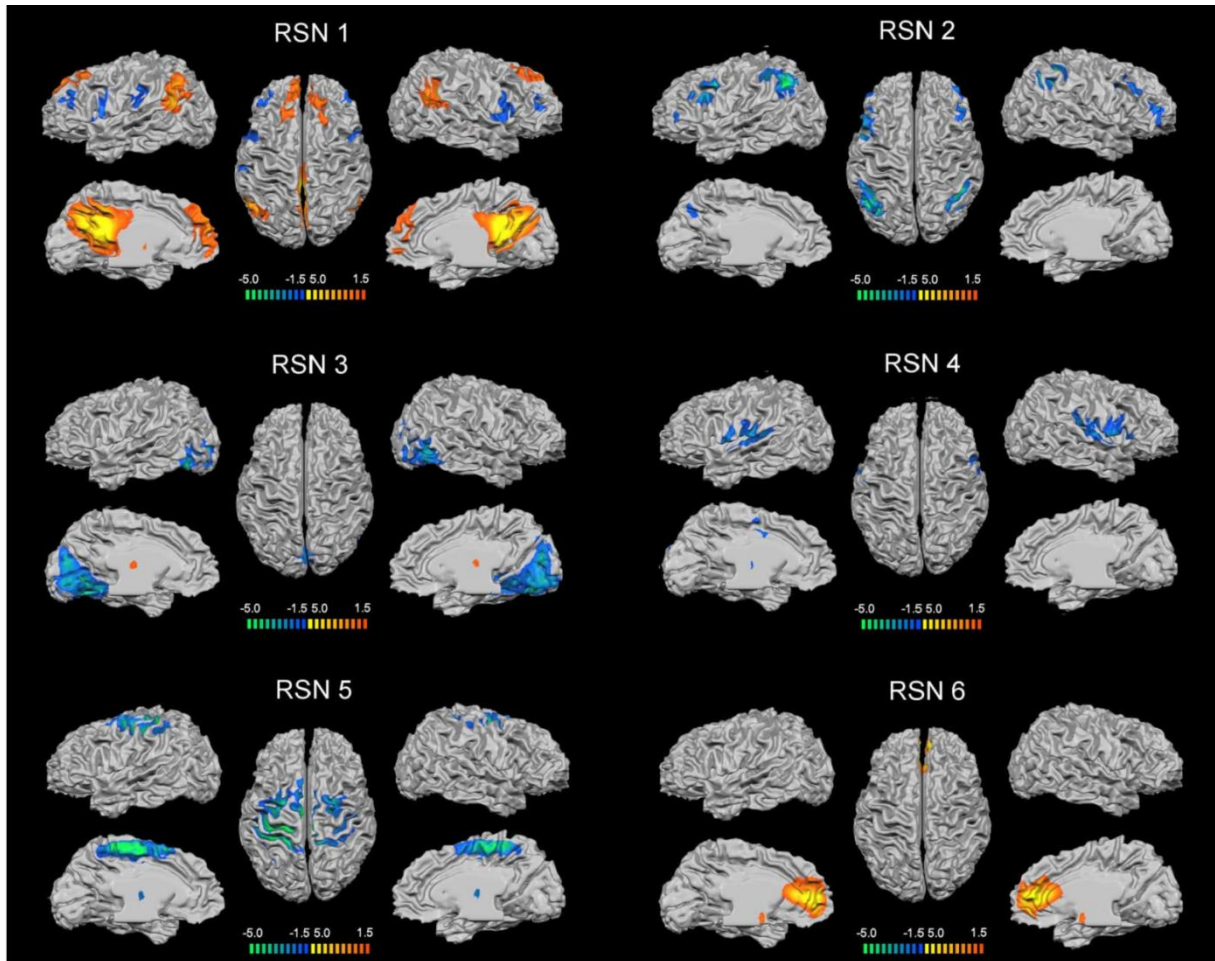
Figure 2: Carte de la connectivité fonctionnelle liée au PCC. La flèche bleue représente le pic corrélational du PCC. A : cortex pariétal inférieur gauche, B : cortex orbitofrontal, C : cortex pariétal inférieur droit, D : cortex préfrontal médian juste à gauche de la ligne médiane, E : cortex préfrontal dorso-latéral gauche, gyrus parahippocampique gauche, G : cortex préfrontal médian juste à droite de la ligne médiane, H : cortex temporal inferolateral. Les nombres en dessous des images sont les coordonnées z exprimées dans l'espace de Talairach et Tournoux. Tiré de Greicius et al, 2003.

Le résultat est confirmé plus tard en utilisant l'ACI (analyse en composantes indépendantes) pour révéler le réseau du default-mode (Greicius, Srivastava et al. 2004; van de Ven, Formisano et al. 2004). Ainsi le default-mode est considéré non plus comme un ensemble de régions indépendantes mais comme un réseau intrinsèque, cohérent et fonctionnellement uni. A partir de ce constat il est possible d'envisager que certaines pathologies, états spécifiques ou encore des traitements altèrent aussi les connexions entre les aires définissant le réseau basal du cerveau au repos. Par exemple, le default-mode présente des anomalies au niveau de ses connexions chez les schizophrènes (Garrity, Pearlson et al. 2007; Zhou, Liang et al. 2007), chez les dépressifs majeurs (Greicius, Flores et al. 2007) ou bien peut être modifié durant l'exécution d'une tâche motrice (Jiang, He et al. 2004).

### II-1.2 b Plusieurs réseaux cohérents au repos

La vision connexionniste du cerveau au repos a permis de révéler l'existence d'autres réseaux cohérents présents dans cet état : un réseau moteur, un autre visuel, un auditif, et un du langage, avec des fréquences de corrélation légèrement différentes. Cette découverte, initialement observée dans une étude corrélationalnelle (Cordes, Haughton et al. 2000) à partir de régions d'origines prises dans les aires principales motrices, visuelles, auditives et linguistiques, a été par la suite principalement illustrée par une approche ACI des images

fonctionnelles. Le principe étant de décomposer le signal observé en plusieurs composantes indépendantes, Greicius et al. ont montré que lorsqu'on applique l'ACI sur des images de sujets au repos, le default-mode est caractérisé par une (ou quelques) composante(s) (Greicius, Krasnow et al. 2003). En analysant les autres composantes, il a été possible d'identifier d'autres réseaux présent au repos (Damoiseaux, Rombouts et al. 2006; Ma, Wang et al. 2007; Mantini, Perrucci et al. 2007). Ces études ont pu ainsi dénombrer plusieurs réseaux différents constitués de régions connues pour être impliquées dans la fonction motrice, le traitement visuel, le traitement auditif et phonologique, les réseaux attentionnels dorsal et ventral, un réseau lié aux processus autoréférentiels (cortex préfrontal médian) et bien sur le default-mode (Figure 3).



**Figure 3: Plusieurs réseaux révélés par des composantes indépendantes différentes (Mantini, Perrucci et al. 2007). RSN1 : réseau du « default mode », RSN2 : Réseau de l'attention dorsale, RSN3 : Système visuel, RSN4 : système de l'audition et phonologique, RSN5 : Système moteur, RSN6 : Système lié aux processus autoréférentiels.**

Il est également montré que certains des ces différents réseaux peuvent être corrélés négativement entre eux (Fox, Snyder et al. 2005) soulignant ainsi une certaine dichotomie du comportement métabolique de ces réseaux en réponse à une demande attentionnelle suffisante ou encore à l'exécution d'une tâche. Ainsi on distingue les réseaux dont les régions augmentent leur activité lorsqu'elles sont sollicitées par l'exécution d'une tâche (« task-increase ») et le default-mode dont les régions présentent une diminution de leur activité (« task-decrease »).



### II-1.3 Rôle du default-mode

Malgré l'intérêt croissant de la neuro-imagerie sur l'état fonctionnel du cerveau au repos, la nature même de celui-ci reste encore mal comprise, l'utilité même de son étude portant à controverse (Morcom and Fletcher 2006; Raichle and Snyder 2007). Le caractère intrinsèque du default-mode donne à celui-ci de multiples interprétations quant au rôle qu'il peut jouer dans le fonctionnement cérébral. Nous proposons ici de présenter les trois principales hypothèses sur la nature des processus impliquant le default-mode. Nous commencerons par discuter du rôle qu'il peut tenir dans la mémoire épisodique, puis nous passerons en revue les divers arguments qui amène une communauté de scientifiques de plus en plus large à penser que le « default mode » serait en partie le siège de la conscience dans le cerveau humain. Enfin nous verrons que le « default mode » peut être impliqué dans le traitement émotionnel des informations et les processus autoréférentiels.

#### II-1.3 a Processus liés à la mémoire épisodique

La mémoire épisodique est utilisée pour stocker et rappeler des événements vécus, qui ont été séquentiellement ordonné dans le temps. Ce type de mémoire possède une référence autobiographique, puisqu'elle entraîne le souvenir d'informations liées aux expériences personnelles de l'individu.

Indépendamment des recherches liées au default-mode, certaines études ont impliqué le cortex cingulaire postérieur (PCC) dans la récupération de mémoires épisodiques (Maguire and Mummery 1999; Maddock, Garrett et al. 2001; Cabeza, Dolcos et al. 2002; Fujii, Okuda et al. 2002; Wagner, Shannon et al. 2005). L'hypothèse d'un rôle du default-mode dans ce type de processus a donc été rapidement présente dans la littérature (Mazoyer, Zago et al. 2001; Greicius, Krasnow et al. 2003). D'autres études portant sur des patients atteints de la maladie d'Alzheimer confirment ce point de vue. En effet, il est connu que les patients Alzheimer (PA) présentent des troubles de la mémoire épisodique ; il a été montré que ces patients présentent également très tôt une diminution de l'activité métabolique (Minoshima, Giordani et al. 1997) au niveau du PCC. Plus récemment une étude montre que les désactivations classiquement observées dans les régions appartenant au default-mode chez les sujets sains, apparaissent significativement moins importantes chez les PA (Rombouts, Barkhof et al. 2005). Ce résultat amène donc à penser que les régions du default-mode sont

moins activées au repos chez les patients atteints de la maladie Alzheimer que les sujets sains. Dans cette même étude, Rombouts et al comparent à la fois des patients Alzheimer, des patients MCI (cf. Annexe I pour plus de détails) et des sujets sains contrôles. L'activité du Pcu est trouvée significativement plus faible chez les MCI et PA au repos que pour les sujets contrôles. En revanche, aucune différence n'est trouvée entre MCI et PA. Ce résultat souligne l'implication précoce du Pcu dans l'apparition de troubles liés à la mémoire épisodique.

En adoptant un point de vue connexionniste, des études montrent chez les PA non seulement des dysfonctionnements du réseau formant le default-mode (Greicius, Srivastava et al. 2004) mais aussi des perturbations des connexions entre l'hippocampe et diverses régions dont le cortex préfrontal médian, le cortex cingulaire antérieur ventral, le précuneus et le cortex cingulaire postérieur (Wang, Zang et al. 2006). Ce résultat est d'autant plus intéressant que l'hippocampe est connu comme la région du cerveau supportant la mémoire épisodique (Eichenbaum 2001; Teyler and Rudy 2007). Toute cette partie de la littérature amène à confirmer le rôle critique que porte le « default-mode » dans la mémoire épisodique et notamment à travers le complexe du cortex cingulaire postérieur et du précuneus.

### *II-1.3 b Siège de la conscience ?*

Relativement tôt, l'interprétation s'apparentant à une notion d'attention à l'environnement extérieur est apparue. Par exemple dans une condition passive ou de repos, le cerveau peut se trouver dans un état de vigilance ou « état exploratoire » (Shulman, Fiez et al. 1997), dans lequel il se trouve à « l'écoute » de tout évènement nouveau ou important provenant de l'environnement extérieur. De cette manière, le cerveau serait au repos dans un état de pseudo-alerte collectant continuellement les informations provenant du monde extérieur (Shulman, Fiez et al. 1997; Gusnard, Raichle et al. 2001; Raichle, MacLeod et al. 2001). Ce rôle est étroitement lié à la présence du complexe : cortex cingulaire /Précuneus (PCC/Pcu) dans le default-mode. En effet, l'activité de PCC/Pcu (BA 31/7) montre par exemple de plus forte diminution dans les expériences avec des stimuli présentés dans la région fovéale et dans le contraste « images passives – fixation » (Shulman, Fiez et al. 1997). De plus, ce complexe pourrait également collecter des informations provenant de l'environnement intérieur et plus généralement de la représentation de soi (Gusnard, Raichle et al. 2001; Raichle, MacLeod et al. 2001). L'importance d'une telle fonction de la part de cette région est soulignée par des études montrant des anomalies de cette région et portant sur

l'altération de l'état de conscience comme le sommeil à ondes lentes, les états hypnotiques, la pharmacologie induisant une anesthésie locale ou encore un état végétatif persistant.

Des études en neuro imagerie (TEP) ont été menées afin de mieux comprendre la nature du sommeil humain. Le précuneus, ainsi que les cortex pariéto-latéraux et préfrontaux montrent une activation significativement moindre dans le sommeil à ondes lentes (voir Annexe I pour plus de détails) et profond que celle observée au repos (Maquet, Degueldre et al. 1997; Andersson, Onoe et al. 1998). Les différentes étapes de sommeil partagent entre elles une perte de la conscience de soi même et de l'environnement extérieur. L'observation d'une désactivation de ces aires en particulier fournit une évidence supplémentaire d'une participation active du précuneus dans les processus liés à la conscience (Maquet, Faymonville et al. 1999).

Une étude ayant exploré les corrélats neuronaux de l'hypnose révèle une décroissance du débit sanguin cérébral dans le précuneus, le PCC et le lobule pariétal inférieur droit (Rainville, Hofbauer et al. 1999). La désactivation du précuneus est considérée comme un trait métabolique important de cet état altéré de la conscience car elle est caractérisée par une perte temporaire de la représentation de soi (Maquet, Faymonville et al. 1999).

Il a été également montré que l'activation du PCC, du précuneus, du cuneus, du thalamus médian et des régions corticales frontales décroît comme une fonction de la perte de conscience lors de l'administration de sédatif (Fiset, Paus et al. 1999). L'infusion de produits anesthésiques est connue pour produire une transition graduelle d'un état éveillé vers un état inconscient. Ce résultat supporte l'hypothèse que les anesthésiques induisent des changements comportementaux, via l'effet sur un réseau neuronal spécifique, incluant le PPC/précuneus et qui serait impliqué dans la régulation de l'éveil et de performances liés à des fonctions associatives de la conscience (Cavanna and Trimble 2006).

L'état ultime d'une inaptitude consciente est sans doute l'état végétatif persistant (cf. Annexe I pour plus détails). Les patients végétatifs montrent des dysfonctionnement du précuneus, du PCC, des régions préfrontales et pariéto-temporales (Laureys, Lemaire et al. 1999). De plus, il est intéressant de noter que le recouvrement de la conscience chez des patients végétatifs persistants passe d'abord par une restauration du métabolisme dans les aires pariétales incluant le précuneus (Laureys, Owen et al. 2004).

*II-1.3 c Intégration émotionnelle et processus autoréférentiel*

La désactivation du cortex préfrontal ventro-médian (CPFVM) à partir d'un état de contrôle passif est très fréquemment observée (Shulman, Fiez et al. 1997; Binder, Frost et al. 1999; Gusnard, Akbudak et al. 2001; Mazoyer, Zago et al. 2001; Raichle, MacLeod et al. 2001; Greicius, Krasnow et al. 2003). Ces désactivations s'étendent également dans la partie ventrale du cortex cingulaire antérieur. Il a été admis qu'une diminution de cette région durant une attention dirigée reflète une interaction dynamique entre des processus cognitifs en cours et l'état émotionnel du sujet. Plus spécifiquement il a été montré que le CPFVM joue un rôle dans l'intégration de processus émotionnels et cognitifs en incorporant des signaux émotionnels biseurs dans les processus de prise de décision (Bechara, Damasio et al. 1997). Ceci suggérerait donc que le default mode aurait un rôle dans l'intégration de processus à aspect émotionnel relatifs à des informations de l'environnement intérieur ou extérieur (Gusnard, Akbudak et al. 2001). Cette contribution du default mode serait alors atténuée durant l'exécution d'une tâche cognitive sollicitant une attention suffisante.

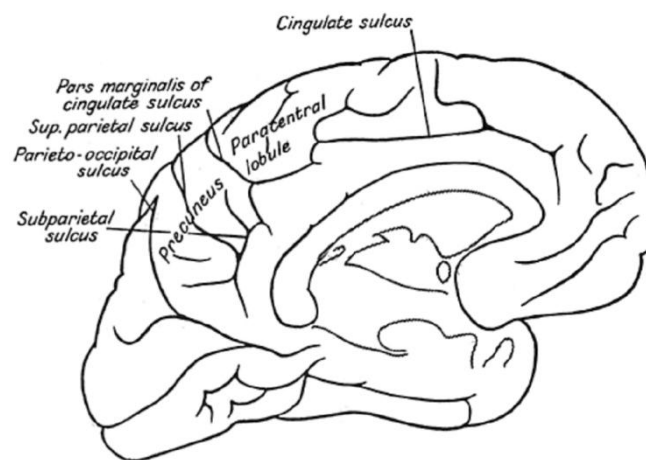
De plus d'autres études montrent que le CPFVM est activé durant des tâches impliquant des processus autoréférentiels. Ces processus correspondent à des représentations mentales de soi-même et peuvent être reliés à la fois à des connaissances générales sur sa propre personnalité et à des souvenirs spécifiques de sa propre expérience (D'Argembeau, Collette et al. 2005). Cette même étude montre que l'état de repos est aussi caractérisé par une quantité substantielle de pensées autoréférentielles. Il a été préalablement suggéré que ces processus soient attribués au cortex préfrontal dorso-médian (CPFDM) (Gusnard, Raichle et al. 2001). Cependant d'autres études, y compris celle D'Argembeau indiquent que le CPFVM joue aussi un rôle dans ces processus. Alors que le CPFDM peut aider à représenter des états courants à la fois de soi-même et d'autrui (Gusnard, Raichle et al. 2001; Frith and Frith 2003) telles que ses propres réactions émotionnelles actuelles (Gusnard, Akbudak et al. 2001), la fonction du CPFVM peut être de représenter des connaissances (sémantique) plus stable en rapport à soi-même (D'Argembeau, Collette et al. 2005).

Il existe donc de fortes présomptions pour qu'au travers de la région Pcu/PCC, le default-mode assure une fonction étroitement liée à la notion de conscience et de mémoire épisodique. Parallèlement, l'état de repos interviendrait également dans l'intégration

émotionnelle et dans les processus liés au concept du « soi » à travers le cortex préfrontal ventral médian. Tous ces processus ne sont pas mutuellement exclusifs et pourraient donc être supportés par un même réseau neuronal.

#### II-1.4 Default mode et le complexe PCC-Precuneus

Il est apparu relativement tôt dans la littérature que la région du PCC/Précuneus joue un rôle essentiel dans l'état basal du cerveau. Dans leur étude Greicius et al (Greicius, Krasnow et al. 2003) exposent principalement deux arguments en faveur de l'importance de cette région. Premièrement, elle montre l'une des plus fortes désactivations comparativement aux autres régions du « default-mode ». Deuxièmement, elle est la seule région du cerveau à montrer une corrélation négative avec les régions préfrontales activées au cours du paradigme. Le précuneus a également été trouvé comme une région montrant l'une des plus hautes activités métaboliques, il consomme environ 35% de glucose de plus que n'importe quelle autres régions du cortex au repos (Gusnard, Raichle et al. 2001).



**Figure 4:** Dessin de la surface médiane du cerveau humain permettant d'illustrer la position du précuneus. Tiré de (Cavanna and Trimble 2006)

Comme nous avons pu le voir, les différentes hypothèses fonctionnelles attribuées au réseau du default-mode impliquent principalement la région PCC/Pcu. Ainsi cette région supporte des processus divers liés par exemple à la mémoire épisodique, la conscience, l'imagerie visuo-spatiale ou encore la perception de soi-même (Cavanna and Trimble 2006).

La diversité de ces rôles fonctionnels en fait évidemment une région clé pour la compréhension du default-mode. Aujourd'hui encore, le rôle du complexe PCC/Pcu, baptisé MMPA pour « Medial Mystery Parietal Area » (Raichle and Snyder 2007) n'est pas bien défini et suscite un challenge particulier afin de mieux comprendre l'implication fonctionnelle du « default-mode » dans le cerveau humain.

## **II-2 LE SYSTEME MOTEUR**

### **II-2.1 Le réseau moteur en activité**

La somme de connaissances concernant le système moteur de l'Homme est très riche et très vaste, aussi nous établirons la rédaction de ce chapitre en nous basant sur quelques ouvrages et articles de référence (Roland and Zilles 1996; Rizzolatti, Luppino et al. 1998; Rosenzweig, Leiman et al. 1998; Bear, Connors et al. 2002; Bioulac, Burbaud et al. 2004).

Le réseau moteur est organisé de façon hiérarchique, du néocortex à la moelle épinière. Le faisceau cortico-spinal est issu de la couche profonde V des aires motrices, principalement de la grande densité de cellules pyramidales de Betz (diamètre supérieur à 120  $\mu\text{m}$ ) qui ont des axones très longs, de l'aire motrice primaire (M1; BA 4) mais aussi de l'aire 6 comprenant l'aire prémotrice (PMC) et l'aire supplémentaire (SMA), et des aires du cortex pariétal primaire (S1; BA 1, 2, 3) et postérieur (BA 5 et 7).

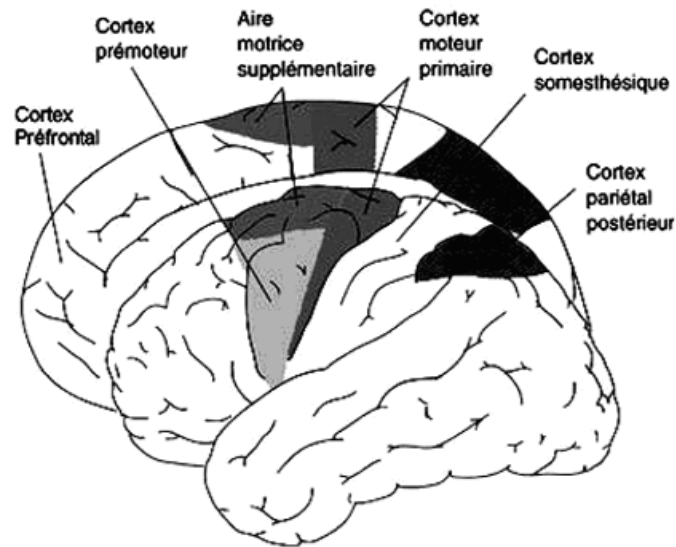


Figure 5: Représentation schématique des aires motrices et des aires impliquées dans la planification et l'exécution des mouvements (d'après <http://lecerveau.mcgill.ca>).

Les axones des neurones issus du cerveau empruntent deux systèmes majeurs pour atteindre la moelle épinière: l'un emprunte la colonne latérale (=système latéral), l'autre la colonne ventromédiane (=système ventromédian).

### - Système latéral

La composante principale du système latéral, qui est impliquée dans la réalisation des mouvements volontaires est donc représentée par la voie cortico-spinale pyramidale, qui a longtemps fait l'objet de controverses. Classiquement pour les anatomistes et les cliniciens, elle est dite deutoneuronale (motoneurone  $\alpha$ ) avec une synapse dans la corne antérieure de la moelle épinière.

La voie cortico-spinale prend son origine au niveau du cortex cérébral et représente, dans le système nerveux, la voie la plus longue et la plus importante quantitativement ( $10^6$  axones). Les deux tiers sont issus des aires 4 et 6 du lobe frontal, dénommé Cortex Moteur. Les autres axones sont issus des aires somatosensorielles et du lobe pariétal. Les axones issus du cortex moteur passent par la capsule interne, reliant le télencéphale au thalamus, traversent le mésencéphale et le pont. Ils se réunissent pour former un faisceau dense au niveau du bulbe.

Ce faisceau prend l'aspect d'une pyramide s'étendant à la surface ventrale du bulbe rachidien, d'où le nom de faisceau pyramidal qui lui est attribué (Figure 6).

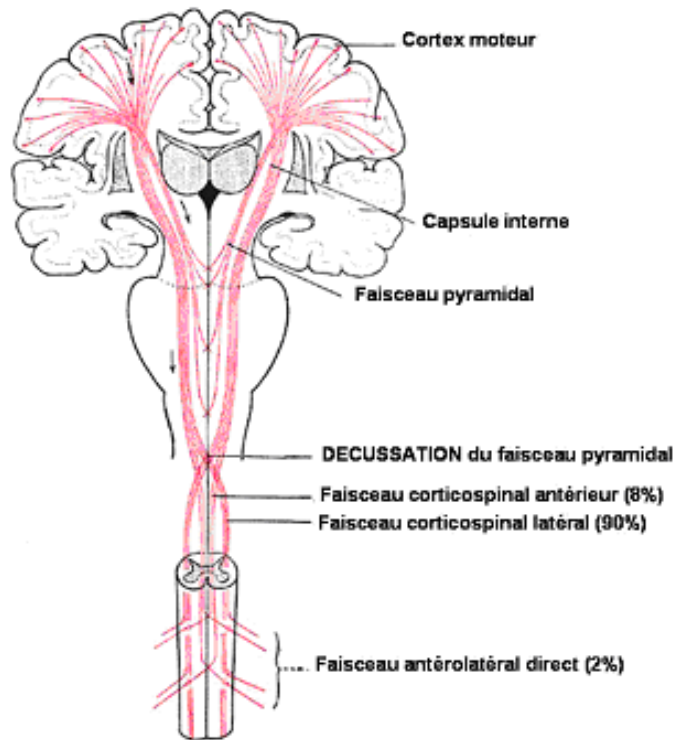


Figure 6: Schématisation du tractus cortico-spinal antérieur et latéral depuis son origine jusqu'au niveau médullaire (d'après <http://lecerveau.mcgill.ca>)

A la jonction entre bulbe et moelle épinière, il présente une décrossation; le cortex moteur droit commande directement les mouvements de la partie gauche du corps et réciproquement.

Cette décrossation est en fait incomplète et le faisceau cortico-spinal se divise en trois contingents (Wannier, Schmidlin et al. 2005):

(1) le faisceau cortico-spinal latéral (75 à 90% des fibres), dont la décrossation est complète et se termine dans la corne antérieure de la moelle pour faire le relais avec le motoneurone;

(2) le faisceau cortico-spinal antérieur (8% des fibres) dont les fibres croisent au niveau médullaire cervical (commissure blanche antérieure) pour se terminer dans les cornes antérieures de la moelle;



(3) le faisceau antérolatéral direct (2% des fibres) qui se termine au niveau de la base des cornes antérieures et postérieures de la moelle.

Un autre élément du système moteur latéral est représenté par le faisceau rubrospinal, dont l'origine est, au niveau mésencéphalique, le noyau rouge. Les axones issus du noyau rouge décussent au niveau du pont et rejoignent ceux du faisceau cortico-spinal au niveau de la colonne latérale de la moelle. Le noyau rouge reçoit des informations du cortex frontal, région qui participe massivement au faisceau cortico-spinal.

### - Système ventromédian

Il est impliqué dans le contrôle de la posture et de la locomotion et se trouve sous la dépendance du tronc cérébral. Il est lié au système incluant les voies extrapyramidales.

Il est constitué de quatre faisceaux descendants dont l'origine se situe au niveau du tronc cérébral; ces faisceaux influencent les interneurons spinaux en contrôlant préférentiellement la musculature proximale et axiale. Les quatre faisceaux composants le système ventromédian sont:

- le **faisceau vestibulospinal** issu des noyaux vestibulaires qui reçoivent de l'information de l'oreille interne. Il contribue à maintenir la tête en position correcte par rapport aux épaules, ce qui est essentiel pour conserver une stabilité du regard lorsque le corps se déplace.
- Le **faisceau tectospinal** prend son origine du collicule supérieur du mésencéphale (tectum) qui reçoit des informations directes de la rétine, mais aussi des informations somatosensorielles et auditives. À partir de la représentation de l'environnement que forme le collicule supérieur, cette voie contribue à l'orientation du regard.
- Les **faisceaux réticulospinaux** d'origine pontique et bulbaire proviennent quant à eux de la formation réticulée du tronc cérébral. Recevant des informations de toute origine, la formation réticulée s'étend sur toute la longueur du tronc cérébral, du pont au bulbe rachidien. L'action de ces voies contribue au maintien de la posture, les axones

d'origine pontique favorisant les réflexes antigravitaires spinaux, et les axones d'origine bulbaire libérant au contraire les muscles qui s'opposent à la gravité, facilitant ainsi d'autres mouvements.

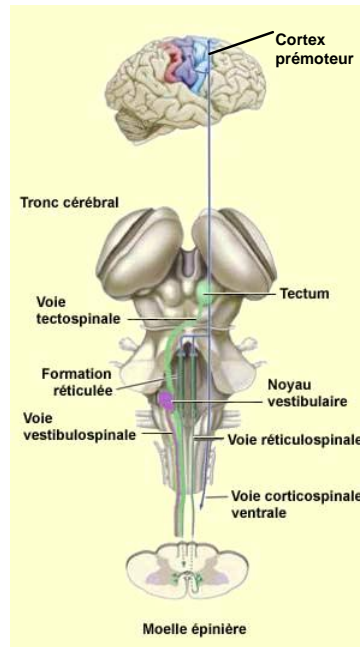


Figure 7: Schématisation du tractus cortico-spinal ventromédian depuis son origine jusqu'au niveau médullaire (d'après <http://lecerveau.mcgill.ca>)

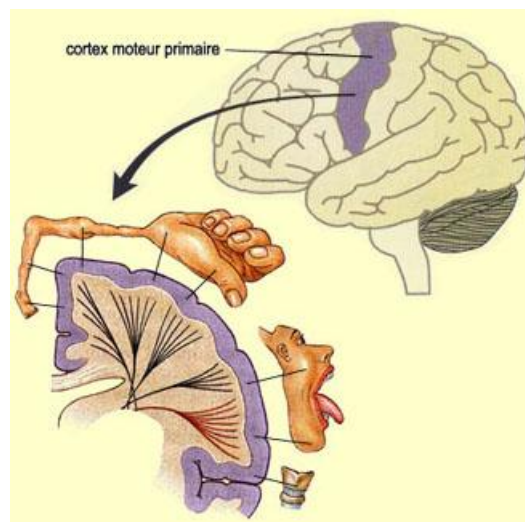
## II-2.1 a Aires motrices corticales

### Cortex moteur primaire (M1, aire 4 de Brodmann)

Faisant suite aux travaux de Scherrington qui a montré que, chez le primate, la stimulation électrique de la région précentrale (= aire prérolandique = Aire 4 de Brodmann = M1 dans la classification de Von Economo) induisait la contraction de muscles controlatéraux. Wilder PENFIELD a appliqué cette technique au cours d'interventions neurochirurgicales chez l'Homme dans les années 1940-1950. Il a confirmé l'existence d'une aire motrice primaire et surtout il a montré que chaque région de l'hémicorps controlatéral est représenté sur ce gyrus (= détermination de la somatotopie de l'hémicorpus moteur), similaire à celle reconnue au niveau des aires somatosensorielles du gyrus postcentral.

Classiquement, M1 présente une organisation somatotopique où chaque partie du corps et de la main correspond à une partie de M1 sans recouvrement de ces parties entre elles.

L'organisation somatotopique du cortex moteur est représentée sous la forme du célèbre hémiculus de Penfield: la main et la sphère oro-faciale ont une représentation majoritaire, avec une topographie corticale orientée selon un axe dorso-ventral et médial-latéral (représentant de façon ordonnée le membre inférieur, la partie proximale du membre supérieur, la partie distale du membre supérieur, la face).



**Figure 8:** Vue latérale du cerveau humain, montrant la localisation du cortex moteur primaire et proportions de l'hémiculus moteur indiquant les tailles relatives des représentations motrices des parties du corps (d'après <http://lecerveau.mcgill.ca>).

L'organisation histologique du cortex moteur primaire correspond à une subdivision du cortex frontal agranulaire décrite par Brodmann en 1903 qui comprend les aires 4 et 6.

Cet isocortex est constitué de deux couches de neurones pyramidaux glutamatergiques:

- une couche superficielle notée III avec des axones courts caractérisant l'aire 4
- une couche profonde notée V dite des grandes cellules de Betz avec des axones très longs caractérisant l'aire 6

Les travaux les plus récents ont ensuite révélé que l'aire motrice primaire n'est qu'une des zones corticales à l'origine de la voie cortico-spinale (Roland and Zilles 1996): Celle-ci est composée par les axones des cellules pyramidales de la couche V appartenant pour 30% à l'aire 4, 30% à l'aire 6 (cortex prémoteur et aire motrice supplémentaire) et 40% aux aires 3, 1, 2 (cortex pariétal somesthésique) et aux aires 5 et 7 (cortex pariétal associatif).

#### Cortex Prémoteur (aire 6 de Brodmann)

Penfield démontra également que la stimulation de l'aire 6 chez l'Homme peut évoquer des mouvements complexes des deux cotés du corps. Il démontra l'existence de deux types de représentation somatotopique au niveau de l'aire 6: une dans la région latérale (aire prémotrice PMC), l'autre dans la région médiale (aire motrice supplémentaire ou SMA). Un des éléments importants qui détermine le fonctionnement des régions prémotrices est leur connexion au lobe pariétal surtout pour le PMC.

Alors que l'exécution d'un mouvement paraît être le rôle dévolu à M1, les aires prémotrices joueront un rôle important dans la programmation de l'action, en intégrant des informations sensorielles nécessaires à la réalisation du geste et en contrôlant l'activité des neurones du cortex moteur primaire.

- **Le cortex prémoteur latéral (aire 6 latérale)** comprend en son sein deux régions distinctes: une région dorsale qui correspond aux régions dites F2 et F7 et une région ventrale qui correspond aux régions F4 et F5. La part ventrale jouerait un rôle dans le processus de guidage d'un mouvement à partir d'une localisation spatiale donnée et la part dorsale contribuerait à la localisation spatiale des stimuli externes servant à guider un mouvement.
- **L'aire motrice supplémentaire (SMA ou aire 6 médiane)** joue un rôle crucial dans la préparation des mouvements complexes impliquant la musculature distale, et par conséquent dans la préparation des mouvements fins des doigts. Au niveau de la SMA, il existe au moins deux régions distinctes: la partie postérieure correspondant à la région F3 ou SMA proper située en avant de la jambe du cortex moteur primaire et la région antérieure correspondant à la région F6 ou pré-SMA.

La pré-SMA en connexion avec les aires préfrontales serait impliqué dans la planification et l'adaptation des activités motrices séquentielles à partir des informations sensorielles que le sujet reçoit de son environnement. A l'opposé, la SMA proper, connectée directement à M1 aurait une fonction de contrôle pour l'exécution des mouvements séquentiels.

### *II-2.1 b Aires motrices sous-corticales*

#### *Ganglions de la base*

La motricité volontaire est essentiellement un phénomène d'origine corticale avec l'intervention de l'aire motrice primaire, l'aire prémotrice, la SMA, et les cortex associatifs préfrontaux et pariétaux. Chez les mammifères supérieurs, M1 se projette directement sur les motoneurones médullaires par l'intermédiaire de la voie pyramidale pour l'exécution des programmes moteurs. L'ensemble des informations d'origine corticale est traité au niveau d'une boucle impliquant les ganglions de la base et le thalamus (= noyaux gris centraux), avant de revenir vers le cortex cérébral, particulièrement au niveau de la SMA.

Les ganglions de la base sont formés d'un ensemble de noyaux dont les principales sont: le noyau caudé, le putamen, le globus pallidus, la substantia nigra et le noyau sous-thalamique. L'ensemble formé par le noyau caudé et le putamen est dénommé le striatum, qui constitue la cible majeure des afférences corticales aux ganglions de la base. Le globus pallidus et la pars reticulata de la substantia nigra représentent l'origine de la projection pallido corticale via le thalamus.

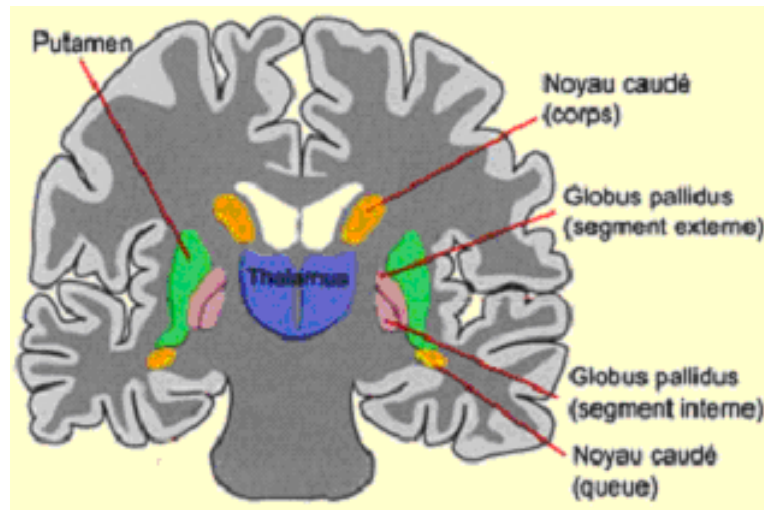


Figure 9: Ganglions de la base et les structures qui leur sont associées (d'après <http://lecerveau.mcgill.ca>).

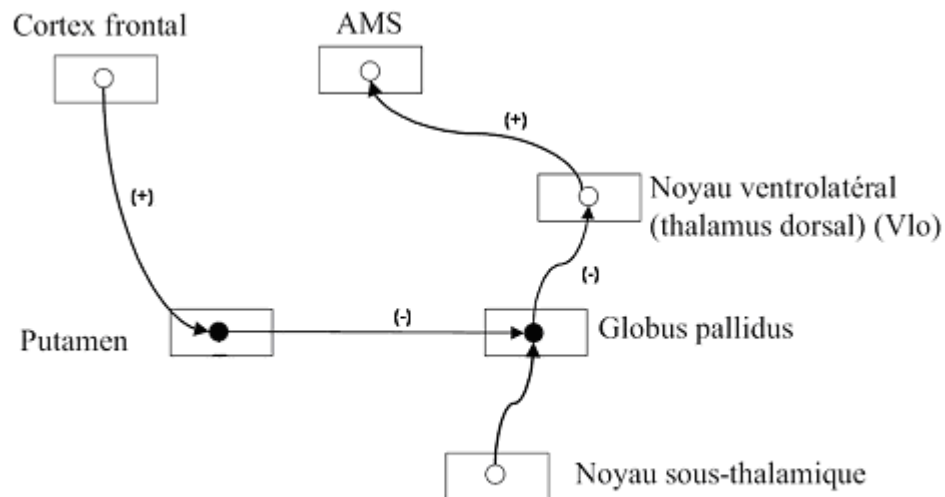
L'activité du circuit principal est représentée par le transfert d'informations au travers des noyaux suivants:

Cortex → Striatum → Globus pallidus → Thalamus → Cortex (SMA)

Cette « boucle motrice » trouve donc son origine au niveau cortical et implique une connexion de type excitateur avec les neurones du putamen. Les neurones du putamen, font synapse avec les neurones situés au niveau du globus pallidus; cette connexion étant inhibitrice. A leur tour, les neurones du globus pallidus projettent sur le noyau du thalamus dorsal, dénommé noyau ventrolatéral (VL), plus particulièrement sur la partie du VL qui projette vers l'aire 6, elle-même dénommée VLo: cette projection neuronale est également de type inhibiteur. Enfin, la projection thalamo-corticale (du VLo à la SMA) est excitatrice et facilite la décharge des neurones de la SMA liés au mouvement. La régulation de cette boucle striato- pallido -thalamo -corticale est sous la dépendance de la dopamine libérée par les neurones dopaminergiques de la substantia nigra pars compacta. La dopamine aura globalement une action « facilitatrice » pour le mouvement.

Les noyaux gris centraux jouent un rôle majeur dans le contrôle de la motricité en particulier dans la sélection des muscles (« focusing ») mis en jeu dans le programme moteur

ainsi que dans la régulation des mouvements complexes séquentiels automatiques. Le noyau caudé participe à l'élaboration des programmes moteurs en connexion avec les aires frontales. Les noyaux gris centraux jouent aussi un rôle cognitif important dans les aspects motivationnels de la motricité par ses connexions étroites avec le système limbique.



**Figure 10:** Schématisation de l'organisation de la boucle motrice au travers des ganglions de la base. Les synapses marquées plus (+) sont de type excitateur; celles marquées par le signe moins (-), de type inhibiteur. AMS est l'acronyme français de SMA. (D'après Jacob L. Driesen)

### Cervelet

Le cervelet est formé du vermis (partie médiane s'étendant de l'avant vers l'arrière du cervelet) et des deux hémisphères cérébelleux. Ces deux régions représentent des subdivisions du cervelet fonctionnellement très importantes. Le vermis projette vers les structures du tronc cérébral contribuant au système ventromédian de la moelle épinière, contrôlant ainsi de façon primordiale la musculature axiale. Les hémisphères sont de la même manière mis en rapport avec les structures motrices formant le système moteur latéral, et en particulier avec le cortex cérébral pour le contrôle de la musculature des membres.

Le cervelet jouerait le rôle d'une structure régulatrice de type « comparateur » contrôlant de façon inconsciente que le programme moteur sera correctement réalisé au niveau périphérique. Le cas échéant, le cervelet interviendra pour l'ajuster, jusqu'à ce que son

exécution permette la réalisation du mouvement attendu. Il joue un rôle fondamental dans la coordination des mouvements et dans l'apprentissage moteur.

Le circuit moteur impliquant le cervelet latéral constitue une autre boucle motrice. Les axones émanant des cellules pyramidales de la couche V du cortex sensorimoteur projettent massivement au niveau de structures du tronc cérébral, les noyaux du pont, qui, à leur tour, projettent sur le cervelet. Le cervelet latéral projette en retour vers le cortex moteur, par une voie impliquant le thalamus. Cette voie cérébello-thalamocorticale fait relais au niveau du noyau thalamocortical (VIM) du thalamus.

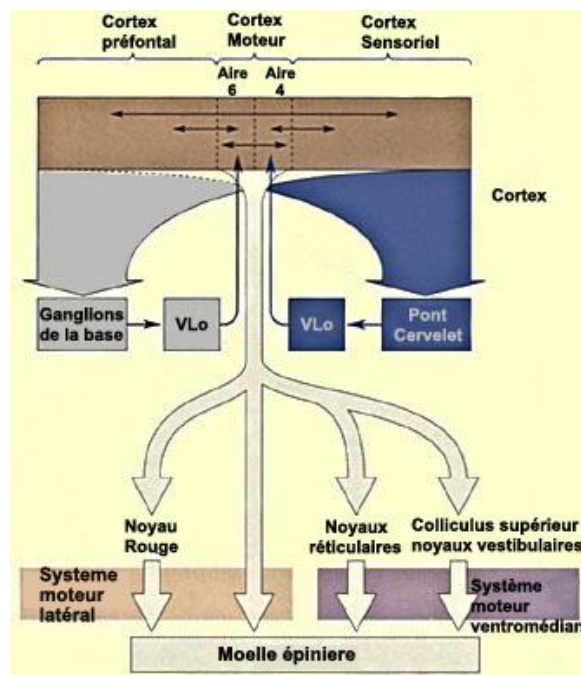


Figure 11: Représentation schématique des boucles motrices passant par le cervelet (d'après <http://lecerveau.mcgill.ca>).

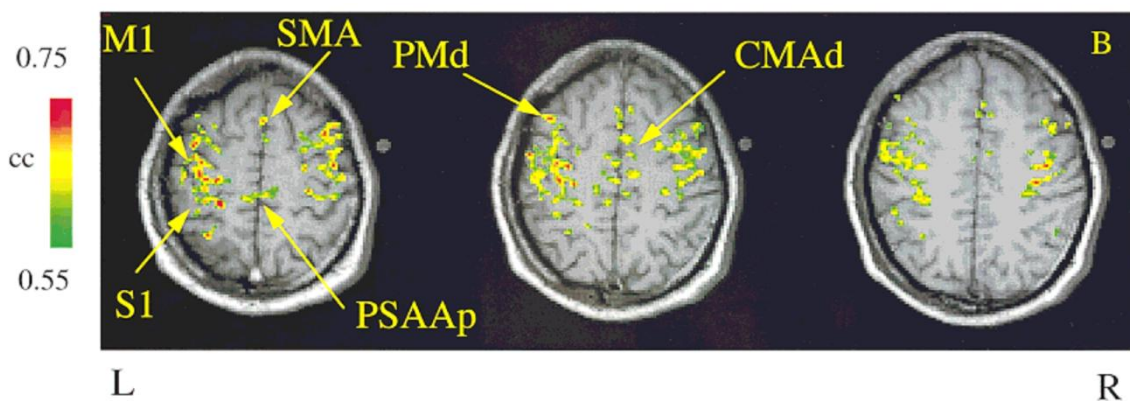
## II-2.2 Le réseau moteur au repos

La première étude révélant l'existence d'un réseau moteur cohérent à l'état de repos (Biswal, Yetkin et al. 1995) est antérieure à celle mettant en évidence le « default-mode ». Dans cette étude, Biswal et al. utilisent l'imagerie par résonance magnétique pour détecter les connexions reliant le cortex moteur primaire (M1) aux autres aires. Cependant ils n'ont fait l'acquisition que d'une seule image plane (10mm) du cerveau, ce qui limite



considérablement le champ d'étude et par la même occasion le réseau détecté par la connectivité fonctionnelle.

Plus tard, Xiong et al (Xiong, Parsons et al. 1999) confirment et étendent ce résultat en dressant une carte de connectivité fonctionnelle liée à M1 plus complète (en analysant cette fois ci plusieurs coupes) au repos. Pour réaliser cette étude, ils déterminent le coefficient de corrélation de Pearson entre le signal temporel de chaque voxel et celui de la région de référence situé sur M1 gauche. Le réseau ainsi révélé comprend les régions bien connues du système moteur telles que : la région prémotrice, l'aire motrice supplémentaire, l'aire somato-sensorielle primaire mais aussi l'aire somato-sensorielle associative et l'aire cingulaire dorsale motrice (Figure 12).



**Figure 12:** Connectivité fonctionnelle du réseau moteur au repos détecté par Xiong et al. (1999). Les corrélations (cc) sont calculées à partir du signal temporel de la région de référence M1 gauche. SMA : Aire motrice supplémentaire, S1 : Aire somato-sensorielle primaire, CMAAd : aire cingulaire dorsale motrice, PSAAp : aire somato-sensorielle associative du cortex pariétal postérieur.

De plus, Xiong et al. constatent que la connectivité fonctionnelle détecte un réseau plus étendu que celui habituellement observé en activation. Autrement dit certaines régions, n'étant pas détectées lors d'une analyse statistique classique d'activation, peuvent entretenir des liens fonctionnels avec des régions motrices « activées ».

Ces études montrent donc qu'il existe, au repos, un réseau cohérent et organisé du système moteur malgré le fait que les régions motrices le constituant ne soient pas « activées » au sens classique de l'imagerie fonctionnelle. Ainsi même au repos, les régions motrices entretiennent un dialogue formant un état basal du système moteur. Ce résultat est confirmé indirectement par les études réalisées sur le default-mode (Damoiseaux, Rombouts

et al. 2006; Ma, Wang et al. 2007). Ces dernières, en utilisant une approche par ACI, montrent aussi qu'un réseau moteur basal existe et de part l'approche utilisée qu'il est indépendant des autres réseaux présents au repos tel que celui du default-mode. Le PCC montre même une anticorrélation (corrélation négative) significative avec la SMA (Fox, Snyder et al. 2005). Plus généralement, Fox et al distinguent dans cette étude deux réseaux anticorrélés et notent que le cortex moteur primaire et le cortex sensitif primaire n'appartiennent à aucun de ses deux réseaux au repos. L'implication exclusive de la SMA dans le réseau anticorrélé, c'est-à-dire répondant par une augmentation de l'activité, peut être expliqué par le fait qu'elle participe aussi à d'autres processus que la motricité. Pour résumer nous savons que dans un état passif ou de repos, le réseau moteur et celui du « default mode » coexistent de manière indépendante et que par ailleurs l'inclusion de la SMA dans le réseau moteur reste débattue.

# *III- METHODOLOGIE*

---

## **III-1 PROBLÉMATIQUE**

### **III-1.1 Du repos à l'activité**

Nous venons de voir que le rôle de cet état basal et intrinsèque du cerveau serait une sorte de « sentinelle » collectant les informations provenant de l'environnement extérieur comme intérieur. A la présence d'un stimulus nécessitant une attention particulière puis une réponse cognitive (motrice, langage, etc...), cet état laisse place à un état cognitif adapté à la réalisation de la tâche. Dans cet état basal, différentes études récentes montrent qu'il existe plusieurs réseaux cohérents au repos, ces derniers se différencient du réseau communément appelé « default mode » en répondant par une augmentation de l'activité des régions cérébrales qui le compose face la sollicitation engendrée d'une tâche cognitive. A l'inverse l'activité des régions caractérisant le « default mode » et le « self-referential » diminuent durant cette période. Ces résultats montrent que les réseaux de régions classiquement observées durant une tâche cognitive se maintiennent organisés et cohérents à l'état de repos. Ceci apporte une nouvelle façon fondamentale d'appréhender l'activité du cerveau. En effet l'état d'activation observé serait donc plus le résultat d'une modulation de l'activité spontanée qu'une activité survenant d'un bruit non structuré au repos.

Cependant nous ne savons comment ces différents réseaux changent fonctionnellement durant un état de transition comportemental : restent-ils les mêmes que

ceux trouvés durant le repos (De Luca, Beckmann et al. 2006; Mantini, Perrucci et al. 2007) ? Est-ce que les réseaux de l'état basal interagissent en fonction de la tâche demandée ? Est-ce que de nouvelles aires n'appartenant à aucun réseau sont sollicitées durant la tâche ?

Nous testons ces hypothèses en considérant à la fois le réseau du « default mode » et le réseau moteur. Pour cela nous avons développé un protocole expérimental original comportant une tâche motrice et nous permettant d'appréhender une étape de transition entre l'état de repos (sujets immobiles et les yeux fermés) et l'état d'activation (sujets exécutent une extension du poignet droit). Cette étape de transition se caractérise par la sollicitation d'une attention dirigée de façon à initier le désengagement du réseau du « default mode » au profit du réseau moteur, qui prendra alors en charge l'exécution du mouvement. Dans ce but nous avons utilisé une approche corrélationnelle de la connectivité fonctionnelle. Les raisons de ce choix sont expliquées dans le paragraphe suivant. Cette méthode nous contraint à choisir deux régions de référence à partir desquelles nous explorerons les deux réseaux. En ce qui concerne le réseau du « default mode » nous avons naturellement opté pour le complexe PCC/Pcu car comme nous l'avons vu dans le paragraphe II-1.4, il se présente comme l'une des régions les plus importantes du réseau intrinsèque. Pour le réseau moteur nous avons choisi la région qui enregistre habituellement la plus forte activation lors d'une tâche motrice : le cortex moteur primaire controlatéral au mouvement. Nous espérons par ce biais étudier l'interaction de ces deux réseaux et ainsi éclaircir les questions posées plus haut.

### III-1.2 Choix de la méthodologie

Nous avons vu dans le chapitre consacré à l'état de l'art qu'il existe plusieurs méthodes pour appréhender la connectivité fonctionnelle. Les deux principales sont l'analyse en composante indépendante (ACI) et l'approche corrélationnelle. Les autres méthodes peuvent être considérées comme des variantes de ces deux dernières (De Luca, Beckmann et al. 2006). L'approche corrélationnelle nécessite de déterminer une région de référence à partir de laquelle les corrélations avec les autres régions du cerveau sont calculées. Cette caractéristique requiert donc des connaissances à priori quant au choix de la région de référence (Greicius, Krasnow et al. 2003). Ainsi typiquement, si l'on veut réaliser une analyse corrélationnelle via le PCC/Pcu durant un état de repos, l'investigateur a besoin d'acquiescer une tâche cognitive afin de localiser celui-ci par un contraste « Repos – Tâche cognitive ». Cette méthode est également connue pour être sensible aux bruits physiologiques notamment

dans un état de repos où les fluctuations du signal IRM sont suffisamment lentes pour être perturbées par les cycles cardiaques et respiratoires (Lowe, Mock et al. 1998). Elle nécessite donc une étape de traitement du signal avant de pouvoir évaluer les corrélations.

A contrario, l'approche ACI ne nécessite pas d'information à priori, elle est définie comme « data-driven ». L'ACI décompose les signaux observés sur l'ensemble du cerveau en composantes indépendantes. Cette méthode à fait ses preuves est permet également de révéler le réseau du default mode ainsi que d'autres réseaux fonctionnels présents au repos. De part sa modalité, elle est beaucoup moins susceptible aux bruits qui sont alors isolés dans une ou plusieurs composantes. Le point faible de cette approche est qu'il est difficile de manière objective d'associer un réseau fonctionnel (par exemple celui du « default mode ») à une composante. Greicius et al (Greicius, Srivastava et al. 2004) se servent par exemple du réseau du « default mode » obtenu par une analyse corrélationnelle pour déterminer de manière « automatique » quelle composante indépendante (parmi plusieurs dizaines) correspond le plus au réseau du « default mode ». Cette incertitude peut s'avérer être un problème méthodologique délicat lorsque l'on doit adopter cette approche plusieurs fois et en comparer les résultats. Il semble en effet difficile de garantir une base de comparaison commune. Les différences observées entre un même réseau dans deux conditions différentes sont elle due à un état cognitif différent ou à un mauvais choix de composante ? Le problème se complique encore plus si on fait l'hypothèse qu'un réseau fonctionnel peut contenir plusieurs composantes indépendantes en même temps.

Dans notre cas, nous cherchons à mettre en évidence un rapprochement entre le réseau du default mode et le réseau moteur. D'un point de vue conceptuel, il semble difficile d'imaginer que l'approche ACI, caractérisée par son aptitude à dissocier les informations et donc les réseaux, puisse mettre en évidence un tel rapprochement, voir un chevauchement d'une partie de ces réseaux. Pour toutes ces raisons, il nous a semblé plus judicieux d'adopter une approche corrélationnelle à notre étude. De plus, dans notre cas de figure, cette approche nous permet d'analyser, en plus du réseau lié, le rôle fonctionnel de la région de référence.

## **III-2 PROTOCOLE EXPERIMENTAL**

### **III-2.1 Sujets**

Nous avons inclus pour cette étude 12 sujets sains sans contraintes spécifiques sur l'âge ou sur le sexe. Le but étant bien entendu d'obtenir un échantillon le plus représentatif possible de la population. Six hommes et six femmes, d'une moyenne d'âge de 37 ans ont donc participé à cette étude. Les critères d'inclusion demandaient seulement que les sujets ne possèdent pas de passé psychiatrique ou neurologique et qu'ils soient tous droitiers. Tous les sujets ont bien entendu donné leur consentement pour participer à cette étude. Deux sujets ont été écartés de l'étude après traitement car les images se sont révélées inexploitable.

### **III-2.2 Paradigme expérimental**

L'étude se résume en un seul examen d'IRM fonctionnelle comportant trois sessions. Les sessions sont les suivantes:

**Repos :** Les sujets sont invités à garder les yeux fermés durant toute la session et à rester immobile autant que possible durant cette session. Cette première session est supposée nous permettre d'imager un état de repos dans lequel les réseaux neuronaux moteurs ne sont pas sollicités (ou le moins possible).

**Mouvement :** Il s'agit ici d'exécuter la tâche motrice consistant en une extension du poignet droit. Les sujets sont invités à ne bouger que leur poignet droit et à garder le reste de leur corps le plus immobile possible. Ils gardent également les yeux fermés. Cette session se déroule selon un schéma dit « bloqué » ou s'alternent des périodes de repos et des périodes de mouvement effectif. Chaque période dure 31,5 secondes et est balisé par des signaux sonores donnés par le manipulateur IRM. Ainsi pour chaque « Go » entendu, les sujets démarrent leur tâche motrice et s'arrêtent lorsqu'ils entendent un « Stop ». La session se compose de 4 périodes alternatives de repos et de mouvement.

**Préparation :** Cette condition est nommée ainsi pour plus de simplicité mais doit être comprise dans le sens de « être prêt à effectuer un mouvement » ('readiness'). Elle dure 4 minutes 12 secondes. Elle est effectuée après la condition de repos et avant la condition de mouvement. Les sujets sont informés des mêmes consignes que pour la condition « Mouvement » et attendent donc le signal « Go » avant de commencer la tâche. Cependant **aucun signal n'est donné**. Les sujets, ayant pour consignes de ne pas bouger avant le signal, sont *de facto* maintenus dans un pseudo état de repos durant toute la session.

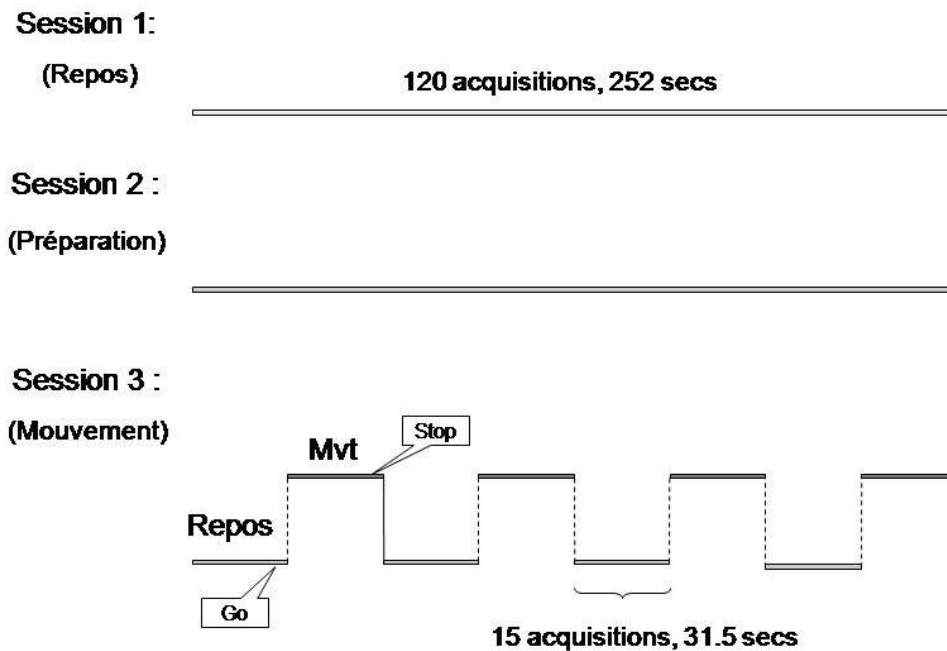


Figure 13: Illustration du paradigme expérimental. 3 sessions de 120 acquisitions chacune sont considérées : Repos, Préparation et Mouvement. Les deux premières sont assimilés à un 'repos' bien que pour la seconde les sujets se préparent à exécuter la tâche motrice. La dernière session est la réalisation de la dite tâche motrice dans un mode bloqué.

Les trois sessions sont présentées dans le même ordre pour tous les sujets et se déclinent comme suit: Repos, Préparation et Mouvement (Figure 13).

Remarquons que nous ne soulevons pas le problème de la comparaison entre l'état de repos dans les 2 conditions Repos et Préparation et l'état de repos dans les périodes de repos de la session Mouvement. Cette session « Mouvement » n'est utilisée que pour localiser les aires motrices (en faisant le contraste Activation-Repos) et les aires du « Default-Mode » à l'aide du contraste Repos-Activation. Ceci nous permettra de déterminer pour chaque sujet, de manière précise, les signaux provenant du complexe PCC/Pcu et ceux provenant de l'aire

motrice primaire durant les deux autres conditions pour effectuer l'analyse de corrélation. L'essentiel est donc que les phases d'activité motrices se distinguent fonctionnellement et nettement des phases de non activité (que nous avons appelé Repos).

### En pratique

Les sujets sont partiellement informés du déroulement exact de l'examen. Ils savent qu'ils devront subir une session complète de repos décrite ci-dessus et exécuter un mouvement du poignet droit (défini au préalable) durant deux conditions. Une fois installés dans la machine ils sont avertis qu'ils débiteront l'examen par une condition de repos (yeux fermés). La condition achevée, l'expérimentateur explique de nouveau le déroulement de la tâche motrice et s'assure de la bonne compréhension du sujet. Comme indiqué aucun signal n'est donné et le sujet demeure immobile dans une phase d'attente dans laquelle il est préparé au mouvement durant toute la durée de la condition. Enfin, après avoir avancé une explication du «type erreur de manipulation », nous encourageons le sujet à rester concentré et effectuons la condition suivante qui se déroule comme prévue. Aucun sujet durant la condition de préparation n'a violé les consignes d'immobilisme. De plus, durant l'exécution de la troisième condition, l'expérimentateur s'assure que le sujet réalise bien les mouvements demandés c'est-à-dire avec une amplitude et un rythme corrects.

### **III-2.3 Acquisition des images**

Les images ont été acquises à l'IRM 1.5 Tesla (Siemens Vision, Erlangen, Allemagne) au service de Neuroradiologie de l'hôpital Purpan.

Dans un premier temps une image anatomique pondérée en densité de proton est réalisée pour chaque sujet avec les paramètres d'acquisition suivant :

- ✓ Champ de vue (FOV) : 240mm
- ✓ Taille de la matrice : 128×128 pixels
- ✓ Taille des voxels : 1,88×1,88×5 mm
- ✓ Nombre de coupes par volume : 120 coupes

Cette acquisition permettra par la suite de superposer les images fonctionnelles sur des images anatomiques de meilleure résolution afin de mieux localiser l'origine (AC : commissure antérieure) et les foyers d'activation cérébrale.

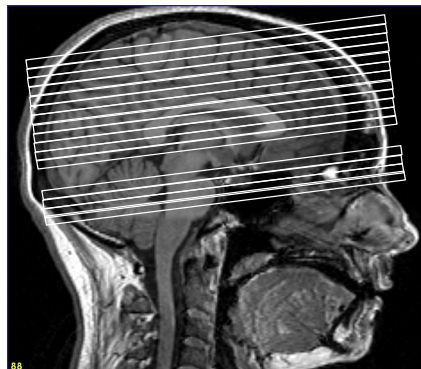


Nous avons réalisé l'acquisition de seize coupes, 12 au niveau du cortex moteur dont la première en partant du bas est basée sur la ligne AC-PC (PC : commissure postérieure) et 4 au niveau du cervelet dont la deuxième en partant du bas passe par la pointe du 4<sup>ème</sup> ventricule.

Pour la partie fonctionnelle, l'imagerie BOLD (Blood Oxygen Level Dependent) a été réalisée en utilisant une pondération en T2\* des images IRM. Les paramètres suivants ont été utilisés :

- ✓ TE=60 ms
- ✓ FOV=240 mm
- ✓ Matrice 64×64 pixels
- ✓ Taille des voxels : 3,76×3,76×5 mm
- ✓ TR=2.1sec

Ainsi 120 volumes d'images sont acquis pour une durée totale de 4 minutes et 12 secondes par session.



**Figure 14:** Coupe sagittale montrant la position des coupes d'acquisition: les 2 blocs et l'alignement AC-PC.

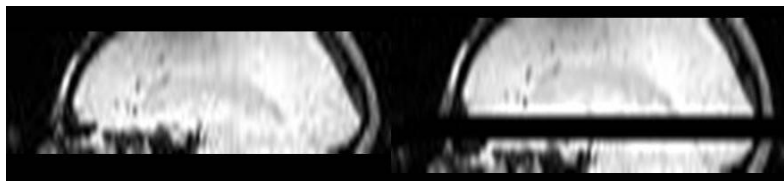
### **III-3 PRÉTRAITEMENT ET ÉTUDE**

#### **D'ACTIVATION**

Les images acquises par l'IRM ne sont pas directement exploitables. Le traitement des images est essentiellement assuré par le logiciel SPM2 (Wellcome Department of Cognitive Neurology, London, UK).

##### **III-3.1 Repositionnement des coupes du cervelet**

Lors de l'acquisition des images nous avons vu qu'il existait un espace entre les images du cervelet et les images sus-tentorielles qui n'est pas imagé. Cet espace n'apparaît pas lors de la récupération des images à la sortie de l'imageur IRM. Les images du cervelet se retrouvent ainsi virtuellement adjacentes à la première coupe du bloc sus-tentoriel c'est-à-dire à la coupe AC-PC. Une routine a donc été mise au point pour permettre de rajouter des coupes « noires » entre les coupes du cervelet et les coupes motrices. Ce traitement est appliqué de la même manière sur toutes les images fonctionnelles et anatomiques des sujets. L'origine des images est par la suite repositionnée afin de tenir compte du rajout des coupes noires. Pour la suite des traitements, le logiciel SPM2 a été utilisé, ce logiciel nous permet de corriger les décalages temporels liés à l'acquisition (slice timing) , de corriger les mouvements lors de l'examen (recalage) et enfin de normaliser les images pour les plonger dans un espace commun (normalisation) avant un lissage final. La figure ci-dessous illustre cette étape d'ajout de coupes noires.



**Figure 15: Coupes sagittales anatomiques d'un sujet. A gauche : volume brut. A droite : Volume avec rajout de coupes noires afin de resituer le cervelet d'un point de vue anatomique.**

### III-3.2 Suppression des premiers volumes fonctionnels

Au début d'une session, le signal IRM prend le temps de quelques acquisitions pour se stabiliser. Les premières images présentent un signal bien plus élevé que celui obtenu par la suite. Il est alors commun de supprimer les premiers volumes ; dans notre cas, nous supprimons les 4 premiers volumes de chaque série d'acquisition.

### III-3.3 Traitement des images

Les différentes étapes de traitement suivantes ont été réalisées à l'aide du logiciel SPM2 (Statistical Parametric Mapping 2, Wellcome Department of Imaging Neuroscience London).

#### III-3.3 a Correction du décalage temporel

L'acquisition a été réalisée en mode entrelacé. A contrario du mode séquentiel où les coupes adjacentes sont acquises les unes à la suite des autres, ici les coupes impaires sont acquises avant les coupes paires afin d'éviter un recouvrement des gradients. Pour ces deux types d'acquisition, il existe une durée non négligeable (environ 2 s) entre le début de l'acquisition de la première coupe et la fin de la dernière. Il s'agit d'un problème bien connu dans l'imagerie fonctionnelle d'activation et presque systématiquement corrigé. Dans une étude de connectivité où la corrélation entre les décours temporels est la clé de voûte de la méthode, ce problème est d'autant plus important car il impliquerait un déphasage temporel de tout le signal IRM entre les coupes, perturbant ainsi le calcul des corrélations entre signaux issus de coupes différentes. Pour remédier à ce problème nous avons recouru à la fonction *Slice timing* du logiciel SPM s'appuyant sur des interpolations temporelles.

#### III-3.3 b Correction du mouvement.

Les sujets étant éveillés, il est inévitable que se produisent de légers mouvements de tête durant l'acquisition. Non traités, ces mouvements peuvent entraîner durant l'analyse de fausses activations ou « faux positifs » dans les cartes d'activations. Dans ces cas on observe typiquement une couronne d'activation autour du cortex, rendant les données inexploitable. SPM offre une correction ou recalage à deux niveaux :

- A l'intérieur de chaque session d'acquisition (mouvements effectués lors d'une session)
- Entre les différentes sessions acquises pour le sujet (mouvements effectués entre les sessions)

Le principe de cette correction est de calculer une matrice de  $3 \times 3$  qui correspond pour chaque images acquises une transformation géométrique affine. Cette transformation décrit un déplacement rigide des images vers une image de référence. Dans notre cas, l'image de référence est la première image de chaque session (après suppression des premiers volumes).

### III-3.3 c Normalisation spatiale

Cette étape de traitement consiste à plonger les images de chaque sujet (fonctionnelles et anatomiques) dans un espace commun (ici repère du Montreal Neurological Institute ou MNI, obtenu par le moyennage des cerveaux de 152 sujets et différent de celui de l'atlas de Talairach). Cette étape est nécessaire pour faire des études de groupe. Elle permet de déterminer les coordonnées des zones activées (et/ou corrélées) et de pouvoir les comparer entre plusieurs sujets ayant naturellement une structure anatomo-fonctionnelle différente. La Figure 16 illustre la normalisation du cerveau présenté plus tôt à la Figure 15.

Nous avons redimensionné nos images lors de la normalisation à  $53 \times 63 \times 28$  voxels pour une résolution de  $3 \times 3 \times 5$  mm. La matrice de normalisation appliquée par la suite aux images fonctionnelles a été calculée à partir des images anatomiques des sujets et du template en pondération T1 de SPM2.



Figure 16: Coupe sagittale anatomique après normalisation.

### III-3.3 d Lissage spatial

Un problème inhérent à l'acquisition IRMf est que les voxels adjacents ne présentent pas de signaux indépendants les uns vis-à-vis des autres. De ce fait les signaux possèdent des corrélations spatiales dont il est difficile d'estimer. C'est pour cette raison que nous appliquons un filtre passe-bas gaussien sur les images fonctionnelles afin d'imposer des caractéristiques de corrélation connues et maîtrisées. Dans notre cas nous avons appliqué un filtre gaussien avec une FWHM de 6×6×6 mm (Figure 17).

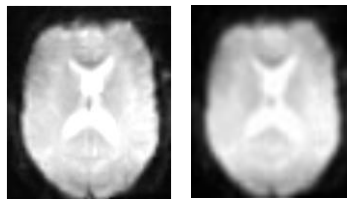


Figure 17: Coupe fonctionnelle avant (gauche) et après (droite) lissage d'un filtre gaussien 6×6×6 mm.

### III-3.3 a Masquage et réduction du temps de calcul

Tous les traitements présentés dans ce chapitre sont effectués voxel par voxel. Le temps de calcul est donc considérable d'autant plus que la procédure doit être appliquée à tous les sujets et conditions. Les images fonctionnelles comportent des zones qui ne sont pas pertinentes pour le traitement comme les régions en dehors du cerveau : contours du crâne, coupes noires, etc. Il apparaît donc judicieux de ne pas inclure les signaux appartenant à ces zones dans la procédure de traitement. Pour cette raison une routine Matlab® a été développée afin de masquer les images fonctionnelles, c'est-à-dire conserver uniquement les zones d'intérêts des images. Le programme exclut alors les signaux dont la moyenne temporelle est inférieure à un certain seuil fixé empiriquement.

### III-3.3 b Analyse de la session Tâche motrice

Cette étape concerne l'utilisation du logiciel SPM2 dans sa partie « Modèle et Statistiques ». Celle-ci est applicable uniquement à la session « Mouvement » dans le but de cartographier les sites d'activations relatifs à la tâche motrice demandée ainsi que les régions

se désactivant en réponse à cette tâche, autrement dit les aires appartenant au réseau du default-mode. Comme nous l'avons vu dans le chapitre III-1.1, nous cherchons à localiser deux sites : le cortex primaire gauche (réseau moteur) et le cortex cingulaire postérieur/précuneus (réseau du « default-mode »).

Pour chaque sujet, une carte d'activation et une carte de désactivation est dressée. Les cartes d'activations s'établissent simplement en contrastant les périodes d'activité (de mouvement) par rapport aux périodes de repos. Ces dernières révèlent alors les régions cérébrales activées lors de l'exécution de la tâche motrice. A contrario, les cartes de désactivation sont établies en contrastant les périodes de repos avec les périodes de mouvement révélant ainsi les régions étant plus activées pendant le repos que pendant l'exécution de la tâche. Ces deux contrastes nous permettent de localiser les pics d'activation dans l'aire motrice primaire gauche, pour le premier contraste, et dans le complexe cingulaire postérieur/précuneus, pour le second.

## **III-4 TRAITEMENTS SPECIFIQUES POUR LA CONNECTIVITE FONCTIONNELLE**

Une fois les coordonnées des maxima d'activation (et désactivation) connues pour chaque sujet, plusieurs routines Matlab® ont été développées, dans ce travail, afin d'obtenir, à partir des volumes d'images fonctionnelles BOLD, des cartes de corrélation à une région déterminée. Ce chapitre sera consacré aux étapes essentielles de la procédure qui a été automatisée sur l'ensemble des sujets et des conditions.

### **III-4.1 Traitement temporel des signaux : choix des filtres**

Les signaux IRMf sont loin d'être épargnés par l'addition de bruit essentiellement d'origine physiologique ou physique. Etant « globalement et spatialement homogène » le bruit entraîne une surestimation de la corrélation entre les signaux.

Il apparaît clairement que les fluctuations spontanées des aires cérébrales à l'état de repos présentent une corrélation dans la bande des basses fréquences ; mais ces basses fréquences sont elles-mêmes contaminées par le bruit dû aux dérives lentes du signal. Il s'agit

donc de filtrer ce bruit sans pour autant enlever des fréquences porteuses d'information utile. Dans la bande des fréquences plus hautes, le bruit intervient essentiellement par le biais du repliement de spectre des pulsations cardiaques. Le choix de la bande utile est un problème non trivial et une rapide revue de la littérature nous montre qu'il n'y a pas de consensus sur le choix de cette bande comme le montre le tableau suivant qui récapitule les différentes données disponibles.

Références	Bande Passante (Hz)
(Fox, Snyder et al. 2005) (Fair, Schlaggar et al. 2007)	0.009-0.08
(De Luca, Beckmann et al. 2006)	0.01-0.05
(Mantini, Perrucci et al. 2007) (Damoiseaux, Rombouts et al. 2006)	0.01-0.1
(Beckmann, DeLuca et al. 2005)	0.02-0.1
(Fox and Raichle 2007)	Seuil bas non défini (<0.008) Seuil haut 0.1
(Stanberry, Richards et al. 2006)	<0.12

**Tableau 1: Bandes fréquentielles utiles, observées dans la littérature du cerveau au repos (liste non exhaustive).**

Il était donc utile d'étudier spécifiquement la bande passante adaptée à notre problématique. Dans ce paragraphe, nous décrivons la stratégie que nous avons adoptée.

#### *III-4.1 a Filtrage passe-bas*

L'observation de fluctuations issues de sources physiologiques sur les signaux BOLD a été faite presque depuis le début de la technique (Jezzard, LeBihan et al. 1993; Weisskoff, Baker et al. 1993). Les fluctuations des cycles cardiaque et respiratoire sont évidentes dans les signaux BOLD comme le montre l'étude de Lowe et al (Lowe, Mock et al. 1998).

Notre période d'échantillonnage ( $T_e=2,1$  sec) ne nous permet pas de voir au-delà d'une fréquence maximale donnée par le théorème de Nyquist-Shannon :

$$F_{max} = \frac{1}{2T_e}$$
$$F_{max} = \frac{1}{2 \times 2,1} = 0,238 \text{ Hz}$$

Cependant, les fréquences des bruits physiologiques étant supérieures à notre fréquence  $F_{max}$ , nous sommes exposés à des phénomènes d'aliasing, c'est-à-dire un repliement spectral des fréquences bruitées dans notre spectre fréquentiel d'observation (0-0.24Hz). En 1996, Biswal et collègues (Biswal, DeYoe et al. 1996) mettent en évidence ces effets sur les signaux IRMf dont le taux d'échantillonnage est plus faible que celui du cycle cardiaque. Il est donc primordial de traiter ce problème afin de limiter le biais introduit dans le calcul corrélationnel par la présence d'une « corrélation de fond ». N'ayant par eu recours à un oxymètre ou à un appareil mesurant la fréquence respiratoire pour isoler les fréquences engendrées par les cycles cardiaques et respiratoire nous avons appliqué un filtre passe bas afin d'éliminer les fréquences relativement proches du cycle respiratoire.

La littérature montre de manière générale que les fréquences importantes pour une étude de connectivité se situent entre 0 et 0,1 Hz. Cependant, les régions motrices présentent un pattern différent (Cordes, Haughton et al. 2001) comme le montre la figure ci-dessous. En effet, dans les régions motrices, la contribution des fréquences se situant entre 0.1 et 0.5Hz est beaucoup plus importante que pour les aires auditives ou visuelles. Il nous a semblé alors que l'attribution de cette contribution aux phénomènes respiratoires exclusivement, comme le suggèrent les auteurs, n'est pas tout à fait vraie en ce qui concerne le système moteur. La partie basse de cet intervalle (0.1-0.5) contient certainement une contribution autre que celles de la respiration.



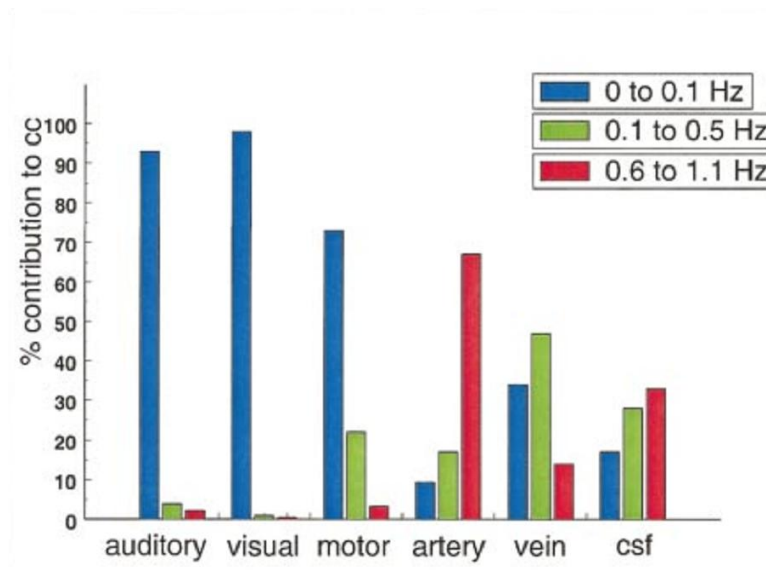
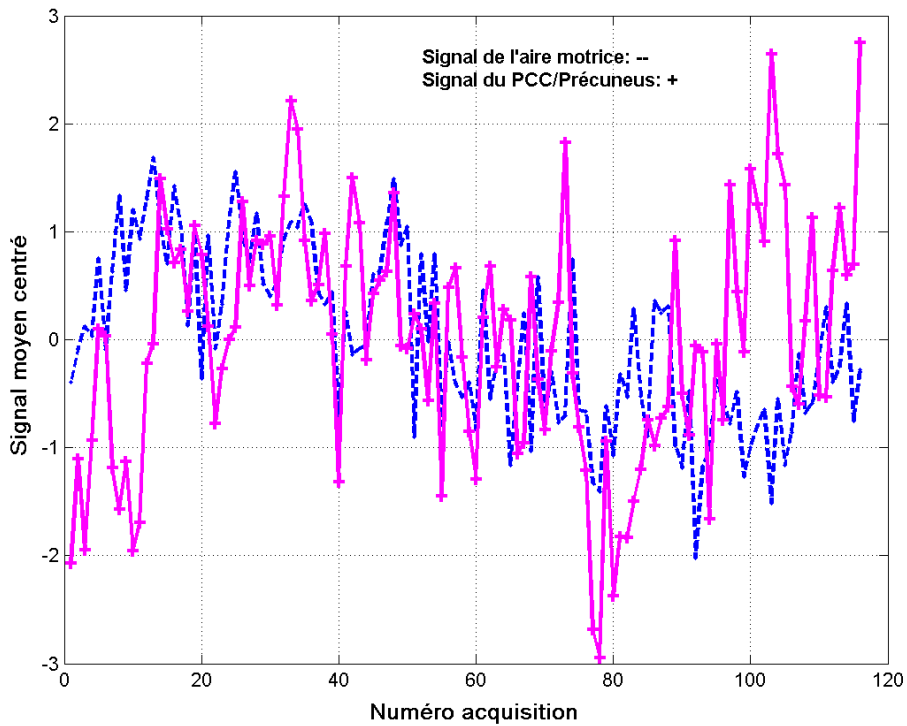


Figure 18: Contribution des trois bandes de fréquences (0-0.1 Hz ; 0.1-0.5 Hz ; 0.6-1.1 Hz). D'après Cordes, Haughton et al. 2001.

De plus si nous considérons que les sujets effectuent entre 15 et 20 respirations par minute (Birn, Diamond et al. 2006), cela donne une fréquence entre 0.25 et 0.33Hz donc supérieure à 0.2Hz. Notre période d'échantillonnage (2,1 s) nous permet d'aller jusqu'à 0,24 Hz et le repliement du spectre des pulsations respiratoires va se situer dans les basses fréquences (Beckmann, DeLuca et al. 2005) dont notre filtre passe-haut (cf. paragraphe suivant) permet d'éliminer en partie.

Pour déterminer de manière empirique la fréquence de coupure optimale, nous sommes partis de l'idée que durant l'état de repos le réseau du « default-mode » et le réseau de la motricité correspondent à deux systèmes indépendants (comme cela l'a été suggéré par certains auteurs, voir chapitre II.1.2 b). Nous partons donc du principe que le filtrage optimal est celui qui produira des signaux représentatifs de chaque système présentant une corrélation minimale.

La figure suivante montre les signaux provenant du PCC/Précuneus (« default-mode ») et celui provenant de l'aire motrice primaire (système moteur) moyennés sur 10 sujets.



**Figure 19:** Signaux moyennés provenant de ROI centrées sur le PCC/Précuneus et l'aire motrice moyennés sur les dix sujets.

Nous avons fait varier la fréquence de coupure entre 0.05 et 0.22 et calculer à chaque fois la corrélation entre le signal M1 et le signal PCC/Précuneus après filtrage par un filtre de Butterworth d'ordre 10. La figure suivante montre les résultats obtenus :

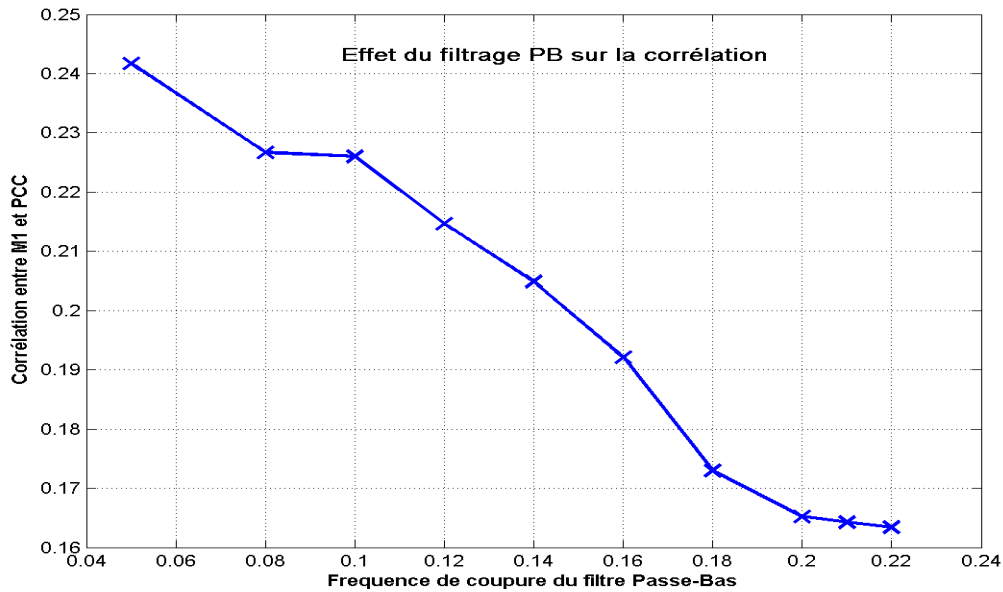


Figure 20: Effet de la fréquence de coupure sur la corrélation au repos entre M1 et PCC/Précuneus.

Nous constatons que la corrélation décroît fortement pour se stabiliser vers une fréquence de 0.2 Hz. Ceci est un autre argument pour le choix d'une fréquence de coupure à 0.2 Hz. Nous avons alors appliqué sur les signaux un filtre passe bas de type Butterworth (d'ordre égal à 10) avec une fréquence de coupure à 0,2 Hz.

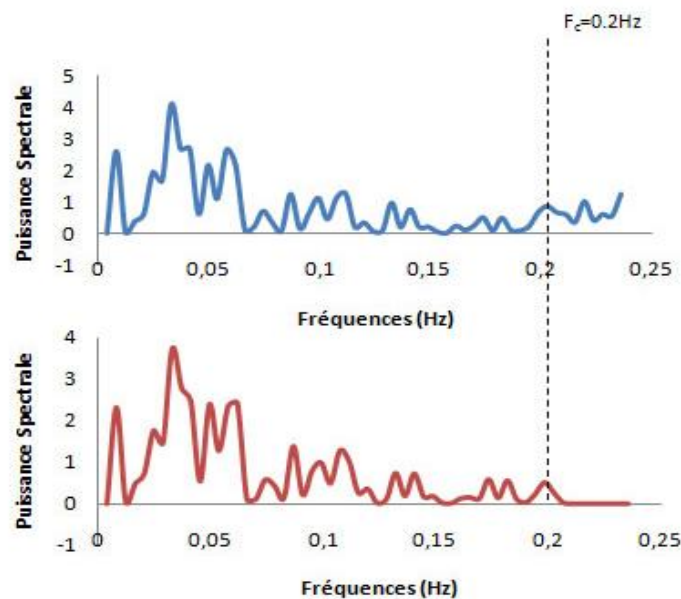


Figure 21: En haut: signal IRMF brut. En bas: Même signal après filtrage passe bas ( $F_c=0.2\text{Hz}$ ).

### III-4.1 b Filtrage passe-haut : Correction des dérives temporelles du signal IRM

Outre les perturbations dues aux cycles physiologiques, certains auteurs ont souvent relevé la présence de dérives à très basses fréquences des signaux IRMf (Bandettini, Jesmanowicz et al. 1993; Bullmore, Brammer et al. 1996; Mattay, Frank et al. 1996; Turner, Howseman et al. 1997). En effet certaines instabilités des appareils IRM confèrent aux signaux mesurés de lentes fluctuations au cours de l'acquisition (Smith, Lewis et al. 1999). Ces dérives du signal présentent à l'état de repos, une corrélation temporelle (Biswal, Yetkin et al. 1995), ce qui peut avoir l'un des deux effets antinomiques :

- si le bruit introduit par ces dérives se situe à des fréquences différentes, il diminuerait la corrélation qui existe entre deux signaux, et on obtiendrait un faux négatif.
- si au contraire le bruit se situe à la même fréquence, alors cette corrélation est artificiellement augmentée, et on obtiendrait un faux-positif.

Le problème du filtrage des basses fréquences se complique car c'est dans cette gamme de fréquences que se situe la synchronisation entre aires cérébrales. Ainsi il s'agit de définir un filtre passe-haut afin de supprimer la dérive des signaux tout en gardant l'information pertinente à basse-fréquence.

Quelques études se sont intéressés à ce phénomène et ont proposé plusieurs méthodes permettant de modéliser ces dérives afin de pouvoir par la suite les soustraire au signal observé. Voici une liste non exhaustive des différentes méthodes disponibles :

- Polynomiale
- DCT (Transformée discrète par cosinus)
- Ondelettes
- Splines
- Méthodes exploratoire (ACI, ACP ou ACC : analyse de corrélations canoniques)

Friman et al. (Friman, Borga et al. 2004) montrent que la méthode exploratoire ACC fournit de meilleurs résultats en comparant l'auto-corrélation des signaux traités. Cependant leur méthode se base justement sur une maximisation de l'auto-corrélation ce qui affaiblit leur comparaison. De leur côté l'équipe de Tanabe (Tanabe, Miller et al. 2002) défendent la méthode des splines mais n'ont pas inclus la DCT dans leur comparaison. Cependant d'une

manière générale, les méthodes linéaires ainsi que la DCT restent les méthodes les plus utilisées pour réduire l'effet des dérives du signal IRMf car elles fournissent des résultats satisfaisant.

La DCT est la méthode que nous avons choisie pour corriger les problèmes de dérives des signaux IRMf. Il s'agit d'une transformation assez proche de la DFT (Discrete Fourier transform). Le noyau de projection est en cosinus ce qui génère des coefficients réels, contrairement à la DFT dont le noyau est une exponentielle complexe générant donc des coefficients complexes. La DCT est une fonction linéaire inversible dont la forme la plus utilisée est définie par l'équation ci-dessous :

$$X_k = \sum_{n=0}^{N-1} x_n \cos \left[ \frac{\pi}{N} \left( n + \frac{1}{2} \right) k \right]$$

Comme cela a été indiqué, le choix de la fréquence de coupure dans les basses fréquences est encore plus crucial que celui de la fréquence de coupure du filtre passe-bas, puisque c'est dans les basses fréquences que se trouve l'information utile.

Comme dans le cas de la définition du filtre passe-bas (cf III.4.1 a), le filtrage optimal est celui qui produit une corrélation minimale entre les deux signaux provenant d'aires appartenant à des systèmes indépendants : le « default-mode » et le système moteur. Sur les signaux des aires M1 et PCC/precuneus (Figure 19), nous remarquons visuellement une dérive temporelle.

Pour déterminer la fréquence de coupure optimale nous avons fait varier l'ordre de la DCT à partir de 2, et calculer à chaque fois la corrélation entre les deux signaux filtrés.

La Figure 22 montre les valeurs de corrélation en fonction de l'ordre de la DCT.

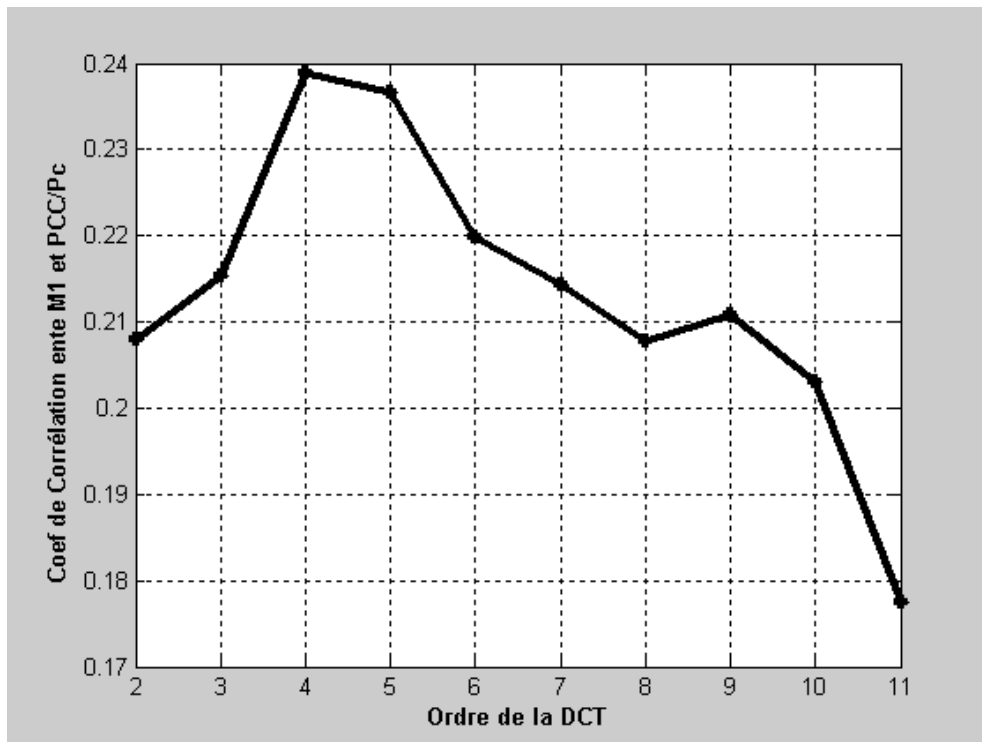


Figure 22: Coefficient de corrélation entre les signaux de PCC/Pcu et M1 en fonction de l'ordre de la DCT appliqué.

Il existe une première amélioration entre l'ordre 2 et 3 qui serait due au filtrage des dérives. On observe aussi une deuxième amélioration plus nette entre l'ordre 3 et 4 qui pourrait être due à la suppression de fréquences différenciant les deux aires et qui font qu'elles appartiennent à deux réseaux différents. Il faut donc préserver les fréquences à partir de l'ordre 3, et nous avons donc choisi cet ordre pour le filtre passe-haut, ce qui revient à « filtrer » les fréquences inférieures à 0,0082Hz.

La figure suivante illustre l'effet de ce filtrage sur le signal moyen en M1. Notez que la dérive du signal a été fortement diminuée, sinon éliminée, sans changer l'aspect du signal.

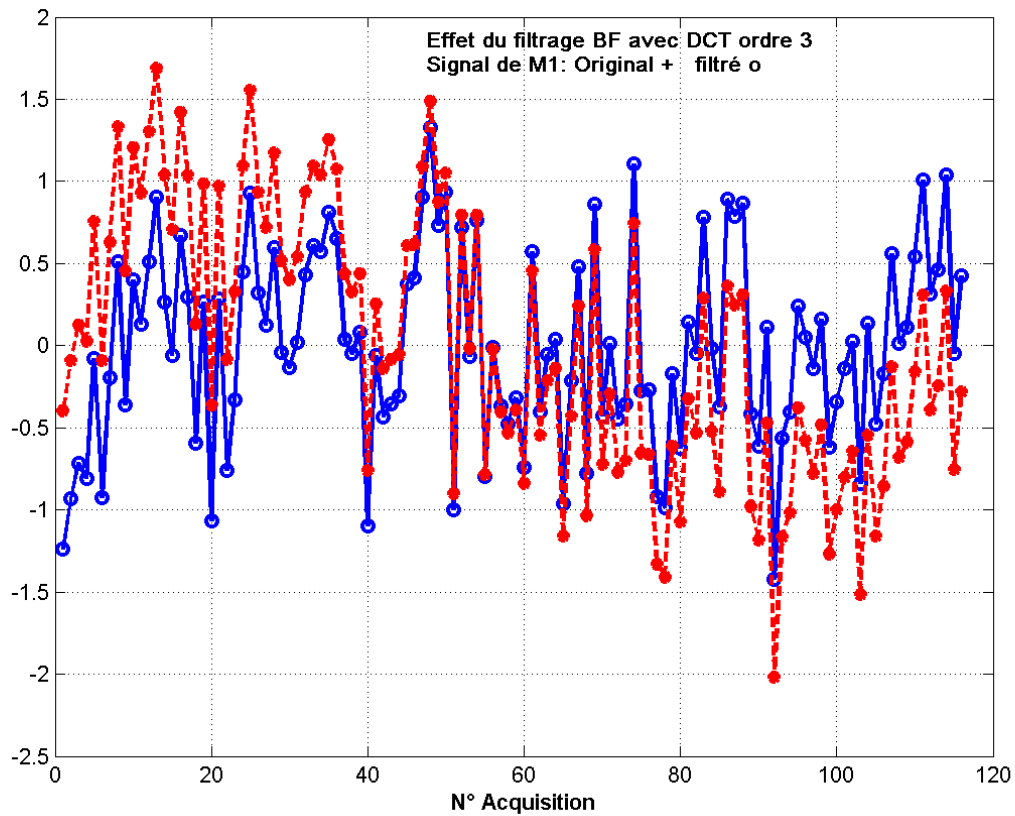
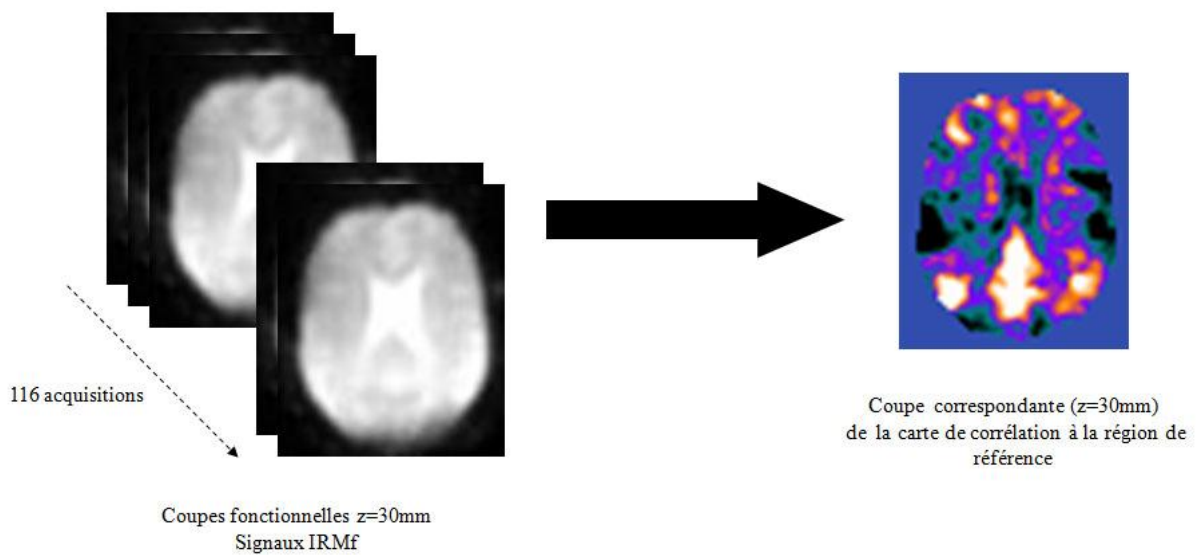


Figure 23: Effet de la DCT d'ordre 3 sur le signal de M1. En rouge : signal original, en bleu : signal filtré.

La correction est appliquée de manière globale à l'aide d'une routine Matlab®. Pour une coupe donnée, la correction de chaque pixel inclus dans le masque est évaluée, puis moyennée sur l'ensemble de la coupe avant d'être appliquée identiquement sur tous les pixels. Cette méthode de correction fait l'hypothèse que les dérives du signal IRMf s'exercent localement de manière uniforme.

### III-4.2 Génération des cartes de corrélation

Une fois les signaux traités, il est possible par la suite de calculer les coefficients de corrélations entre le signal de référence (celui moyenné à partir de la « seed region ») et tous les autres signaux du cerveau inclus dans le masque. On obtient alors pour chaque condition et chaque sujet une carte de corrélation de même dimension que les images fonctionnelles ( $53 \times 63 \times 28$  voxels).



**Figure 24:** Principe de l'étape du calcul de corrélation illustré pour une coupe ( $z=30\text{mm}$ ): les signaux temporels de chaque voxel (constitués de 116 acquisitions) sont utilisés pour calculer le coefficient de corrélation de Pearson avec le signal de la région de référence (ici PCC/Pcu). Chaque voxel est ensuite indexé par son coefficient de corrélation (image de droite).

Nous obtenons via ce processus une carte de corrélation individuelle pour chacune des trois conditions. Ceci nous permet d'envisager par la suite une analyse de groupe à l'aide de tests statistiques.

### III-4.3 Analyse de groupe

Notre analyse de groupe affiche deux objectifs principaux. Le premier est de dégager des cartes, les zones de forte corrélation à la région de référence communes pour tous les



sujets. Le second est de pouvoir identifier quelles sont les régions qui diffèrent d'une condition à l'autre d'un point de vue corrélationnel. Pour réaliser ces objectifs nous avons recours à des tests statistiques décrits ci-dessous.

### III-4.3 a Normalité des données

Les corrélations ne suivent pas à l'état brut une distribution normale, hypothèse principale pour pouvoir appliquer des tests statistiques. Avant d'effectuer ces tests, il apparaît alors primordial de rendre les corrélations de distribution normale ou gaussienne. Dans ce but, nous appliquons sur les corrélations ( $r$ ), la transformation de Fischer exprimée par la relation suivante :

$$z = \frac{1}{2} \log \left( \frac{1+r}{1-r} \right)$$

### III-4.3 b Tests statistiques

Comme nous l'avons précisé plus haut, nous avons recours à deux tests statistiques, l'un pour identifier quelles sont les régions qui sont significativement corrélées à la région de référence et un autre pour identifier quelles sont les régions qui se corrént plus à cette région dans une condition que dans une autre.

#### Test de corrélation sur l'ensemble du groupe.

Nous considérons la moyenne des z-scores sur l'ensemble des sujets par voxel et nous cherchons à savoir si cette moyenne est significativement différente de zéro. La comparaison d'une moyenne observée sur  $n$  sujets à une valeur théorique (zéro) est basée sur le rapport :

$$t = \frac{m - \mu}{s/\sqrt{n}} = \frac{m}{s/\sqrt{n}}$$

Où  $s$  désigne l'écart-type estimé sur l'échantillon.

Si  $|t|$  est inférieur à la valeur lue dans la table de  $t$  pour d.l.l. =  $n-1$  et un risque déterminé, la différence n'est pas significative; dans le cas contraire elle est significative, et le risque indiqué par la table pour la valeur de  $|t|$  trouvée fixe le degré de signification. Ce test est réalisé pour chaque voxels de l'image de corrélation. Nous obtenons ainsi une image paramétrique ( $t$ ).

### Test de comparaison

Dans ce test nous prenons en compte les moyennes sur les sujets des z-scores de deux conditions. Nous cherchons alors à savoir si ces deux moyennes sont significativement différentes l'une de l'autre. La comparaison entre deux moyennes  $m_A$  et  $m_B$  observées sur deux échantillons de  $n_A$  et  $n_B$  cas, dont l'un au moins est petit, est basée sur la valeur de :

$$t = \frac{m_A - m_B}{\sqrt{\frac{s^2}{n_A} + \frac{s^2}{n_B}}}$$

Où  $s^2$  désigne l'estimation de la variance, supposée commune, par la formule :

$$s^2 = \frac{\sum(x - m_A)^2 + \sum(x - m_B)^2}{n_A + n_B - 2}$$

Si  $|t|$  est inférieur à la valeur lue dans la table de  $t$  pour

$$d.l.l. = n_A + n_B - 2$$

et un risque défini, la différence n'est pas significative; dans le cas contraire elle est significative et le risque indiqué par la table pour la valeur de  $|t|$  trouvée fixe le degré de signification.

Seuillage statistique et par taille des clusters significatifs

Nous obtenons à ce stade, des cartes paramétriques exprimant soit une corrélation significative au sein du groupe, soit une différence significative vis-à-vis d'une région de référence. Les tests statistiques décrits ci-dessus nous permettent donc d'établir une correspondance entre un seuil statistique et un z-score au dessus duquel nous pouvons garantir la significativité du test. La routine Matlab® développée pour effectuer les tests, intègre également le seuillage des images paramétriques en fonction du risque statistique choisit.

Pour illustrer nos résultats, nous avons utilisé le logiciel MRicro (<http://www.sph.sc.edu/comd/rorden/mricro.html>) qui nous a permis de superposer les images paramétriques à des images anatomiques de meilleure résolution. De plus il nous permet d'éliminer les clusters de petites tailles qui sont considérés comme faux positifs.

## *IV- RESULTATS*

---

### **IV-1 RESULTATS D'ACTIVATION**

Comme nous l'avons décrit plus haut nous utilisons la session « Mouvement » pour localiser le cortex sensorimoteur primaire et le complexe PCC/Pcu. Pour cela, nous réalisons deux contrastes via le logiciel SPM2 : « Mouvement-Repos » et « Repos-Mouvement ». Ces contrastes sont réalisés sur chaque sujet afin de tenir compte de la variabilité anatomique et fonctionnelle individuelle. La Figure 25 représente les régions cérébrales significativement activées lors de l'exécution de la tâche pour un sujet ( $p$  corrigé (FWE)  $< 0,0001$ ) ainsi que les régions significativement désactivées lors de cette même tâche ( $p$  corrigé (FWE)  $< 0,0001$ ). Comme attendu, nous observons des activations significatives des régions motrices controlatérales au mouvement (main droite). En réalisant le contraste « Repos-Mouvement », nous révélons les régions présentant habituellement une diminution de leur activité durant une tâche cognitive.

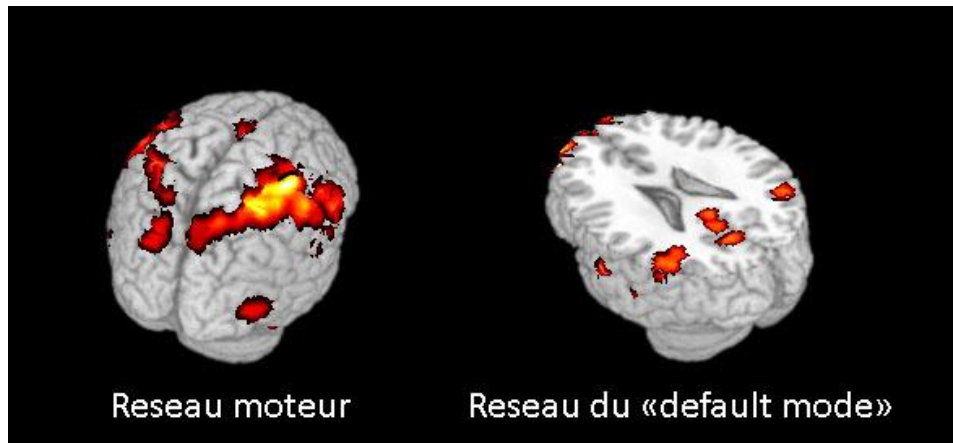


Figure 25: A gauche : régions significativement activées durant la session de mouvement ( $p$  corrigé  $< 0,001$ ) A droite : régions montrant une désactivation significative durant cette même tâche ( $p$  corrigé  $< 0,001$ ). La coupe correspond à un  $z=25$  mm.

Le Tableau 2 présente la localisation des pics d'activations obtenus dans M1 gauche pour chaque sujet. Il présente également la localisation des pics de désactivations observés dans PCC/Pcu. Les coordonnées sont exprimées dans l'espace MNI (Montreal Neurological Institute).

	PCC/Pcu			M1		
	x	y	z	x	y	z
Sujet n°1	12	-63	25	-36	-30	50
Sujet n°2	0	-45	25	-39	-24	65
Sujet n°3	3	-66	15	-36	-15	50
Sujet n°4	-3	-42	25	-30	-30	50
Sujet n°5	3	-63	15	-48	-30	55
Sujet n°6	6	-84	25	-30	-30	65
Sujet n°7	3	-42	20	-33	-33	60
Sujet n°8	-3	-60	10	-33	-27	55
Sujet n°9	9	-66	10	-36	-21	50
Sujet n°10	6	-63	15	-33	-21	65
<i>Moyenne</i>	<i>3.6</i>	<i>-59.4</i>	<i>18.5</i>	<i>-35.4</i>	<i>-26.1</i>	<i>56.5</i>
<i>Ecart-type</i>	<i>4.9</i>	<i>13.1</i>	<i>6.3</i>	<i>5.2</i>	<i>5.6</i>	<i>6.7</i>

Tableau 2: Localisation des pics d'activation pour le cortex moteur primaire (M1) et de désactivation pour le complexe PCC/Pcu. Les coordonnées sont exprimées en mm dans l'espace MNI. Elles sont déterminées en réalisant les contrastes basiques : « Mouvement-Repos » pour localiser M1 et « Repos-Mouvement » pour localiser PCC/Pcu.

L'écart type observé sur les coordonnées des deux régions sont globalement du même ordre de grandeur excepté pour la dimension y de PCC/ Pcu. La dimension y couvre l'axe antéropostérieur du cerveau. Les faibles valeurs de y (autour de -45) correspondent au cingulum postérieur tandis que les fortes valeurs (-65) correspondent au précuneus. Compte tenu de la résolution spatiale de l'IRMf, il est impossible de distinguer deux maxima. Ceci illustre la variabilité inter-sujet sur le maximum d'activation de ce complexe et l'ambiguïté fonctionnelle qui en résulte entre le cortex cingulaire postérieur et le précuneus à l'état de repos.

## **IV-2     RESULTATS DE CONNECTIVITE**

### **FONCTIONNELLE**

#### **IV-2.1    Cartes de corrélations**

Les cartes de corrélations aux deux régions de références (M1 et PCC/Pcu) sont calculées pour chaque sujet et condition. L'analyse statistique nous permet de révéler ensuite les régions dont le signal BOLD est significativement corrélé à celui des régions de références pour l'ensemble du groupe. Les résultats obtenus sont surimposés sur un « template » anatomique (template MRico normalisé de la même manière que nos images) pour une meilleure lecture des résultats. La résolution du template ( $1 \times 1 \times 1 \text{ mm}^3$ ) étant supérieure à celle des images fonctionnelles ( $3 \times 3 \times 5 \text{ mm}^3$ ), ces dernières sont re-échantillonnées uniquement pour des besoins de présentation.

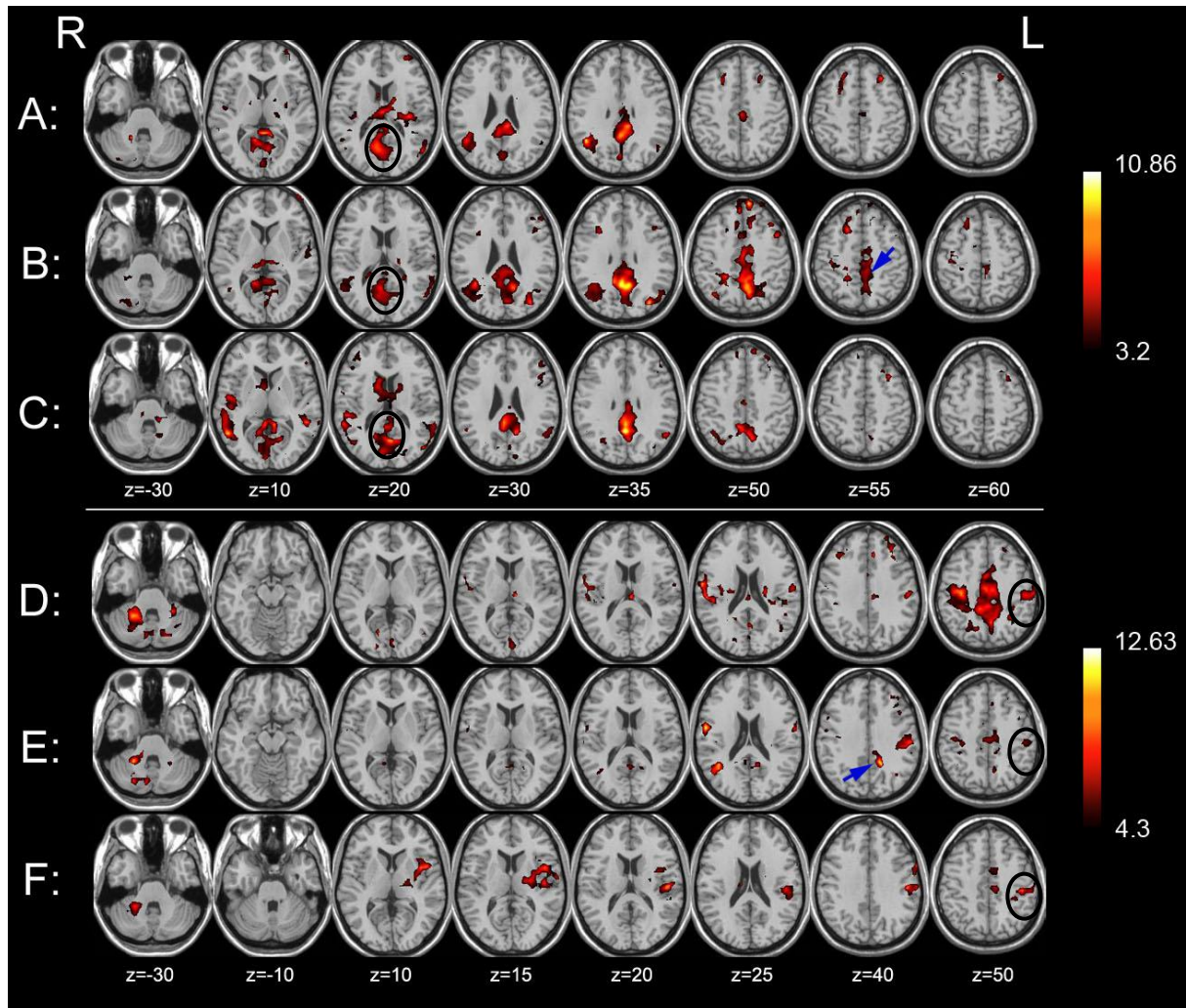


Figure 26: Cartes de corrélation à PCC/Pcu (A, B, C ; région cerclée) et M1 gauche (D, E, F ; région cerclée) obtenues pour un groupe de 10 sujets sains. A, D : Repos, B & E : Préparation au mouvement. C & F : Mouvement. Le seuil de significativité pour A, B et C est  $p < 0,005$ ,  $t = 3,2$  et pour D à F  $p < 0,001$ ,  $t = 4,3$ .

Les trois premières lignes de la Figure 26 exposent les corrélations significatives à PCC/Pcu pour les trois conditions : Repos (A), Préparation au mouvement (B) et Mouvement (C). Dans la condition repos, nous retrouvons le schéma classique du « default-mode » décrit préalablement (Shulman, Fiez et al. 1997). Parmi ces régions nous retrouvons le cortex pariétal inférieur gauche et droit (BA39), et le cortex préfrontal gauche et droit (BA 8). Nous notons cependant l'absence de corrélation avec la partie ventrale médiane du cortex préfrontal ou encore le cortex cingulaire antérieur en raison de l'artefact air/os qui annule le signal dans cette région. Un descriptif plus précis et complet est présenté dans le Tableau 3. Dans la session de préparation au mouvement, nous remarquons en plus du réseau décrit ci-dessus des

régions additionnelles telles que 1) une extension de la partie supérieure du PCC/Pcu ( $z \approx 40-55$  mm au dessus de l'AC-PC) que nous baptisons « PCC/Pcu supérieur » (BA 31/7), 2) des régions liées au cortex sensori-moteur primaire ipsilatéral au mouvement, l'aire motrice supplémentaire (SMA) et le cortex pariétal postérieur (BA 40) (cf. Tableau 3). Enfin dans la condition « Mouvement », les aires motrices précédemment observées ne sont plus corrélées au PCC/Pcu. Nous obtenons ainsi le réseau du « default mode » tel qu'il est observé dans la condition repos.

Les trois dernières lignes représentent les cartes de corrélations à M1 gauche pour les trois conditions. Durant l'exécution de la tâche motrice (F), nous retrouvons la latéralisation classique du réseau moteur : le cervelet droit, le cortex sensorimoteur gauche (S1M1), la SMA, l'insula gauche et le putamen (cf. Tableau 3 pour les coordonnées). Dans la condition de préparation (E), les régions montrant une corrélation significative avec M1 gauche restent principalement les régions motrices classiques (SMA, le cervelet droit, S1M1 gauche et BA40). Nous retrouvons de plus le Pcu supérieur correspondant à BA 7 et qui est connu pour appartenir au réseau sensorimoteur. Dans la condition de repos (D), nous trouvons S1M1 bilatéral à deux niveaux : l'un relié à la représentation de la main ( $z = 45$ ) et l'autre à celui du visage ( $z = 35$ ), la SMA, le cortex sensorimoteur secondaire bilatéral (SII, BA40), cervelet, BA 5, le Pcu supérieur ainsi que le cortex préfrontal (BA 9). On retrouve ainsi une grande partie du réseau sensorimoteur bilatéral ainsi que le Pcu supérieur, région qui appartient à la fois à ce réseau et à celui du « default mode ».



PCC/Pcu							M1 gauche						
Région	Hem	BA	x	y	z	t	Région	Hem	BA	x	y	z	t
<b>Repos</b>													
PCC/Pcu bas	GD	23,29,30,31	12 3	-39 -48	35 10	8.1 9.3	Cervelet	D		-24	-51	-30	8.6
								G		21	-54	-25	8.9
CPI	D	39	-45	-57	35	9.3	S1M1 (visage)	G	3,4	60	-15	35	10.6
	G	39	54	-72	20	6.9		D	3,4	-54	-15	35	6.2
CPF	D	8	-21	27	55	6.3	M1 (main)	D	4	-33	-21	50	8.2
	D	10	30	51	25	7.0	S1 (main)	G	1,2	54	-27	50	6.1
SII	D	40,42	-57	-24	15	6	SMA	GD	6	0	-9	55	7.3
	G	40,42	36	-30	15	8.1	Pcu haut	GD	7	6	-60	50	7.7
Tête des noyaux codés	D		-6	0	15	8.5	Cortex pariétal	G	40	48	-48	30	10.7
Thalamus	G		15	-21	5	5							
	D		-12	-21	0	5.6							
<b>Préparation au mouvement</b>													
PCC/Pcu bas	GD	7	0	-57	35	11.0	Cervelet	D		-21	-72	-25	8.3
Pcu haut	GD	7	9	-66	50	8.5	Cortex prémoteur	D	4	-57	-6	25	9.1
CPI	D	39	-30	-75	40	7.6		G	6	57	-3	35	8.5
	G	39	36	-78	35	9.4	CPI	D	39	-39	-57	25	7.8
CPF	G	8	9	51	50	10.7	Pcu haut	G	7	18	-54	40	8.8
Cortex cingulaire	G	24,31	3	-9	45	8.5	SMA	G	6	9	-18	55	7.4
S1M1	D	3,4	-39	-27	55	6.5	Cortex préfrontal	D	8	-9	36	55	7.5
SMA	GD	6	12	-24	55	6.7	S1	G	8	9	24	55	7.4
CPP	G	5	6	-36	60	7.9		D	1,2	-42	-21	50	5.7
<b>Tâche motrice</b>													
PCC/Pcu bas	G	7,31	6	-69	20	9.2	Cervelet	D		-24	-48	-30	6.9
	GD	7	0	-57	35	12.4	Striatum	G		24	-15	0	7.5
CPI	D	39	-51	-60	10	9.3	Insula	G		45	3	15	7.6
	G	39	54	-60	35	7.0	Cortex pariétal	G	40	50	-21	20	8.0
CPF	G	8	9	45	40	9.6	SMA	G	6	9	-18	55	10.3
S2	D	40,42	-60	-28	15	5.9	M1 (main)	G	4	42	-27	55	6.1
Tête des noyaux codés	D		-3	0	10	5.1							
Thalamus	G		9	-18	0	7.3							
	D		-12	-30	0	6.8							

**Tableau 3: Coordonnées en mm (MNI) des pics corrélacionnels observés dans les régions illustrées de la Figure 26. Les coordonnées sont présentées pour les deux régions de références (PCC/Pcu et M1 gauche) et les trois sessions de notre protocole. CPI : Cortex pariétal inférieur ; CPF : Cortex préfrontal.**

#### IV-2.2 Cartes d'anticorrélations

Pour obtenir les cartes d'anticorrélation, les cartes paramétriques, calculées après la transformation de Fischer (chapitre III-4.3 a) sont simplement multipliées par « -1 ». Ceci nous permet de convertir les corrélations positives en anticorrélations (ou corrélations négatives) et vice versa. Nous procédons par la suite aux mêmes étapes qui nous ont permis de dresser les cartes de corrélation excepté que nous analysons des corrélations négatives. Les cartes d'anticorrélation témoignent donc des régions qui sont significativement anticorrélées ( $p < 0.005$ ) aux deux régions références. Les résultats sont illustrés sur la figure suivante :

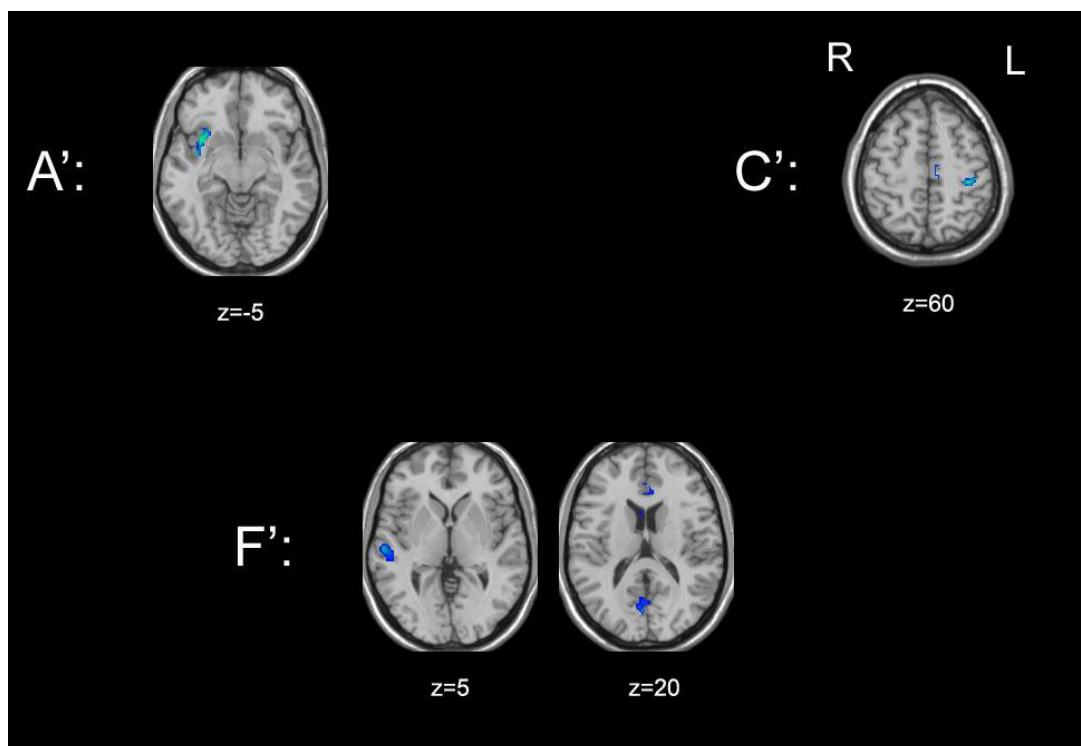


Figure 27: Cartes d'anticorrélations (corrélations négatives) pour le PCC/Pcu (A' et C') et pour M1 gauche (F'). Le seuil de significativité est le même pour toutes les sessions et régions de référence :  $p < 0.005$ , cluster  $> 10$ .

Les cartes A' et C' correspondent aux anticorrélations à la région de référence PCC/Pcu pour les conditions Repos et Mouvement respectivement. Dans la condition repos, nous observons uniquement une corrélation significativement négative avec l'insula droite (-39 -6 -5, score  $t = -4$ ). Aucune anticorrélation n'est observée dans la condition de préparation au mouvement. Cependant, nous observons des anticorrélations significatives dans les régions

motrices : M1 gauche (36 -30 60, score  $t = -5.31$ ) et SMA (9 -15 60, score  $t = -3.89$ ) pour la condition de mouvement.

Pour la région de référence M1 gauche, nous n'avons trouvé aucune région présentant une anticorrélation significative dans les conditions de repos et préparation au mouvement. En revanche, nous notons la présence de trois régions significatives dans la condition Mouvement dont le PCC/Pcu (-3 -78 20, score- $t = -6.9$ ). La session mouvement est organisée suivant un mode bloqué à une fréquence de 0,016 Hz (une période de  $2 \times 31.5 \text{ s} = 63 \text{ s}$ ). Nous nous attendions donc à trouver le PCC/Pcu et la région motrice primaire anticorrélées dans cette session conformément aux hypothèses liées au mode basal du cerveau : PCC/Pcu plus activés pendant le repos que pendant le mouvement, M1 plus activé pendant le mouvement que pendant le repos. Nos résultats confirment cette hypothèse puisque M1 signe la plus forte anticorrélation à PCC/Pcu (C') et complémentairement PCC/Pcu offre aussi la plus forte corrélation négative à M1 (F'). Nous notons également les présences de la partie ventrale du cortex préfrontal médian (-3 12 15, score  $t = -3.9$ ) et du gyrus temporal supérieur (-60 -21 5, score  $t = -6.86$ ) comme régions évoluant de manière opposée à M1 durant la condition de mouvement.

#### IV-2.3 Contraste de connectivité fonctionnelle.

Nous appliquons sur les images paramétriques, la méthode décrite dans la deuxième partie du chapitre III-4.3 b. Les coordonnées des régions révélées au cours de ces comparaisons ainsi que leur significativité sont indexées dans le Tableau 4.

##### Région de référence : PCC/Pcu

La première ligne de la Figure 28 (A-B) correspond à la comparaison « Repos vs. Préparation au mouvement ». Elle révèle les régions qui sont significativement plus corrélées PCC/PCu au repos que durant la condition de préparation au mouvement. Le seuil statistique adopté est  $t_{\text{seuil}} = 1,7$  ce qui correspond à un  $p < 0.03$ . Nous obtenons pour cette comparaison seulement deux régions : la région frontopolaire gauche ou BA10 et le PCC inférieur.

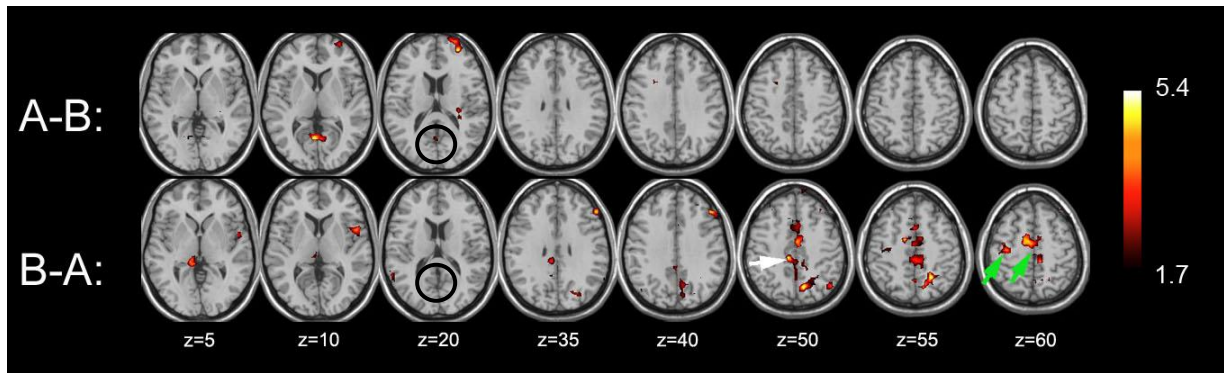


Figure 28: Comparaison entre la condition de Repos (A) et celle de préparation au mouvement (B). La différence statistique révèle les régions qui sont significativement plus corrélées à PCC/Pcu dans la première condition que la seconde. Le seuil appliqué est  $p < 0,05$  soit un  $t_{\text{seuil}} = 1,73$ .

La seconde ligne (B-A) illustre la comparaison « Préparation au mouvement vs. Repos » autrement les régions qui montre une corrélation plus grande à PCC/Pcu dans la condition de préparation au mouvement que durant le repos. Les régions montrant une plus grande corrélation dans B sont le PCC, la SMA (flèche verte), S1M1 droit ipsilatéral (flèche verte), PCC/Pcu haut (flèche blanche), le gyrus frontal gauche (BA 9) et l'insula gauche.

#### Région de référence M1 gauche

A l'image de la figure précédente, la première ligne de la Figure 29 (D-E) représente les régions qui sont significativement plus corrélées à M1 gauche au repos que durant la condition de préparation au mouvement. Nous trouvons la SMA, S1M1 ipsilatéral et PCC/Pcu haut. Il est très intéressant de noter que nous avons retrouvé ces mêmes régions comme étant significativement plus corrélés au PCC/Pcu dans la condition de préparation au mouvement que durant la condition de repos. Ce résultat suggère qu'elles auraient un rôle pivot entre les aires motrices et celles du « default mode ». En effet, nous mettons ici en évidence un rapprochement fonctionnel entre les régions citées plus haut liées au réseau moteur et le PCC/Pcu appartenant au « default mode » ou état de repos conscient.

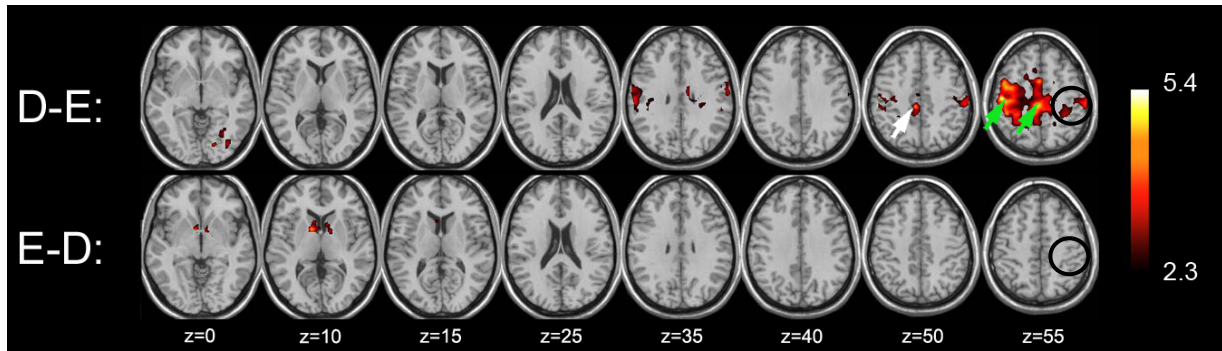


Figure 29: Comparaison entre la condition de Repos (D) et celle de préparation au mouvement (E). La différence statistique révèle les régions qui sont significativement plus corrélées à M1 gauche dans la première condition que la seconde. Le seuil appliqué est  $p < 0,02$  soit un  $t_{\text{seuil}} = 2,3$ .

Dans la comparaison inverse, c'est-à-dire « Préparation au mouvement vs. Repos », nous trouvons uniquement les noyaux codés bilatéraux comme régions significativement plus corrélées à M1 dans la condition de préparation au mouvement.

PCC/Pcu					M1 gauche				
Région	Hemis	BA	Coordonnées	Valeur de t	Région	Hemis	BA	Coordonnées	Valeur de t
<b>Repos &gt; Attention dirigée</b>									
Cortex frontal frontopolaire	G	10	30, 51, 20	4.3	SIM1 (visage)	D	3,4	-60, -18, 30	4.1
PCC inférieur	D	31	-3, -66, 10	3.6	SMA	GD	6	0, 0, 55	4.5
Cortex préfrontal	D	8	-24, 9, 45	3.9	M1 (main)	D	4	-51, -21, 55	>6.08
					PCC/Pcu supérieur	D	31	-6, -33, 50	4.7
					Cortex prémoteur	G	6	63, -12, 35	3.26
						D	6	-45, 0, 55	4.2
					Cortex pariétal	D	40	-45, -39, 55	4.2
<b>Attention dirigée &gt; Repos</b>									
SMA	D	6	-12, -6, 55	3.9	Noyau codé(NC)	D		-12, 3, 10	3.9
SIM1	D	4	-36, -21, 60	3		G		21, 3, 5	4.09
PCC	D	31	-9, -30, 50	3.9					
Pcu supérieur	G	7	12, -69, 50	4.14					
Cortex préfrontal	G	9	4, 33, 40	4.3					
Insula	G		48, 9, 10	2.4					
Cervelet	D		-117	2.3					
Cortex pariétal	G	7	24, -57, 55	3.9					

Tableau 4: Localisation et significativité des régions montrant une corrélation significativement plus importante dans une session que dans l'autre à l'une des deux régions de référence (Figure IV-4 et -5). Les coordonnées sont exprimées en mm dans l'espace MNI.

Nous pouvons remarquer que les comparaisons D-E (Figure 29) et B-A (Figure 28) révèlent des régions communes. Nous pouvons en effet noter que le cortex primaire droit, la SMA et le PCC/Pcu supérieur présentent à la fois une corrélation significativement plus importante au PCC/Pcu inférieur durant la condition de préparation au mouvement et une corrélation significativement plus importante à M1 gauche au repos. La figure suivante met en plus en évidence ces régions.

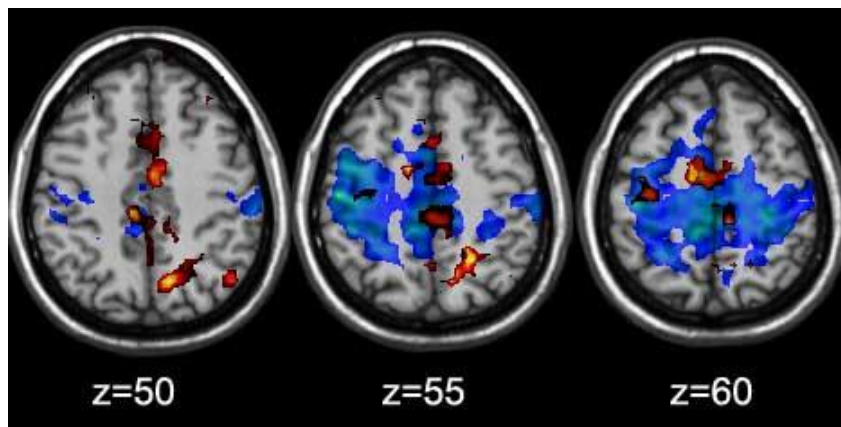


Figure 30: Régions communes révélées par les comparaisons D-E (en bleu-vert) et B-A (en rouge-jaune).

# V- DISCUSSION ET CONCLUSION

---

## **V-1 RESUME ET DISCUSSION DES RESULTATS**

A l'aide d'une approche corrélacionnelle de la connectivité fonctionnelle, nous avons voulu mieux comprendre les processus qui permettent de passer d'un état de repos à un état actif lors d'une tâche motrice. Pour cela, nous avons sélectionné deux régions de références afin d'explorer leur réseau corrélacionnel à travers deux conditions : une condition de repos, une condition d'un état stable sans mouvement avec une attention dirigée à l'exécution de la tâche où le sujet est préparé à exécuter le mouvement et que nous nommons pour plus de simplicité 'Préparation au mouvement', à ne pas confondre toutefois avec la vraie préparation au mouvement dans les millisecondes qui le précèdent. Enfin une session de mouvement alterné avec du repos en mode bloqué, nous a permis de localiser la région M1 gauche et le complexe PCC/Pcu.

### Validation de la méthode

Nous avons tout d'abord dressé les cartes corrélacionnelles relatives aux deux régions de références pour les trois conditions de notre protocole expérimental. Nous avons alors

confirmé la présence au repos d'un réseau fonctionnel organisé et identifié comme étant le réseau du default mode (Figure 26 A) (Shulman, Fiez et al. 1997; Greicius, Krasnow et al. 2003). Nous notons cependant que nous ne trouvons ni le cortex cingulaire antérieur (CCA) ni le cortex préfrontal médian (CPFVM) appartenant à notre réseau intrinsèque. L'absence de CCA s'explique par le fait que nos coupes d'acquisitions, calquées sur des études motrices antérieures ne prennent pas en compte cette région. Elle se trouve en effet dans notre « gap », c'est-à-dire entre le bloc du cervelet et celui sustentorien. L'absence du ventral MPFC dans le réseau du « default mode » a déjà été observée dans des études utilisant une approche par ICA. Elles montrent en effet que cette partie frontale du réseau est définie par une composante indépendante différente de celle du reste du réseau intrinsèque (van de Ven, Formisano et al. 2004; Mantini, Perrucci et al. 2007). L'autre hypothèse de cette absence correspondrait à un problème d'acquisition. Il est en effet usuel d'observer à travers notre matériel utilisé et dans cette région du cerveau des artefacts. Ces derniers liés à une interface air/os au niveau des sinus altèrent fondamentalement le signal BOLD de cette région les rendant inexploitable.

De plus nous avons, comme dans d'autres études préliminaires, observé un réseau moteur bilatéral au repos (Figure 26 D). Nous montrons aussi qu'à l'état de repos ces deux réseaux ne sont pas en relation et ne témoignent ni de corrélation ni d'anticorrélation. Ceci concorde bien avec les résultats obtenus dans les études déclinant plusieurs réseaux à l'état de repos liés à différentes composantes indépendantes (Damoiseaux, Rombouts et al. 2006; Mantini, Perrucci et al. 2007). Elles montrent en effet que le réseau moteur et celui du default mode sont liés à deux composantes différentes et soulignent ainsi une relation d'indépendance entre ces deux réseaux au repos.

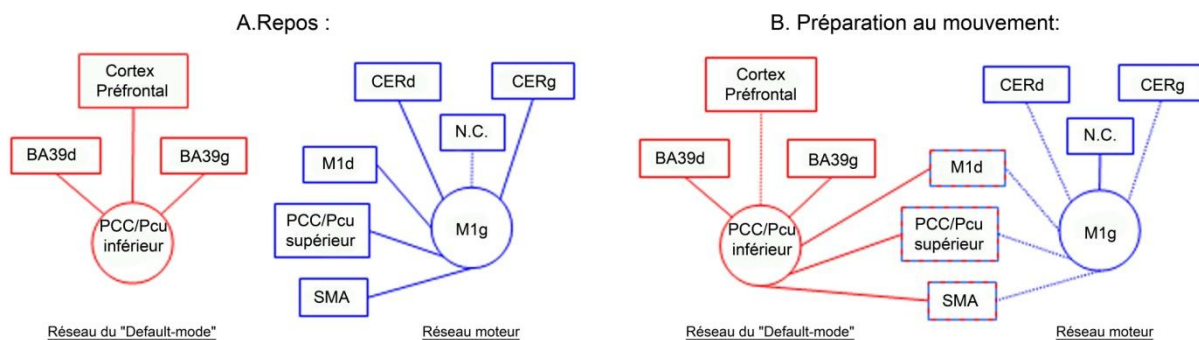
Nous remarquons également que l'insula droite est significativement anticorrélée au PCC/Pcu durant la session de repos, résultat précédemment observé par Fox et al (Fox, Snyder et al. 2005). De plus, durant la session de tâche motrice nous observons aussi que le PCC/Pcu et M1 gauche sont mutuellement anticorrélés. Ceci est en adéquation avec les connaissances relatives à la fonction du « default mode ». En outre, nous retrouvons la partie ventrale du cortex préfrontal médian comme anticorrélée à M1 dans la session de tâche motrice. Cette région également impliquée dans le « default mode » se retrouve normalement anticorrélée à M1 dans une session alternant « repos » et « mouvement ».

Tous ces résultats ont déjà été observés dans d'autres études. Ceci est donc un gage de validité de notre approche et nous permet d'appréhender les autres résultats avec objectivité.



Cartes de corrélation

Les cartes de corrélations obtenues pour M1 gauche et PCC/Pcu fournissent conjointement une information importante. En effet la Tableau 3 B et E révèle déjà que les deux réseaux (moteur et default mode) se recouvrent au niveau du PCC/Pcu supérieur (flèches bleues) et indiquent également une participation commune de la SMA et de M1 droit au deux réseaux étudiés dans la condition de préparation au mouvement. Ceci est confirmé par les comparaisons statistiques qui nous donnent une confirmation objective de ce résultat. Il est important de noter qu'en partant de deux régions de référence différentes et appartenant à deux réseaux fonctionnellement indépendants l'un de l'autre au repos, nous retrouvons un résultat similaire (Figure 30). Nous révélons alors une communication fonctionnelle inter-réseau dans une étape de transition au mouvement qu'est la préparation au mouvement (Figure 31). Dans cette étape et sans effectuer un quelconque mouvement, nous montrons que le cerveau anticipe ou se prépare à exécuter la tâche motrice demandée en sollicitant une partie du réseau moteur à travers le réseau du « default mode ».



**Figure 31: Diagramme représentant les connexions fonctionnelles (et non anatomiques) des régions encadrées : complexe PCC/Pcu inférieur (BA 23, 29, 30, 31) et S1M1 gauche, pour l'état de repos (A) et l'état de préparation au mouvement (B). Les décroissances de connectivité fonctionnelle dans A et B sont représentées en pointillées. Dans l'état de repos, deux réseaux distincts peuvent être vu : le réseau du « default mode » et le réseau moteur. Dans l'état de préparation au mouvement, les deux réseaux se recouvrent en partie via S1M1 droit, SMA et PCC/PCu supérieur. N.C. : Noyaux caudés ; CER : cervelet.**

La carte de corrélation au PCC/PCu durant le repos montre le réseau du default mode classique. Le cortex cingulaire postérieur (BA 23), comme partie du système limbique est relié au cortex cingulaire antérieur qui possède un rôle motivationnel dans le comportement moteur. L'information provient du système limbique vers le système sensorimoteur. Les demandes exprimées comme des « besoins » ou des « réponses à un ordre » par le système limbique sont analysées et intégrées par le cortex associatif (temporal, préfrontal et pariétal)

qui sélectionne le meilleur plan d'action à réaliser (noyau caudé) et donc en informe le réseau moteur. Ainsi, une interprétation possible de l'interaction entre les réseaux du « default mode » et le réseau sensorimoteur serait l'implication du premier dans la 'préparation' de l'action à travers le rôle motivationnel du système limbique dans le control moteur.

#### *Intervention du système moteur ipsilatéral au mouvement*

Nous trouvons un réseau localisé dans l'hémisphère droit (M1 droit) et médian avec la SMA qui se connecte au réseau du 'default-mode'. La présence de la SMA s'apparente avec son rôle lié à la programmation et la planification motrice, notre résultat est donc en parfaite adéquation avec l'approche cognitiviste du système moteur. Cependant pourquoi M1 droit est également l'une des principales régions motrices à se rapprocher fonctionnellement du PCC/Pcu dans la condition de préparation au mouvement? Il est difficile de répondre à cette question avec certitude, cependant nous pouvons avancer une hypothèse.

La relation entre les deux cortex moteur primaire au repos est relativement bien connue. Chaque région motrice primaire inhibe l'autre à travers une inhibition transcallosale (Murase, Duque et al. 2004). Cette inhibition inter-hémisphérique (IIH) entre les aires corticales motrices jouerait un rôle central dans le contrôle moteur. L'IIH est maintenue en équilibre au repos alors qu'elle bascule dans une IIH dirigée vers M1 droit ipsilatéral lorsque le sujet s'apprête à réaliser le mouvement (Duque, Murase et al. 2007). D'autre part, la levée d'inhibition vers M1 gauche (controlatéral), exercée par M1 droit se traduit par une facilitation du mouvement à exécuter. Ainsi un tel mécanisme permet de libérer le muscle de l'inhibition dans le cortex moteur controlatéral et en même temps de prévenir l'apparition d'activité miroir dans le cortex moteur ipsilatéral. D'un point de vue moteur, l'implication décroissante de M1 droit entre le repos et la préparation peut donc être interprétée comme une transition de l'inhibition vers la facilitation du cortex moteur primaire gauche alors que ce dernier continue à inhiber sa contre partie (Murase, Duque et al. 2004; Harris-Love and Cohen 2006).

Du point de vue du complexe PCC/Pcu, nous pouvons observer que le même groupe d'aires, SMA, M1 droit et le PCC/Pcu supérieur rallient le réseau du « default mode » durant la condition de préparation au mouvement. La présence des régions motrices dans la Figure 29 D-E suggère une connexion fonctionnelle entre le PCC/PCu inférieur et cette partie du système moteur. Durant la condition de préparation au mouvement, les sujets savent, au

préalable, avec quelle main ils devront exécuter le mouvement. Cette connaissance peut expliquer en partie le phénomène de latéralisation observé. Nous pouvons supposer que le transfert de connectivité du cortex moteur primaire droit du réseau moteur vers le réseau du « default mode » témoigne d'une participation à la préparation du mouvement ainsi que de sa facilitation.

### Emergence des noyaux caudés

Nous trouvons également que les noyaux caudés sont plus corrélés à M1 gauche durant la condition de préparation au mouvement que durant le repos. Il a été suggéré que les noyaux caudés sont impliqués dans des aspects cognitifs élaborés du contrôle moteur ou encore dans la stratégie de l'action motrice (Haber 2003). Nos résultats sont en concordance avec cette hypothèse. La boucle caudale des ganglions de la base détermine la pertinence des messages arrivant et la réponse optimale à leur associer. Elle est impliquée dans l'initiation, la planification et la coordination de l'ensemble des plans moteurs et elle aide à la facilitation et la coordination de comportements dirigés vers un but précis (Brooks 1986; Rolls 1994). Les noyaux caudés ne sont pas à proprement parlé initiateurs des actes moteurs même s'ils participent à leur préparation. C'est pour cette raison que des lésions des noyaux caudés détruisent l'habilité à coordonner les mouvements causant par exemple aboulie ou mutisme (Caplan, Schmahmann et al. 1990; Kuriyama, Yamamoto et al. 1997; Kumral, Evyapan et al. 1999). Les efférences des noyaux caudés, à travers le striatum et le thalamus peuvent atteindre l'unité de coordination finale : la SMA avant d'atteindre le cortex moteur. En ce sens, nous montrons un rapprochement fonctionnel des noyaux caudés au cortex moteur effecteur durant la phase de préparation au mouvement.

### Rôle pivot du cortex pariétal supérieur médian

Les noyaux caudés reçoivent des entrées du cortex associatif de haut niveau (cortex temporal, préfrontal et pariétal). Plus particulièrement, l'aire de Brodman 7 (BA 7 ; cortex pariétal supérieur médian) est connectée à la boucle caudale mais aussi au système limbique (Brooks 1986). Ainsi, BA 7, ou « Pcu supérieur » dans cette étude, aire dédiée à l'intégration sensorielle multimodale, pourrait être une région envoyant les messages entrants à la boucle caudale. De plus, BA 7 est impliqué dans l'imagerie mentale motrice et l'imagerie visuo-spatiale (Cavanna and Trimble 2006), et affiche une position centrale puisque qu'elle est proche des représentations motrices de la main, du pied et du visage et se trouve juste au-

dessus de PCC/Pcu inférieur. Ceci fournit un argument supplémentaire au rôle pivot de BA7 entre le système limbique (cortex cingulaire antérieur-BA 24- et postérieur-BA 23-, partie du réseau du « default mode ») et le système sensorimoteur à travers la boucle caudale (Figure 32). Nos résultats suggèrent qu'à travers BA 7, le système limbique (cortex cingulaire antérieur et postérieur) mène le réseau du « default mode » dans une condition de préparation au mouvement et pourrait assurer un rôle motivationnel dans le mouvement à venir. Nous pouvons dire qu'il existe un état entre le repos et la tâche de mouvement dans lequel des parties des deux réseaux se synchronisent. Durant cet état, l'information peut alors transiter d'un réseau vers l'autre.

Le rôle de la partie complémentaire du complexe PCC/Pcu supérieur (cortex cingulaire postérieur; BA 31) a déjà été étudié dans le cas d'une préparation au mouvement. Ce complexe conjointement au cortex pariétal supérieur (BA 7) a été observé activé lors de la préparation dans une tâche de pointage aussi bien que durant l'attention spatiale (Astafiev, Shulman et al. 2003). De plus, puisque cette aire a été montrée comme étant impliquée dans la mémoire épisodique, elle pourrait servir comme stockage des mouvements à réaliser (Masaki, Nishikawa et al. 2006).

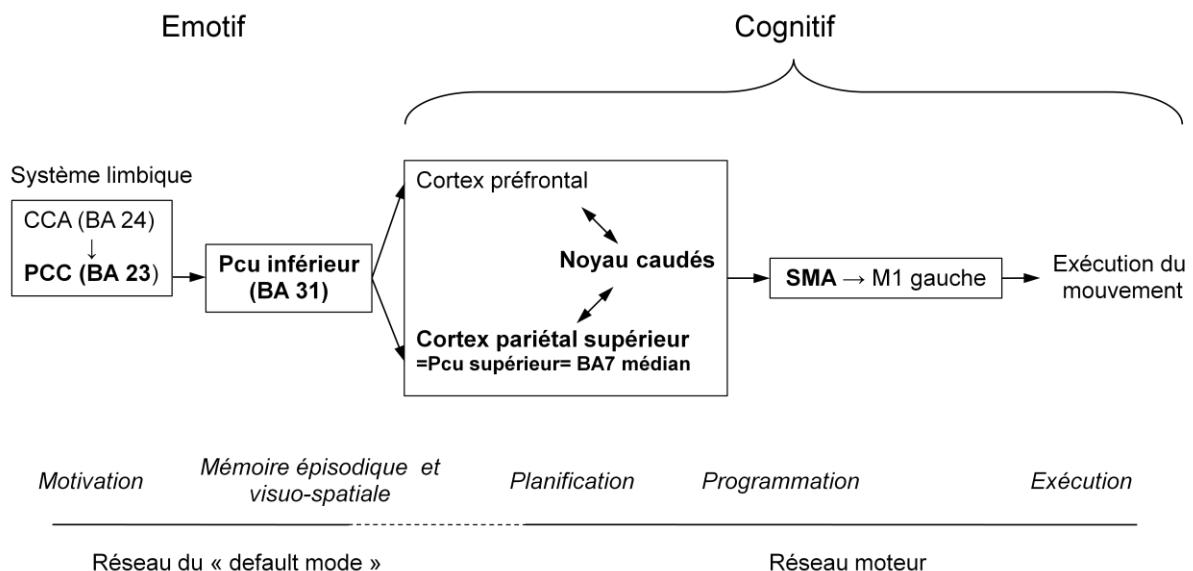


Figure 32: Diagramme synthétisant les étapes successives mises en évidence dans le processus de préparation au mouvement. Le texte en gras illustre les aires trouvées connectées dans cette étude. Pcu inférieur est la seule région qui a été rajoutée au model du control moteur (Brooks 1986).

### La session « tâche cognitive »

Cette session a été pensée de façon à nous permettre de localiser d'une part le complexe PCC/Pcu grâce à un contraste « Repos-Mouvement » et d'autre part M1 gauche grâce au contraste « Mouvement-Repos ». Cette session est composée de deux états cognitifs avec une succession de périodes de « repos » (ou peut-être de préparation au mouvement) et de mouvement formant ainsi une session en mode bloqué. Ceci limite fondamentalement toutes comparaisons corrélationnelles avec les deux autres sessions de notre protocole. En effet, les cartes de corrélations ne caractérisent plus un seul état cognitif mais sont empreintes de la succession des deux états. De cette façon, il est possible que des corrélations supplémentaires liées au rythme du paradigme (périodes « on-off ») s'ajoutent et que des régions apparaissent corrélées aux régions de références alors qu'elles ne le sont pas dans les états (périodes de préparation au mouvement et période de mouvement) pris isolément. La Figure 26 C et F révèlent ainsi les régions qui suivent un décours temporel similaire aux régions de références (PCC/Pcu et M1 gauche respectivement) dans une succession de période « on-off ».

Nous aurions pu intégrer dans le protocole une session de mouvement simple dans laquelle les sujets exécutent le mouvement durant toute l'acquisition de la session. Nous aurions alors pu effectuer des comparaisons avec les deux autres sessions et espérer un résultat confirmatoire à celui obtenu. Nous nous attendrions à trouver que la SMA et M1 droit montrent une corrélation significativement plus importante à M1 gauche et significativement moindre à PCC/Pcu durant la session de mouvement. Nous aurions pu également nous servir de cette session de « Mouvement » et celle de « Repos » pour localiser PCC/Pcu et M1 gauche. Récemment des études ont montré des modulations de connectivité fonctionnelle entre une tâche motrice et un état de repos (Jiang, He et al. 2004; Newton, Morgan et al. 2007), et notamment une augmentation de la connectivité entre M1 controlatéral au mouvement et des régions telles que SMA ou le cervelet (Newton, Morgan et al. 2007) durant l'exécution de la tâche motrice. Ayant utilisé une approche par région d'intérêt, ils ne donnent aucune information sur la modulation de la connectivité avec M1 ipsilatéral.

Dans cette étude, nous nous sommes essentiellement focalisés sur la comparaison entre les sessions « Repos » et « Préparation au mouvement » afin de mettre en évidence une modulation des réseaux à travers deux états passifs apparents.

## **V-2 LIMITES ET PERSPECTIVE DE CE TRAVAIL**

Cette étude possède évidemment des limites. Elle doit être vue comme une première étape à un projet de plus grande envergure afin de mieux comprendre le rôle clé que peut jouer le réseau du « default mode » dans la sélection et l'activation des réseaux engagés dans la tâche cognitive.

L'une des limites de notre étude est d'avoir demandé aux sujets de pratiquer la tâche motrice uniquement avec leur main droite. Comme nous l'avons vu, une explication possible de cette latéralisation, indépendamment du côté, peut être due au fait que les sujets connaissaient avec quelle main ils exécuteraient la tâche. Nous voyons de ce fait deux suites possibles et complémentaires à ce travail. La première serait bien évidemment d'inclure des sujets gauchers et de réaliser le même protocole en leur demandant cette fois de pratiquer la tâche motrice avec leur main gauche. Nous nous attendrions alors dans ce groupe à trouver un résultat symétrique de celui présenté ici. Nous pourrions observer une émergence de M1 gauche ipsilatéral au mouvement comme région montrant un lien fonctionnel avec PCC/Pcu dans la condition de préparation au mouvement. Ce résultat hypothétique renforcerait notre travail actuel. Afin de savoir si la connaissance de la main effective amorce ce phénomène de latéralisation, nous pourrions envisager une légère modification du paradigme. Dans cette deuxième perspective, nous pourrions avertir les sujets que le côté avec lequel ils devront réaliser la tâche sera précisé lors de l'annonce du manipulateur (à la place du « go »). Ainsi les sujets n'auraient aucun moyen d'anticiper leur côté de pratique. Il serait possible dans ce cas d'obtenir un réseau bilatéral témoignant d'une implication non préférentielle pour un côté ou l'autre. Nous pourrions également nous attendre à n'observer aucun des deux M1 correspondant au fait qu'aucun des deux processus inhibiteurs (d'un M1 vers l'autre) n'ait pris l'ascendant sur l'autre.

Une autre limite de ce travail est qu'elle ne concerne que le réseau moteur. Nous avons vu dans l'état de l'art que les propriétés du « default mode » sont intrinsèques à tout type de tâche cognitive. Une extension possible de ce travail serait donc de l'adapter à d'autres types de tâche que motrice. Nous pourrions par exemple envisager une application sur une tâche de lecture ou encore de production verbale. Dans le premier cas, nous pourrions projeter une croix de fixation sur un écran durant le repos. Nous savons que pour ce type de tâche le cerveau est dans un état passif et que le « default mode » est toujours « actif ». La session

d'attention dirigée consisterait alors à prévenir le sujet de l'apparition d'un mot ou d'une phrase qu'il devra lire à la place de la croix de fixation. Ceci n'arrivant jamais au cours de la session, nous pourrions espérer une relation fonctionnelle entre le réseau du « default mode » et celui prenant en charge les processus de lecture. De la même manière, nous pourrions demander au sujet de réciter une phrase ou un texte appris par cœur après un signal. Nous pourrions alors peut être mettre en évidence un recouvrement du réseau attribué à la production verbale et à celui du « default mode ». Toutes ces applications nous permettraient, si les résultats concordent de révéler un caractère d'initiation intrinsèque du réseau du « default mode » et/ou du complexe PCC/PCu.

Enfin, nous nous sommes aperçus au cours de l'élaboration de la méthodologie que l'étape de traitement de signal est déterminante pour l'objectivité des résultats. L'acquisition des signaux IRMf à l'état de repos est parasitée par les bruits physiologiques qui ont une forte tendance à biaiser le calcul des corrélations. Dans notre étude, nous appliquons divers traitements fréquentiels afin d'éliminer les parties du signal qui sont grandement dues aux bruits. Cependant nous ne pouvons pas tout éliminer et une certaine quantité de bruit persiste encore dans nos corrélations. Pour en limiter les effets nous avons majoré les seuils statistiques afin d'être plus exigeant sur la solidité des résultats trouvés. Il serait donc intéressant d'affiner d'une part les outils de traitement du signal afin de mieux isoler les parties pertinentes du signal et d'autre part les outils statistiques afin peut être de mieux garantir les résultats observés. Plusieurs études ont analysé le spectre fréquentiel des signaux IRMf afin d'étudier les effets du sous échantillonnage (Lowe, Mock et al. 1998), du bruit physiologique (Frank, Buxton et al. 2001) ou encore la participation fréquentielle de certains systèmes (moteur, visuel, « default mode ») à la connectivité fonctionnelle (Cordes, Haughton et al. 2001). Il serait également très intéressant d'étudier sur quelles bandes fréquentielles les réseaux fonctionnels communiquent et interagissent entre eux. Est-ce une bande fréquentielle intrinsèquement commune à tous les réseaux et à celui du default mode ? Est-ce une gamme appartenant à l'un des deux réseaux communiquant et sur lequel l'autre vient s'installer ? Ou encore est-ce une bande fréquentielle totalement indépendante et totalement dédiée à l'interaction des réseaux ? Ces questions demandent une analyse très fine et sont confrontées aux limites de l'IRM et de sa résolution. Il serait alors peut être judicieux d'allier à cette dernière des méthodes liées à l'EEG ou la MEG possédant une résolution temporelle plus élevées. L'étude de Mantini et al. en EEG nous donne quelques pistes de résultats puisqu'elle a déterminée par exemple que le réseau du default-mode est parcouru principalement par des

ondes alpha et beta, alors que le réseau moteur l'est par des ondes gamma. Il faudrait poursuivre ce genre d'étude afin d'analyser les modifications des ondes EEG au décours des différents états : Repos, Préparation au mouvement, Mouvement.

## **V-3 CONCLUSIONS SUR LA CONNECTIVITE FONCTIONNELLE AU REPOS**

L'étude de la connectivité fonctionnelle offre de nombreuses perspectives notamment dans ses applications liées à un état passif ou au repos. Nous mettons en évidence grâce à celle-ci une différenciation cognitive entre deux états passifs différenciés uniquement par une attention dirigée vers une action motrice alors que le sujet est strictement dans les mêmes conditions comportementales et ne bougent pas. D'autres études montrent des altérations de la connectivité fonctionnelle au repos par un entraînement à des tâches de langage (Waites, Stanislavsky et al. 2005), entre des sujets sains et les patients Alzheimer ou encore schizophrènes. Cette méthode est donc capable de différencier des états fonctionnels au repos de façon très « économique » puisqu'elle ne suscite pas de design expérimental propre aux études d'activation. Cette dernière peut donc avoir un intérêt particulier pour la clinique puisqu'elle ne demande qu'une seule session acquisition au repos pour éventuellement mettre en évidence des troubles fonctionnels du cerveau.

De manière plus générale, la connectivité fonctionnelle n'offre pas d'information sur la direction de la relation fonctionnelle entre deux régions cérébrales. Cette caractéristique est supportée par la connectivité effective que nous proposons maintenant d'aborder.



---

*CONNECTIVITÉ*

*EFFECTIVE*

---

## *I-INTRODUCTION*

---

La connectivité effective, à l'inverse de la connectivité fonctionnelle permet d'attribuer un sens à la relation entretenue par deux régions cérébrales. Elle est définie comme l'influence que porte une aire sur une autre. Plusieurs méthodes ont été développées afin de rendre compte de cette connectivité et peuvent se classer dans deux grandes familles. La première famille réunit les méthodes dites « dynamiques ». D'une manière générale, ces méthodes intègrent la chronologie temporelle des événements et décrivent l'état cognitif observé à un instant en fonction des instants passés. Parmi ces méthodes nous trouvons la modélisation causale dynamique (« Dynamic Causal Modeling » ou DCM) (Friston, Harrison et al. 2003). Cette méthode distingue deux niveaux et place les relations causales au niveau neuronal et non au niveau hémodynamique (comme c'est le cas pour les autres méthodes dont les relations sont directement évaluées à partir des signaux BOLD). La DCM offre en ce sens une modélisation plus proche de la réalité physiologique. Une autre méthode émergente, d'abord appliquée en électroencéphalographie utilise les vecteurs auto-régressifs (VAR) et s'appuie sur le concept de causalité de Granger. L'application en IRMf fut rendu possible grâce à l'augmentation progressive de la résolution temporelle des imageurs. La modélisation par VAR s'appuie sur l'état hémodynamique des instants précédents de l'ensemble des régions (incluses dans le modèle) pour expliquer l'état hémodynamique actuel. L'autre grande famille méthodologique pour appréhender la connectivité effective est caractérisée comme « statique ». La méthode qui représente cette famille est la modélisation par équation structurales (« Structural Equation Modelling, SEM »). A l'instar des méthodes dynamiques,

la SEM ne situe pas les évènements d'un point de vue chronologique. Elle se base sur la notion de corrélation et se définit donc comme atemporelle dans ce sens où elle décrit un état stable. Cette approche reste aujourd'hui la plus utilisée dans le domaine de la neuroimagerie fonctionnelle de part sa relative simplicité d'utilisation et de sa capacité à mettre en lumière des résultats pertinents et importants.

Cette partie de manuscrit est consacrée à la méthode SEM et ses applications dans les sciences cognitives. Nous débuterons par un rapide historique de la SEM avant de poursuivre par l'aspect théorique général. Nous verrons ensuite les considérations théoriques et commodités pratiques réalisées spécifiquement dans le domaine des neurosciences. Enfin nous illustrerons le potentiel de cette méthode à travers deux études menées par d'autres doctorants et qui portent respectivement sur l'apprentissage moteur et les aptitudes à la lecture.

## *II- CADRE THEORIQUE*

---

### **II-1 BREF HISTORIQUE DE LA SEM**

La première conceptualisation théorique de la modélisation par équation structurelle est apparue officiellement en 1970 durant un colloque à l'université de Madison (USA). Ce colloque rassemblait des représentants éminents de trois disciplines distinctes : entre autres, Jöreskog pour la psychologie, Duncan pour la sociologie, et Goldsberg pour l'économie. Depuis lors, la SEM est représentée comme une convergence théorique, sans précédent, de trois traditions distinctes de recherches : l'analyse factorielle en psychologie, l'analyse acheminatoire ('path analysis') en sociologie, et des modèles d'équations simultanées ou modèles causaux en économie. Nous présentons ici de quelle manière ces traditions ont contribué à développer la SEM.

#### **II-1.1 II.1 Problèmes de mesures en Psychologie.**

La psychologie a été traditionnellement concernée par des problèmes de mesures. Nous pouvons facilement constater que les psychologues sont particulièrement intéressés par des notions théoriques (variables que l'on définit latentes) qui ne peuvent pas être directement mesurées (telle que l'intelligence, la motivation, la mémoire, etc.). En raison de ces traits particuliers de leur domaine, les psychologues ont mis en œuvre des méthodes permettant de prendre en compte les relations imparfaites existantes entre les variables latentes et leur(s)

indicateurs (ou variables observées), ainsi que les problèmes liés à la validité et la fiabilité des mesures. En conséquence, les techniques d'analyses factorielles aussi bien que les techniques de 'scaling' unidimensionnelles et multidimensionnelles se sont développées presque exclusivement en psychologie pour révéler les relations existantes entre les variables observées et les variables latentes.

## **II-1.2 II.2 Problèmes causaux en Sociologie et en Economie.**

Tandis que les psychologues luttèrent avec des problèmes de mesures, les économistes et les sociologues considéraient que les variables économiques et sociologiques ne faisaient pas appel à des variables latentes ou des constructions théoriques car ces dernières pouvaient être observées ou mesurées directement sans erreur de mesure. Cependant leur intérêt majeur concernait les problèmes de causalités, c'est-à-dire savoir comment tester et quantifier un lien causal entre des variables. Cela a conduit les sociologues et les économistes (plutôt que les psychologues) à développer une variété de techniques comme les modèles d'équations simultanées, l'analyse acheminatoire et les modèles causaux, qui fournissent tous un formalisme mathématique de l'ensemble des relations causales entre variables.

Les méthodes d'analyse factorielle en psychologie et d'analyse acheminatoire en économie et en sociologie ont été incluses dans un cadre conceptuel plus général et plus large : celui des modèles structuraux incluant des variables latentes.

## II-2 CONCEPTS FONDAMENTAUX

### II-2.1 Modèle général

Il est courant dans la littérature de décliner la SEM en deux « sous modèles » : le modèle de mesure et le modèle structural. Chacun de ces modèles inclut différents types de variables que nous allons recenser par la suite. Afin d'illustrer le développement qui suit, la figure suivante présente un modèle général SEM.

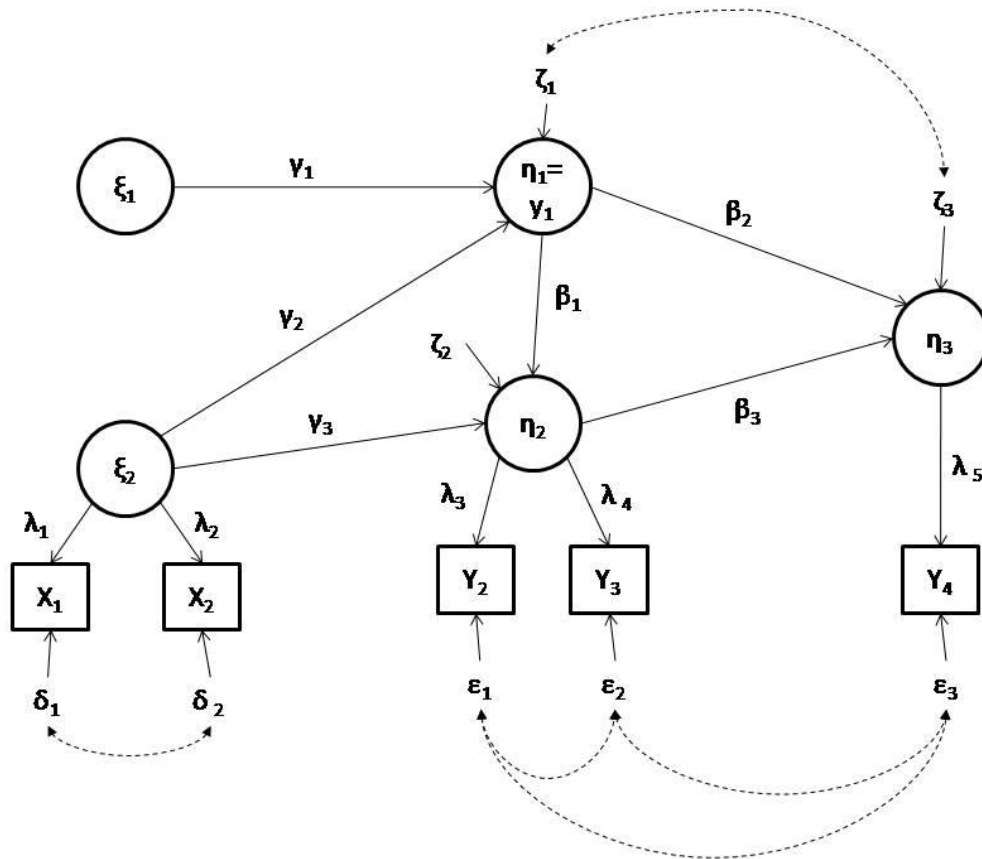


Figure 33: Exemple de modèle général de la SEM.

## II-2.1 a Modèle de mesure

### Les variables latentes.

Les variables latentes sont des variables qui ne sont pas directement mesurables ou observables. Elles se rapportent donc souvent à des notions abstraites et qui sont généralement représentées par des cercles dans les diagrammes. Deux types de notations sont employés pour décrire ces variables:  $\xi$  (Ksi) pour les variables latentes exogènes et  $\eta$  (Eta) pour les variables latentes endogènes. En grec, le mot exogène signifie ‘externe’, ainsi les variables  $\xi$  sont considérées comme ‘extérieures’ au modèle car bien qu’elles puissent avoir un effet sur d’autres variables, elles ne subissent aucune influence. Plus simplement, les variables exogènes sont ces variables qui jouent exclusivement le rôle de variables indépendantes dans le modèle. Dans notre modèle illustré sur la Figure 33, les seules variables exogènes sont  $\xi_1$  et  $\xi_2$ . On peut noter que bien que des flèches partent de  $\xi_1$  et  $\xi_2$ , aucune n’arrive à elles.

Le mot endogène signifie ‘interne’, il désigne donc les variables qui sont ‘internes’ au modèle car il existe au moins une autre variable qui exerce une influence sur elles. Dans notre exemple, toutes les variables latentes, excepté  $\xi_1$  et  $\xi_2$ , sont des variables endogènes ou  $\eta$ . Il est important de noter que le statut ‘endogène’ ou ‘exogène’ dépend exclusivement du rôle qu’une variable joue dans un modèle.

### Les variables observées ou indicateurs.

A contrario des variables latentes, les variables observées ne représentent pas des notions abstraites mais des entités observables et mesurées. Dans la SEM les variables observées sont généralement représentées par des carrés, ainsi que par la lettre ‘y’ si elles sont endogènes et par ‘x’ si elles sont exogènes. Dans notre exemple, nous avons deux variables observées exogènes ( $x_1$  et  $x_2$ ) et quatre variables observées endogènes ( $y_{1,2,3,4}$ ).

### Relations entre les variables latentes et leurs indicateurs.

Nous pouvons observer sur la Figure 33, que l’indicateur  $x_1$  est égal à la variable latente  $\eta_1$ . Cette égalité traduit le fait qu’il n’y a pas de ‘bruit’ entre la variable latente et celle observée, autrement dit, nous supposons ici que l’indicateur mesure parfaitement  $\eta_1$ . Les autres variables latentes ne sont pas estimées directement ou sans erreur, mais seulement indirectement via un ou plusieurs indicateurs. Le lien entre les variables  $\eta$  et  $y$  est représenté

par une flèche partant des variables latentes vers les indicateurs et dénoté par  $\lambda$ . Le sens de la flèche indique bien que la mesure effectuée est entièrement dépendante de la variable latente.

#### Erreurs de mesures.

Les erreurs de mesures sur les variables observées  $y$  sont représentées par les items notés  $\varepsilon$  (celles réalisées sur les indicateurs exogènes sont habituellement caractérisées par la lettre  $\delta$ ). Ces erreurs rendent compte du bruit qui s'ajoute sur les indicateurs lors des mesures. Il est également intéressant de remarquer que la SEM permet de modéliser des liens entre les erreurs de mesures, usuellement noté  $\theta_\varepsilon$  pour les erreurs  $\varepsilon$  et  $\theta_\delta$  pour les erreurs  $\delta$ . Ces coefficients reflètent des corrélations éventuelles entre les erreurs de mesures. Elles traduisent alors l'hypothèse que les sources de bruits s'appliquent de manière comparable sur différents indicateurs à la fois.

#### Erreurs de spécifications.

Ce type d'erreur est représenté dans la SEM par la lettre  $\zeta$ . Dans notre exemple il y a une erreur  $\zeta$  pour chacune des cinq variables endogènes ( $\eta$ ). Ces erreurs sont conceptuellement différentes des erreurs de mesures, elles représentent la quantité de variance inexpliquée par les relations incluses dans le modèle, et ce dans chaque variables latentes. Cette variance inexpliquée pourrait également traduire l'influence de variables qui, pour une raison ou une autre, ont été omises du modèle.

A l'image des erreurs de mesures, il est également possible de rendre compte de liens entre ces erreurs de spécifications, alors notés  $\psi$ . Une variable omise dans le modèle peut influencer directement plusieurs variables endogènes à la fois, de ce fait une part de leur variance inexpliquée possède la même origine, ce qui se traduit par une corrélation entre l'erreur de ces deux mesures.

### II-2.1 b Le modèle structural

Tous les éléments cités ci-dessus appartiennent au modèle de mesure, ce qui représente seulement une partie du modèle général qui spécifie la façon par laquelle les variables ont été mesurées et la nature des liens entre les variables latentes et observées. Les éléments restant de la Figure 33 appartiennent au modèle structural, qui aborde le problème d'influence entre



les variables latentes. Dans la SEM, le modèle structural est généralement la partie centrale du modèle car il spécifie la nature des liens entre les variables d'intérêts. Ainsi le modèle structural traduit les hypothèses réalisées sur la structure des relations d'influence entre les variables.

### Liens et coefficients structuraux

Le modèle structural est représenté par un ensemble de flèches qui lient les variables latentes ensemble (liens structuraux). La force de ces liens est donnée par les coefficients structuraux. On distingue deux types de coefficient dans la Figure 33, le premier noté par la lettre  $\gamma$  et le second type noté par la lettre  $\beta$ . Les coefficients  $\beta$  désignent les liens structuraux entre variables endogènes alors que les coefficients  $\gamma$  se rapportent aux liens entre variables exogènes et endogènes.

Les liens structuraux se caractérisent graphiquement par une flèche illustrant ainsi le sens de l'influence. La variable influencée se trouve donc toujours à la destination de la flèche et la variable d'influence à l'origine de la flèche.

### II-2.1 c Formalisme mathématique.

La Figure 33 est la représentation graphique d'une expression mathématique du modèle général. Cet exemple peut donc aussi s'exprimer par un ensemble de systèmes d'équations donnés ci-dessous :

Modèle structural :

$$\begin{cases} \eta_1 = \gamma_1 \xi_1 + \gamma_2 \xi_2 + \zeta_1 \\ \eta_2 = \gamma_3 \xi_2 + \beta_1 \eta_1 + \zeta_2 \\ \eta_3 = \beta_2 \eta_1 + \beta_3 \eta_2 + \zeta_3 \end{cases}$$

Modèle de mesure:

$$\begin{cases} Y_1 = \eta_1 \\ Y_2 = \lambda_3 \eta_2 + \epsilon_2 \\ Y_3 = \lambda_4 \eta_2 + \epsilon_3 \\ Y_4 = \lambda_5 \eta_4 + \epsilon_4 \end{cases}$$

$$\begin{cases} x_1 = \lambda_1 \xi_1 + \delta_1 \\ x_2 = \lambda_2 \xi_2 + \delta_2 \end{cases}$$

D'une manière générale, ces systèmes d'équations peuvent se résumer sous la forme matricielle :

$$\eta = \mathbf{\Gamma}\xi + \mathbf{B}\eta + \zeta$$

$$y = \mathbf{\Lambda}_y\eta + \varepsilon$$

$$x = \mathbf{\Lambda}_x\xi + \delta$$

Ou encore par :

$$v = \mathbf{A}v + u$$

avec  $v$  l'ensemble des variables latentes et observées ;  $u$  l'ensemble des erreurs (mesurées et de spécification) ainsi que les variables latentes exogènes :

$$v = \begin{pmatrix} y \\ x \\ \eta \\ \xi \end{pmatrix} ; u = \begin{pmatrix} \varepsilon \\ \delta \\ \zeta \\ \xi \end{pmatrix}$$

La matrice  $\mathbf{A}$  contient alors tous les coefficients de régression (paramètres structuraux :  $\mathbf{\Gamma}$  et  $\mathbf{B}$  et facteurs de chargements  $\mathbf{\Lambda}_y$  et  $\mathbf{\Lambda}_x$  :

$$\mathbf{A} = \begin{pmatrix} 0 & 0 & \mathbf{\Lambda}_y & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \mathbf{\Lambda}_x \\ 0 & 0 & \mathbf{B} & \mathbf{\Gamma} \\ 0 & 0 & 0 & 0 \end{pmatrix}$$

De plus les paramètres estimés du modèle ne concernent pas seulement les coefficients de régression mais aussi la variance des erreurs mesurées,  $V(\varepsilon_i) = \theta_{ii}^\varepsilon$ ,  $V(\delta_j) = \theta_{jj}^\delta$  ; la variance des erreurs de spécification,  $V(\zeta_i) = \psi_{ii}$  ; la variance des variables latentes exogènes,  $V(\xi) = \phi$  ; et certaines covariances d'erreurs de mesures,  $C(\varepsilon_i, \varepsilon_j) = \theta_{ij}^\varepsilon$ . Ces paramètres se retrouvent résumés dans la matrice  $\mathbf{P}$  :

$$\mathbf{P} = u^T u = \begin{pmatrix} \theta^\varepsilon & & & \\ & \theta^\delta & & \\ & & \psi & \\ & & & \phi \end{pmatrix}$$

Ce formalisme mathématique est spécifique à celui employé par Jöreskog et dans le logiciel LISREL (Jöreskog and Sörbom 1993) que nous utiliserons par la suite pour appliquer

différents modèles SEM. Il n'est cependant pas le seul à être utilisé (Bentler and Bonnet 1980; McArdle and McDonald 1984) mais ces différentes écritures suivent une même logique générale et amènent à un développement qui suit identiquement.

## II-2.2 Equation SEM

Comme nous l'avons précisé plus haut, la méthode par équations structurelles s'appuie sur une comparaison entre la structure de covariance observée sur les données et celle induite par le modèle général. La première se calculant directement à partir du jeu de données, la seconde définie mathématiquement à partir de l'expression des indicateurs via le modèle définit au chapitre II-2.1 c.

Soit  $m$  le nombre de variable dans le vecteur  $v$ , et soit  $n$  les premières entrées de  $v$  être les variables observées du modèle. Alors la matrice de taille  $m \times n$  :

$$J = \begin{pmatrix} I_n & 0 \\ 0 & 0 \end{pmatrix}$$

permet de sélectionner les variables observées dans le modèle.  $I_n$  est une matrice identité d'ordre  $n$  et les zéros sont des matrices d'ordres appropriés. Ainsi la matrice de covariance des variables observées induite par le modèle est donnée par l'équation suivante:

$$\Sigma = E(Jvv^T J^T) = J(I_m - A)P[(I_m - A)^{-1}]^T J^T$$

## II-2.3 Méthodes d'estimation

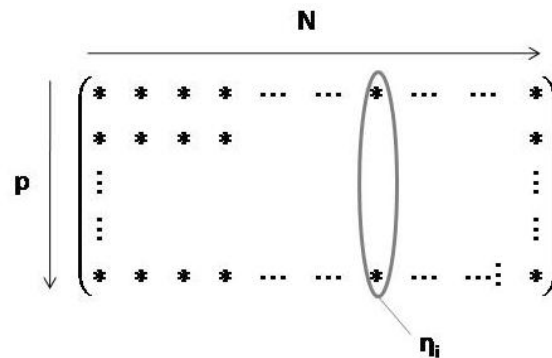
Il est commun dans la littérature de dénommer par  $S$  la matrice de covariance calculée directement à partir de l'échantillon de données. Le principe d'une modélisation SEM est d'estimer les coefficients inclus dans le modèle afin de minimiser l'écart entre  $\Sigma$  et  $S$ . Pour réaliser ceci, différentes fonctions appelées fonctions d'éloignements ont été développées afin de mesurer l'écart qui séparent les deux matrices. Nous allons aborder ici plus particulièrement la fonction d'éloignement que nous utiliserons par la suite (estimation par

maximum de vraisemblance), puis nous détaillerons sommairement les principales autres fonctions.

### II-2.3 a Estimation par maximum de vraisemblance.

La MLE (Maximum likelihood estimation) est de loin la méthode la plus employée. L'estimation réalisée par le MLE se base sur la maximisation de la probabilité (vraisemblance) que les covariances observées ( $S$ ) soient identiques à celles reflétées par l'estimation des coefficients ( $\Sigma$ ). L'estimation par la méthode MLE aboutira donc aux coefficients qui fournissent la plus grande chance de reproduire les données observées. La MLE s'appuie sur la minimisation d'une fonction appelée fonction du maximum de vraisemblance  $F$ . Nous développerons par la suite le raisonnement qui permet d'aboutir à la formulation de la fonction  $F$ .

Considérons  $p$  profils temporels de voxels (ou signaux IRMf) représentant les  $p$  régions activées d'un même sujet. Ces profils temporels sont constitués de  $N$  observations, les données se présentent alors sous forme d'une matrice  $\eta$  de taille  $p \times N$  :



On définit  $\eta_i$  un vecteur de variables aléatoires ( $p \times 1$ ) avec  $i$  allant de 1 à  $N$ . Les données sont considérées comme centrées et réduites :

$$\begin{cases} E(\eta_i) = 0 \quad \forall i \in [1, N] \\ E(\eta_i \eta_i^T) = \Sigma_i \end{cases}$$

On suppose que les variables sont indépendantes et normalement distribuées. La densité de probabilité conditionnelle des variables de l'échantillon suit donc une loi Gaussienne multivariée définie par la fonction suivante:

$$f(\eta_i) = p(\eta_i/A) = \frac{1}{(2\pi)^{\frac{p}{2}} |\Sigma|^{\frac{1}{2}}} \exp\left(-\frac{1}{2} \eta_i^T \Sigma^{-1} \eta_i\right)$$

$p(\eta_i/A)$  est la probabilité conditionnelle d'obtenir le jeu de données  $\eta_i$  sachant ou en ayant déterminé les coefficients de la matrice  $A$ . Le but est ici de déterminer la probabilité d'obtenir le  $i^{\text{ème}}$  jeu de données observé connaissant les paramètres qui composent la matrice  $A$ . En faisant l'hypothèse que les  $N$  observations sont indépendantes, la probabilité conditionnelle d'obtenir l'ensemble des données  $\eta$  est égale au produit de toutes les densités de probabilités  $f(\eta_i)$  :

$$f(\eta) = p(\eta/A) = \prod_{i=1}^N p(\eta_i/A) = \prod_{i=1}^N f(\eta_i)$$

En reportant cette propriété dans l'équation précédente, on en déduit que la probabilité d'obtenir l'ensemble des données  $\eta$  sachant  $A$  s'écrit :

$$p(\eta/A) = \frac{1}{(2\pi)^{\frac{pN}{2}} |\Sigma|^{\frac{N}{2}}} \exp\left[-\frac{1}{2} \sum_{i=1}^N (\eta_i^T \Sigma^{-1} \eta_i)\right]$$

Cette probabilité est également appelée vraisemblance de l'échantillon et se note  $L(\eta)$ . Par ailleurs nous avons montré plus haut que la matrice de covariance  $\Sigma$  est en relation directe avec la matrice des coefficients  $A$ . De ce fait la probabilité  $p(\eta/A)$  est aussi égale à la probabilité d'obtenir  $\eta$  connaissant la matrice de covariance  $\Sigma$  soit:

$$L(\eta/A) = p(\eta/A) = p(\eta/\Sigma)$$

L'idée principale d'un modèle est d'expliquer au mieux les observations faites. Nous cherchons donc à maximiser la probabilité d'obtenir le même jeu de données observées à

partir de notre modèle, représenté ici par matrice de covariance  $\Sigma$ . Autrement dit nous cherchons à trouver les valeurs des coefficients de  $A$  afin de minimiser la distance entre  $p(\eta/\Sigma)$  et la probabilité d'obtenir  $\eta$  sachant  $S$  (matrice de covariance calculée à partir des données):  $p(\eta/S)$ . Afin de quantifier la distance entre les deux matrices, on définit  $\lambda$  comme étant le rapport entre la probabilité d'obtenir  $\eta$  sachant  $\Sigma$  et la probabilité d'obtenir  $\eta$  sachant  $S$ :

$$\lambda = \frac{L(\eta/\Sigma)}{L(\eta/S)} = \frac{p(\eta/\Sigma)}{p(\eta/S)} = \frac{|S|^{\frac{N}{2}}}{|\Sigma|^{\frac{N}{2}}} \exp \left[ -\frac{1}{2} \sum_{i=1}^N (\eta_i^T \Sigma^{-1} \eta_i - \eta_i^T S^{-1} \eta_i) \right]$$

Minimiser la distance entre  $L(\eta/\Sigma)$  et  $L(\eta/S)$  revient à rendre le rapport  $\lambda$  le plus proche possible de un. Ceci revient également à minimiser la fonction  $F$  défini par la relation :

$$F = -\frac{2}{N} \ln(\lambda)$$

Nous pouvons remarquer que lorsque  $\lambda$  tend vers un,  $F$  prend des valeurs proches de 0. Les deux dernières équations nous permettent d'exprimer  $F$  en fonction des matrices de covariance  $\Sigma$  et  $S$  :

$$F = -\frac{2}{N} \ln \left\{ \frac{|S|^{\frac{N}{2}}}{|\Sigma|^{\frac{N}{2}}} \exp \left[ -\frac{1}{2} \sum_{i=1}^N (\eta_i^T \Sigma^{-1} \eta_i - \eta_i^T S^{-1} \eta_i) \right] \right\}$$

$$F = \ln|\Sigma| - \ln|S| + \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N \eta_i^T (\Sigma^{-1} - S^{-1}) \eta_i$$

On démontre<sup>1</sup> par ailleurs que :  $\sum_{i=1}^N \eta_i^T (\Sigma^{-1} - S^{-1}) \eta_i = \text{trace}[\eta \eta^T (\Sigma^{-1} - S^{-1})]$ ,  
d'où :

$$F = \ln|\Sigma| - \ln|S| + \frac{1}{N} \text{trace}[\eta \eta^T (\Sigma^{-1} - S^{-1})]$$

$$F = \ln|\Sigma| - \ln|S| + \text{trace}[S\Sigma^{-1} - SS^{-1}]$$

Et enfin :

$$F = \ln|\Sigma| - \ln|S| + \text{trace}[S\Sigma^{-1}] - \text{trace}[SS^{-1}]$$

Le principe de l'algorithme MLE est de trouver par itérations successives les valeurs des coefficients à estimer afin de minimiser la fonction  $F$ . Dans le cas d'un modèle théoriquement idéal, c'est-à-dire lorsque le modèle explique parfaitement les données observées, la matrice  $\Sigma$  est en tout point égal à la matrice  $S$ . Dans ce cas particulier, la partie droite de l'équation s'annule rendant la fonction  $F$  égale à zéro.

### II-2.3 b Autres fonctions d'éloignements.

Ils existent d'autres méthodes qui répondent souvent à des cas spécifiques de la SEM. Une rapide description des principales méthodes est présentée ci-dessous :

- **OLS (Ordinary least square) et GLS (Generalized least squares)** : La méthode des *moindres carrés généralisés* (GLS) est une adaptation de la méthode plus simple OLS qui minimise la somme des différences entre les covariances observées et prédites par le modèle. Elle se caractérise par la fonction d'écart :

$$F = \frac{1}{2} \text{trace}[(I - S^{-1}\Sigma)]$$

---

<sup>1</sup> La démonstration est présentée en Annexe II

Elle est sûrement la seconde méthode la plus utilisée après la MLE. Olsson et al. (Olsson, Henning et al. 2000) ont comparé la MLE et la GLS sous différentes conditions de modèle, incluant par exemple la non-normalité. Ils trouvent que la MLE fournit, sous des conditions de sous-spécifications, des estimations plus réalistes et moins biaisées que ne le fait la GLS. Cette méthode reste plus adaptée pour de grands échantillons ( $n > 2500$ ).

- **WLS (*Weighted least square*)** : Browne (Browne 1982; Browne 1984) a démontré que les fonctions d'écart existantes sont toutes, asymptotiquement, des cas spéciaux d'une fonction générique :

$$F = (s - \sigma)^T W^{-1} (s - \sigma)$$

Où  $W$  est la matrice de pondération et :

$$s^T = (s_{11}, s_{21}, s_{31}, \dots, s_{pp})$$

$$\sigma^T = (\sigma_{11}, \sigma_{21}, \sigma_{31}, \dots, \sigma_{pp})$$

Les vecteurs de cette fonction sont respectivement les listes des éléments uniques et non redondants de  $S$  et  $\Sigma$ . Cette fonction d'éloignement définit  $F$  comme une somme pondérée du carré des résidus, et donc comme une régression généralisée. Des études montrent que le WLS requiert de très grandes tailles d'échantillons ( $> 2000$ ) pour fournir des résultats stables (Muthén and Kaplan 1985; Muthén and Kaplan 1992). Il a cependant été suggéré de contourner le problème de la taille de l'échantillon en ayant recours aux méthodes de bootstrapping pour estimer la matrice de pondération (Yung and Bentler 1994).

D'autre part, dans leur même étude, Olsson et al. comparent la WLS avec la MLE et la GLS sous différentes conditions de modèle. Ils trouvent contrairement à d'autres études qui préconisent l'utilisation de la WLS dans des conditions de non-normalité, que cette dernière est inférieure dans l'estimation lorsque la taille de



l'échantillon est en dessous de 1000. De plus elle ne fournit jamais de meilleures estimations que la MLE et la GLS, même dans des conditions de non-normalité. Ils concluent que pour des modèles très spécifiés, la WLS tend à donner des estimations peu fiables et surestime le score du test. D'autres études empiriques suggèrent que la WLS mène à des scores statistiques similaires que ceux du MLE et ne génère donc pas de différences d'interprétation.

- **2SLS** (*Two stage least square*): est une méthode d'estimation qui adapte OLS à prendre en compte les corrélations d'erreurs et donc les modèles non récursifs. La MLE est préférée à cette méthode pour les mêmes raisons que l'OLS.

## II-2.4 Test du $\chi^2$

Nous avons vu plus haut que la fonction de maximum de vraisemblance est un outil mathématique nous permettant de quantifier la distance entre la matrice de covariance observée  $S$  et celle induite par le modèle  $\Sigma$ . Il nous manque à ce stade un critère de décision qui nous permettra d'affirmer si le modèle testé est pertinent ou non. Le test statistique du  $\chi^2$  est un moyen couramment employé dans la SEM pour remplir ce rôle.

### II-2.4 a Rappel sur la distribution $\chi^2$

Nous rappelons que la distribution  $\chi^2$  est une distribution asymétrique qui prend seulement des valeurs positives. Elle est le résultat d'une somme de carrés de variables normales, standardisées et indépendantes. Ce type de distribution possède une moyenne égale au nombre degré de liberté  $df$  et converge vers une loi normale quand le nombre d'observation  $N$  augmente. La distribution  $\chi^2$  possède la formulation mathématique suivante :

$$f(x) = \begin{cases} \frac{1}{2^{\frac{df}{2}} \Gamma\left(\frac{df}{2}\right)} x^{\frac{df}{2}-1} e^{-\frac{x}{2}} & \text{si } x > 0 \\ 0 & \text{sinon} \end{cases}$$

Où  $\Gamma$  est la fonction mathématique Gamma définie par :  $\Gamma(x) = \int_0^{\infty} t^{x-1} e^{-t} dt$  et  $df$  le degré de liberté.

### II-2.4 b Degré de liberté

Le degré de liberté est une notion nous permettant de définir l'identification du modèle que nous souhaitons tester. D'une manière générale, un système d'équations caractérisant un certain modèle peut être :

- *Sous-identifié* si le nombre d'équations est inférieur au nombre d'inconnus.
- *Identifié justement* si le nombre d'équations est égal au nombre d'inconnus.
- *Sur-identifié* si le nombre d'équations est supérieur au nombre d'inconnus.

Dans le cas d'un modèle sous identifié, la résolution du système est impossible car il n'y a pas assez d'éléments permettant l'identification complète des solutions. Dans un modèle SEM cela reviendrait par exemple à vouloir estimer trop de connexions (coefficients  $\beta$ ) par rapport aux nombres de variables observées. Si nous incluons  $p$  variables observées dans le modèle, nous aurons *de facto* une matrice de covariance  $S$  de taille  $p \times p$ . Le nombre de covariances observées correspond alors au nombre de comparaisons à effectuer avec la matrice  $\Sigma$  (implicitement le nombre d'équations). Le degré de liberté est défini comme la différence entre le nombre de comparaisons et le nombre d'estimations réalisées ( $q$ ):

$$df = \frac{1}{2}p(p + 1) - q$$

Les matrices de covariance sont symétriques, nous n'avons donc en incluant la diagonale, que  $\frac{1}{2}p(p + 1)$  comparaisons à effectuer. Dans le cas où nous effectuons une étape de standardisation des données, nous obtenons alors des corrélations dans la matrice  $S$ . Dans ce cas nous pouvons remarquer que les éléments de la diagonale (égaux à un) ne participent plus aux comparaisons réduisant ainsi le degré de liberté d'une valeur égale à  $p$ .

### II-2.4 c Test statistique du $\chi^2$ et SEM

Nous avons vu que la fonction  $F$  nous permet de mesurer la distance séparant les matrices de covariances  $S$  et  $\Sigma$ . Notre but est ici de déterminer via un test statistique, si cette distance est significativement petite pour accepter le modèle. Si nous considérons  $\hat{\sigma}$  comme

les valeurs de  $\sigma$  qui minimisent la fonction  $F[S, \Sigma(\hat{\sigma})]$ , nous savons que le paramètre  $c$  définit par la relation:

$$c = (N - 1) \times F[S, \Sigma(\hat{\sigma})]$$

$N$  : étant la taille de l'échantillon

suit une distribution de  $\chi^2$  avec  $df$  degré de liberté. Nous avons alors à réaliser un test de  $\chi^2$  afin de tester l'hypothèse nulle. Dans le modèle SEM, l'hypothèse nulle ( $H_0$ ) traduit le fait que la matrice de covariance de la population est égale à la matrice de covariance prédite par le modèle. Comme tous tests statistiques, un seuil de signification ou un risque de première erreur  $\alpha$  est fixé. On observe typiquement dans la littérature des valeurs égales à cinq pourcent ( $\alpha=5\%$ ). Ceci veut dire que l'on accepte de rejeter dans cinq cas sur cent, par erreur, l'hypothèse nulle alors qu'elle est vraie. Un modèle sera considéré comme acceptable lorsque  $\Sigma$  n'est pas significativement différent de  $S$ , autrement dit :

- si le paramètre  $c$  calculé est supérieur à  $\alpha$ , alors la différence entre les deux matrices testées est assez significative pour ne pas pouvoir être due à des fluctuations aléatoires d'échantillonnage. Dans ce cas, l'hypothèse nulle  $H_0$  est rejetée, avec un risque de 5% et nous cherchons un meilleur modèle.
- Si  $c$  est inférieur à  $\alpha$ , alors l'hypothèse nulle est acceptée, et on suppose que le modèle est bon. Dans le cas où  $c$  est nul, le modèle est supposé comme « parfait ».

#### II-2.4 d Limites du test

Ce test est le premier critère d'évaluation utilisé, cependant il montre certaines limites qu'il est important de considérer dans une étude SEM :

Le premier facteur d'influence est sans nul doute la taille de l'échantillon ( $N$ ). Nous pouvons en effet remarquer que lorsque  $N$  augmente, le paramètre  $c$  augmentera aussi et indépendamment de la différence entre les matrices  $\Sigma$  et  $S$ . Ce phénomène implique qu'avec des échantillons de grande taille, on rejettera presque toujours le modèle (même s'il est bon). Inversement avec une petite taille d'échantillon on acceptera presque toujours le modèle (même si le modèle ajuste mal les données).

La taille du modèle est également un facteur d'influence, il est défini par le nombre de variables. Les modèles avec plus de variables et donc plus compliqués ont tendance à augmenter le paramètre  $c$ .

## II-2.5 Indices d'ajustements

Face aux limites connues du test  $\chi^2$ , beaucoup d'auteurs ont développé d'autres indices d'ajustement, souvent fonctions de  $F$  et du degré de liberté  $df$ . Certains auteurs comme Tanaka (Tanaka 1993) ou Maruyama (Maruyama 1998) distinguent plusieurs types d'indices: les indices d'ajustement absolus, les indices d'ajustement relatifs, les indices d'ajustement 'économiques', et ceux basés sur le paramètre de non-centralité. Nous proposons ici d'établir une liste non exhaustive des indices les plus utilisés.

### IV-1.1 a Indices d'ajustement absolus

Ils dérivent simplement de l'ajustement de la matrice  $\Sigma$  impliquée par le modèle et de la fonction  $F$ . Le Chi carré ( $\chi^2$ ) est le premier index d'ajustement absolu pour les modèles structuraux car il est directement dérivé de la fonction du maximum de vraisemblance  $F$ . Les autres indices absolus importants sont listés ci-dessous :

#### GFI (Goodness of fit index)

Le GFI a été développé par Jöreskog et Sörbom (Jöreskog and Sörbom 1989). Il mesure de combien le meilleur modèle ajuste les données en comparaison à un modèle nul (sans aucun lien,  $\Sigma=0$ ). Ce critère est défini par :

$$GFI = 1 - \frac{tr\left((\Sigma^{-1}(S - \Sigma))^2\right)}{tr((\Sigma^{-1}S)^2)}$$

Cet index est standardisé, c'est-à-dire que nous obtenons des valeurs proches de 0 lorsque le modèle explique mal les données et des valeurs proches de 1 lorsque le modèle est satisfaisant. Il est commun de considérer le modèle acceptable lorsque le score  $GFI > 0,9$ .

$\chi^2$  de Bentler-Satorra:

Il s'agit d'un ajustement du  $\chi^2$  pénalisant le score obtenu par le coefficient d'aplatissement des données. C'est donc un  $\chi^2$  ajusté qui tente de corriger le biais introduit lorsque les données sont loin de suivre une distribution normale.

Racine carré de la moyenne des résidus (Root Mean Square Residual ; RMR)

Le RMR est la moyenne des résidus au carré :

$$RMR = \sqrt{\frac{2}{n(n+1)} \sum_i^n \sum_j^i (s_{ij} - \sigma_{ij})^2}$$

Lorsque les matrices sont standardisées (corrélation), on parle de SRMR (standardized RMR).

Le rapport de parcimonie

Il s'agit du ratio du degré de liberté du modèle testé sur le degré de liberté du modèle indépendant (ou modèle nul) :

$$P_{ratio} = \frac{df}{df_0}$$

Le modèle indépendant n'ayant aucun paramètre à estimer ( $df_0 = \frac{1}{2}p(p+1)$ ), le  $P_{ratio}$  peut également s'écrire:

$$P_{ratio} = \frac{2 \times df}{p(p+1)}$$

Le  $P_{ratio}$  n'est pas un indice d'ajustement en lui-même, mais est utilisé dans d'autres indices tel que le PNFI ou le PCFI qui favorisent les modèles les plus parcimonieux (modèles avec peu de paramètres à estimer).

AGFI (Adjusted Goodness of Fit Index)

L'AGFI possède les mêmes caractéristiques que le GFI et a été développé par les mêmes personnes. L'apport de cet index vis à vis du GFI, est de prendre en compte le degré de liberté du modèle, il est défini par la relation suivante:

$$AGFI = 1 - \frac{p(p+1)}{2df}(1 - GFI)$$

CN de Hoetler (N critique)

Cet indice (Hoelter 1983) indique la taille critique de l'échantillon que l'on devrait avoir pour que le  $\chi^2$  obtenu soit significatif avec un risque de premier ordre égal à  $\alpha$ . On le calcule grâce à la formulation suivante :

$$CN = \frac{\chi_{1-\alpha}^2}{F}$$

Akaike Information Criterion (AIC) (Akaike 1974; Akaike 1987)

Cette mesure n'est pas standardisée (comme le GFI) et n'est pas interprétable pour un seul modèle. Elle pondère la valeur du  $\chi^2$  par le nombre de liens structuraux compris dans le modèle. Ainsi pour deux modèles estimés à partir d'un même ensemble de données, celui qui fournira le plus petit AIC sera considéré comme le meilleur modèle des deux. Ce critère est défini par la relation suivante:

$$AIC = \chi^2 + 2q$$

où  $q$  est le nombre de coefficients  $\beta$  estimés dans le modèle.

Consistent Akaike's Information Criterion (CAIC)

Il s'agit d'un index proposé comme une extension au AIC (Bozdogan 1987). Il permet de prendre en compte la taille de l'échantillon et tout comme l'AIC de sélectionner le

meilleur modèle parmi d'autres modèles alternatifs. Ainsi le modèle qui fournit la plus petite valeur de CAIC est considéré comme le meilleur modèle.

$$CAIC = \chi^2 + (1 + \ln N) \times q$$

Où  $N$  est la taille de l'échantillon.

### ECVI (Expected Cross Validation index)

ECVI (Browne and Cudeck 1993) se calcule suivant la méthode d'estimation employée:

- Pour une fonction calculée à partir des méthodes GLS et WLS :

$$ECVI = F + \frac{2q}{N - 1}$$

(Dans ce cas l'indice est linéairement relié à l'AIC).

- Pour une fonction issue de la méthode MLE :

$$ECVI = F_{MLE} + \frac{2q}{N - p - 2}$$

Cet indice est employé pour comparer des modèles alternatifs utilisant seulement un échantillon de données. Le modèle alternatif enregistrant la plus petite valeur ECVI devrait être le plus stable dans la population. Cet indice pénalise le modèle présentant le plus de paramètres libres.

### II-2.5 a Indices d'ajustement relatifs

Les indices d'ajustement relatifs comparent le  $\chi^2$  du modèle testé à celui du modèle dit nul ou indépendant. Le modèle nul est le plus restrictif des modèles qui puisse être ajusté. Il suppose que toutes les variables observées sont décorréélées, autrement dit qu'il n'existe aucune relation entre les variables latentes et entre les variables observées et latentes. De ce fait le modèle indépendant ne contient uniquement que l'estimation des variances des variables observées. De plus il devrait fournir théoriquement le plus grand  $\chi^2$  car il est le

modèle le plus pauvre. La plupart de ces indices sont calculés en utilisant les ratios des degrés de liberté et des  $\chi^2$  issus du modèle testé et du modèle nul. Tous ces indices possèdent des valeurs comprises approximativement entre zéro et un.

Index d'ajustement normé (NFI ou  $\Delta$ ) (Bentler and Bonnet 1980)

Il s'agit d'un indice standardisé qui se calcule de la manière suivante :

$$\Delta = \frac{F_0 - F}{F_0}$$

Une valeur proche de un garantit un bon modèle, alors qu'un score proche de zéro définit un modèle semblable au modèle nul.

Indice d'ajustement incrémental de Bollen (IFI, aussi appelé  $\Delta_2$ )

Proposé par Bollen (Bollen 1989a) cet indice se calcule à partir de la relation suivante :

$$\Delta_2 = \frac{\chi_0^2 - \chi^2}{\chi^2 - df_0}$$

Avec  $df_0$  degré de liberté du modèle nul. C'est une modification du  $\Delta$  de Bentler et Bonett qui utilise le degré de liberté pour diminuer la dépendance à N (Bollen 1989b).

Index d'ajustement de Tucker-Lewis (NNFI pour 'Non normed Fit Index')

Le NNFI (Tucker and Lewis 1973) permet d'estimer l'amélioration relative par degré de liberté du modèle testé par rapport au modèle nul :

$$NNFI = \frac{\frac{\chi_0^2}{df_0} - \frac{\chi^2}{df}}{\frac{\chi_0^2}{df_0} - 1}$$

Plus le score obtenu est proche de un, meilleur le modèle est. Le modèle est accepté



lorsque le NNFI > 0.95 (Hu and Bentler 1998; Hu and Bentler 1999). Cependant certains auteurs jugent cette limite trop restrictive (Marsh, Hau et al. 2004).

### Indices d'ajustement basés sur la parcimonie

Ces indices sont des ajustements des indices définis plus haut. Ils pénalisent les modèles les moins 'économiques' et favorisent les modèles les plus simples. Théoriquement plus le modèle contient de liens, plus l'ajustement du modèle aux données sera aisée, fournissant ainsi un petit  $F$ . Cependant ceci se fait au détriment de la complexité du modèle qui va croissant, pouvant par la suite rendre plus délicat son interprétation.

### PGFI (Parsimonious Goodness of Fit Index) (Mulaik, James et al. 1989)

Le PGFI est fonction du GFI de Jöreskog & Sörbom et rapport de parcimonie du modèle ( $P_{ratio}$ ):

$$PGFI = P_{ratio} \times GFI = \frac{2 \times df}{p(p+1)} GFI$$

De la même manière que le GFI, un PGFI proche de zéro signe un mauvais modèle. Cependant on peut également remarquer que plus le modèle comporte de variables observées ( $p$ ) et des liens à estimer ( $df$ ), plus le score sera petit. Contrairement au GFI, le PGFI n'est pas normé et peut donc prendre des valeurs supérieures à un.

### PNFI (Parsimonious Normed Fit Index)

Le PNFI est une modification du NFI de Bentler prenant aussi en compte  $P_{ratio}$ :

$$PNFI = P_{ratio} \times \left(1 - \frac{F}{F_0}\right) = P_{ratio} \times NFI$$

### II-2.5 b Indices d'ajustement basés sur la non centralité

L'ajustement parfait des données ( $\chi^2 = 0$ ) reste très peu probable même dans la population car certaines variables sont inévitablement laissées hors du modèle et la variance des variables estimées n'est pas expliquée totalement. L'idée est ici non pas de tester le

modèle par rapport à la valeur zéro mais contre une valeur ajustée. Ceci revient à considérer que la variable testée suit une distribution du  $\chi^2$  non-centrée et dont la moyenne est différente de zéro. La non-centralité se base ici sur le degré de liberté ( $df$ ) du modèle testé. Par exemple, un modèle possédant deux degré de liberté pourrait être considéré comme parfait si le  $\chi^2$  obtenu est au moins égal à deux (plutôt que zéro sous l'hypothèse de centralité). Le paramètre de non-centralité se définit donc en fonction du  $\chi^2$  et du degré de liberté du modèle testé :

$$\lambda = \max(\chi^2 - df, 0)$$

Nous pouvons également définir la densité de probabilité d'une distribution  $\chi^2$  non centrale en fonction de degré de liberté ( $df$ ) et du paramètre de non centralité ( $\lambda$ ):

$$f_{nc}(x|\lambda, df) = \sum_{i=1}^{\infty} \frac{e^{-\frac{\lambda}{2}} \left(\frac{\lambda}{2}\right)^i}{i!} f(x, df + 2i)$$

Il est souvent commun de retrouver des informations sur les intervalles de confiance des indices d'ajustement basés sur la non-centralité. Ces derniers sont calculés à partir de l'intervalle de confiance (5%-95%) de  $\lambda$ . Cet intervalle est défini par deux bornes  $\lambda_{\min}$  et  $\lambda_{\max}$  ( $[\lambda_{\min}, \lambda_{\max}]$ ) qui sont les solutions de :

$$\begin{cases} f_{nc}(\chi^2 | \lambda_{\min}, df) = 0.95 \\ f_{nc}(\chi^2 | \lambda_{\max}, df) = 0.05 \end{cases}$$

### Fonction de l'écart à la population

L'utilisation du  $\chi^2$  comme statistique centrale repose sur le l'hypothèse que le modèle reste parfaitement valable dans la population. Cette hypothèse ne peut pas être raisonnable dans la plupart des recherches empiriques. Une conséquence de cette hypothèse est que les modèles qui restent approximativement satisfaisants dans la population seront réfutés dans de grands échantillons. Browne et Cudeck ont proposé (Browne and Cudeck 1993) des indices d'ajustement qui prennent particulièrement compte de l'erreur d'approximation dans la population et de la précision d'ajustement elle-même. Ils définissent ainsi une estimation de la fonction d'écart à la population  $F_{pop}$  :

$$F_{pop} = \max\left(\frac{\lambda}{N-1}, 0\right)$$

Ce qui peut s'écrire encore par:

$$F_{pop} = \max\left(F - \frac{df}{N-1}, 0\right)$$

L'intervalle de confiance de la fonction d'écart à la population se définit alors par:

$$\left[\frac{\lambda_{min}}{N-1}, \frac{\lambda_{max}}{N-1}\right]$$

### RMSEA (Root Mean Square Error of Approximation)

Le RMSEA (Steiger and Lind 1980), également appelé RMS, est la mesure de la racine carrée de la fonction d'écart à la population par degré de liberté :

$$RMSEA = \sqrt{\frac{F_{pop}}{df}}$$

ou encore :

$$RMSEA = \sqrt{\max\left(\frac{\chi^2 - df}{(N-1)df}, 0\right)}$$

Si le modèle est satisfaisant, le RMSEA sera faible. Par convention on juge qu'un modèle est bon si son RMSEA est plus petit ou égal à 0.05. On le considère comme acceptable lorsque le RMSEA est inférieur ou égal à 0.08. Hu & Bentler (Hu and Bentler 1999) ont suggéré de 0.06 pour considérer le modèle comme acceptable.

On peut également pour cet index calculer un intervalle de confiance:

$$\left[\sqrt{\frac{\lambda_{min}}{(N-1)df}}, \sqrt{\frac{\lambda_{max}}{(N-1)df}}\right].$$

Idéalement la borne inférieure de l'intervalle est très proche de zéro et la borne supérieure n'est pas très grande.

### II-2.5 c Ratio critique et significativité des liens structuraux

Tous les indices d'ajustement que nous venons de voir quantifient la congruence du modèle en général. Le ratio critique (RC) nous donne quand à lui une information sur la significativité de chaque lien constituant le modèle. Si ce dernier est supérieur à 1.96 pour un

coefficient structural donné alors la connexion est considérée significative pour un risque  $\alpha=5\%$ .

## **II-3 SEM ET NEUROSCIENCES**

Dans la littérature liée à l'étude du fonctionnement cérébral, le modèle SEM général présente certaines simplifications et considérations spécifiques. Nous verrons dans cette partie comment la modélisation par équations structurelles a été techniquement adaptée à l'étude de la connectivité effective.

### **II-3.1 Imagerie cérébrale et variables observées**

L'imagerie cérébrale fonctionnelle permet de mettre en lumière l'activité de régions cérébrales sollicitées par l'exécution d'une tâche. Comme le montre également ce manuscrit dans la section « connectivité fonctionnelle » elle permet aussi d'étudier des régions « actives » lorsqu'aucune tâche n'est pas accomplie. Il est possible de répartir les principales méthodes d'imageries fonctionnelles en deux classes : celles qui s'appuient sur le métabolisme et l'hémodynamique (TEP et IRMf) et celles qui s'appuient sur les phénomènes électro-magnétique (EEG et MEG) (Horwitz, Friston et al. 2000).

Nous nous intéresserons ici exclusivement à l'IRM fonctionnelle, modalité d'étude de ce travail. L'IRMf repose sur le principe qu'un accroissement de l'activité neuronale entraîne un changement à la fois dans le débit sanguin cérébral et dans l'oxydation du métabolisme (Roy and Sherrington 1890). Lorsque l'activité des neurones augmente, ceux-ci consomment davantage d'oxygène du fait de la glycolyse. Pour compenser cette surconsommation d'oxygène, un mécanisme de régulation du débit sanguin permet une augmentation locale du débit. C'est ce que l'on appelle la réponse hémodynamique. Or cette augmentation intervient après un délai de quelques secondes si bien qu'on observe d'abord une légère diminution de la quantité d'oxygène (car les neurones, n'ayant pas de réserves énergétiques, consomment l'oxygène disponible localement) puis une forte augmentation (car l'apport de sang oxygéné est bien supérieur à la consommation des neurones actifs). L'imageur par résonance magnétique mesure alors le signal reflétant les variations de la quantité d'oxygène (signal

BOLD). Au vu de ce qui précède, il est donc important de noter que l'imagerie fonctionnelle ne fournit qu'un reflet de l'activité cérébrale et en aucun cas une mesure directe de celle-ci. Il semble alors naturel, d'après les caractéristiques de la SEM, de considérer l'activité neuronale d'une région cérébrale comme une variable latente, et les données fournies par l'imagerie fonctionnelle comme des variables observées. Cependant il ne s'agit uniquement que d'une considération théorique puisque comme nous allons le voir dans les simplifications (chapitre suivant), ces deux notions (variables latentes et observées) sont confondues.

### II-3.2 Simplification du modèle général SEM

La modélisation par équations structurelles se trouve simplifiée par rapport au cas général qui offre une grande diversité autant dans la nature des variables modélisées que dans les choix de modélisation. Cette démarche de simplification est liée à un souci de clarté vis-à-vis de la complexité du mécanisme étudié (ici le cerveau) et dans un registre plus pratique : à l'économie du degré de liberté du modèle accordant ainsi plus de flexibilité à l'utilisateur pour définir les liens structuraux entre les régions cérébrales.

Comme nous l'avons vu plutôt, l'activité neuronale des régions est considérée comme des variables latentes ( $\xi$  ou  $\eta$ ) et les données issues de l'imagerie cérébrale (TEP, IRMf) comme des variables observées ( $x$  ou  $y$ ). La première simplification est de considérer que chaque variable latente est représentée par un seul indicateur. La seconde est de supposer que ces indicateurs rendent parfaitement compte de l'activité neuronale. Autrement dit nous supposons que les variables latentes sont strictement égales aux variables observées. D'un point de vue mathématique, ceci se traduit par:

$$\begin{cases} \lambda = I_p \\ \varepsilon = 0 \end{cases}$$

Avec  $I_p$  matrice identité de taille  $p \times p$ . D'un point de vue graphique on obtient:

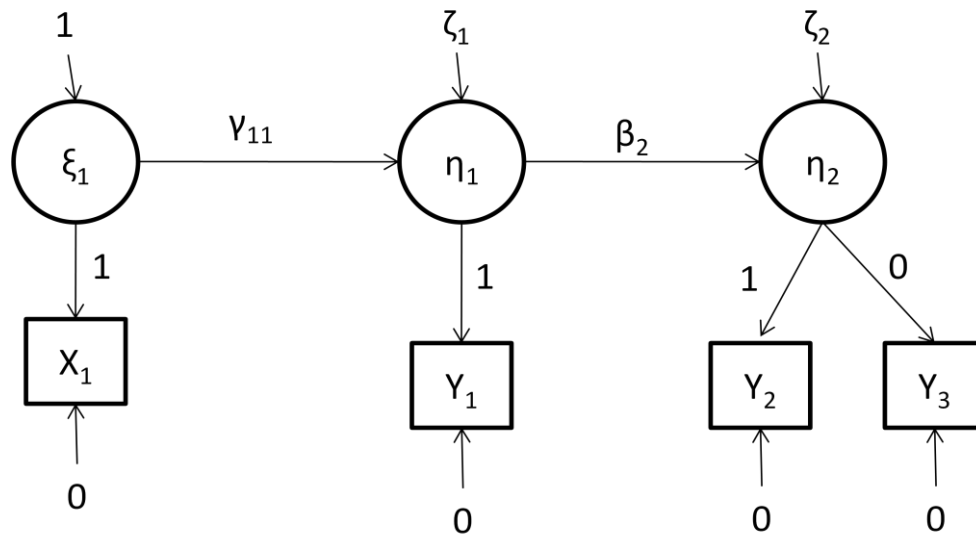


Figure 34: Représentation graphique d'un modèle illustrant les simplifications liées aux neurosciences. Les erreurs de mesures sont négligées, il n'y a qu'un seul indicateur par variable latente. Les coefficients  $\lambda$  sont égaux à un rendant les variables latentes é

Pour alléger l'illustration, les auteurs n'affichent pas les indicateurs, ni les erreurs résiduelles ( $\zeta$ ), ce qui donne des représentations du type de celle extraite de l'étude de Bullmore (Bullmore, Horwitz et al. 2000) :

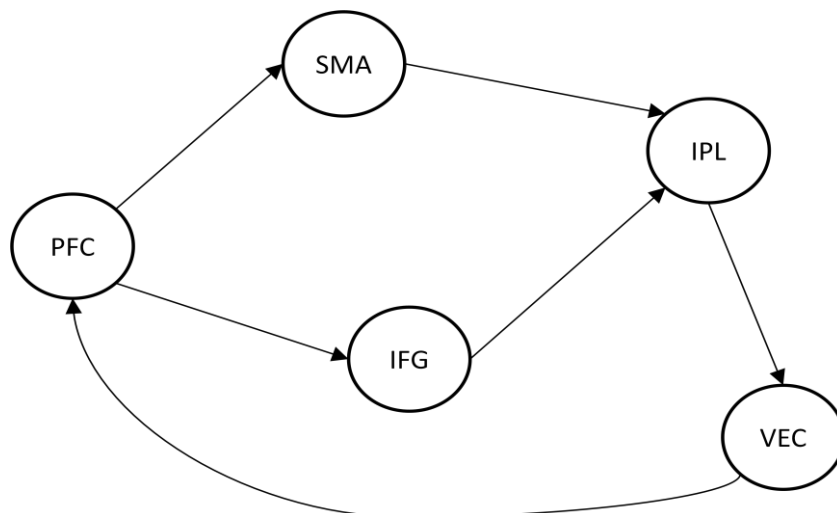


Figure 35: Représentation graphique simplifiée d'un des deux modèles de Bullmore. Les erreurs résiduelles et les indicateurs ne sont plus représentés. PFC: Cortex préfrontal ; SMA : Aire motrice supplémentaire ; IFG : Gyrus frontal inférieur ; IPL :Lobule parietal inférieur ; VEC : Cortex ventral extrastré.

Nous utiliserons désormais ce type de représentation dans la suite du manuscrit. Ces simplifications reposent sur des considérations fortes : le bruit de mesure serait négligé et l'activité d'une région cérébrale assimilée au signal IRMf mesuré. Cependant le bruit de mesure, générant une part de variance dans les signaux devrait être théoriquement intégré dans le bruit résiduel. Ainsi la variance résiduelle modélisée dans la SEM prend en compte la part de variance relative à l'influence des régions cérébrales non considérées dans le modèle ainsi que celle liée aux incertitudes de mesures.

Ces simplifications transfèrent artificiellement les relations structurales au niveau des indicateurs, offrant l'illusion d'un modèle uniquement composé de variables observées. Dans ce cadre plus empirique, on parle alors d'analyse acheminatoire qui peut être vu comme un cas particulier de la modélisation par équations structurelles. C'est la raison pour laquelle on retrouve dans la littérature ces deux termes comme synonymes (Buchel, Coull et al. 1999; Bullmore, Horwitz et al. 2000; Schlosser, Wagner et al. 2006).

### II-3.3 Standardisation des données

La littérature neuroscientifique de la SEM montre une application généralisée de la standardisation des données. Ceci entraîne une analyse de la matrice de corrélation des données plutôt qu'une matrice de covariance. Comme nous l'avons vu plus haut le fait de ne plus estimer les variances (éléments diagonaux de la matrice de covariance) offre à l'expérimentateur autant de degrés de liberté que de régions impliquées dans le modèle, ce qui donne ainsi plus de flexibilité pour définir le modèle structural. Cette standardisation des données entraîne également des conséquences sur la valeur des coefficients structuraux et des variances résiduelles.

Dans la logique de la modélisation par équation structurelle, l'activité d'une aire cérébrale dépend de l'influence exercée par deux types de régions : celles incluses dans le modèle et celles qui sont en dehors. L'influence des premières est représentée à l'aide des coefficients structuraux ( $\beta$  et  $\gamma$ ), celle des régions externes se manifeste à travers l'erreur résiduelle ( $\zeta$ ). Ceci se résume, pour une région  $i$ , par l'équation suivante qui découle de la forme matricielle vu au chapitre II-2.1 c :

$$\eta_i = \sum_j \gamma_{ij} \xi_j + \sum_k \beta_{ik} \eta_k + \zeta_i$$

Nous rappelons ici que  $\xi_j$  et  $\eta_k$  représentent respectivement les variables latentes exogènes et endogènes.  $\zeta_i$  est l'erreur résiduelle attribuée à la région  $\eta_i$ .

En terme de variance, nous pouvons expliquer la variance totale observée pour la région  $i$  d'une part, par la somme pondérée des variances des variables latentes et d'autre part par la variance de l'erreur résiduelle :

$$V(\eta_i) = \sum_j \gamma_{ij} V(\xi_j) + \sum_k \beta_{ik} V(\eta_k) + \psi_i$$

Où  $\psi_i = V(\zeta_i)$ . Lorsque les variables sont standardisées (i.e. analyse d'une matrice de corrélation), la variance des régions devient égale à un. Ceci entraîne de manière générale une normalisation des coefficients et grandeurs liés à la SEM notamment des coefficients structuraux et des variances résiduelles. En reprenant l'équation précédente, les considérations de standardisations des données entraînent :

$$V(\eta_i) = 1 = \sum_j \gamma_{ij} + \sum_k \beta_{ik} + \psi_i$$

Cette équation montre que dans le cas de données standardisées et pour une région  $i$ , la somme de tous les coefficients structuraux qui spécifient les liens aboutissant à la région  $i$  plus la variance résiduelle est égale à un.

### II-3.4 Connaissance du modèle anatomique requise

Nous aurions pu aborder ce sujet dans le cadre théorique général de la SEM. Cependant il revêt une importance significative dans le domaine des neurosciences et c'est pourquoi nous avons choisi d'en discuter ici. La SEM est une approche confirmatoire : le modèle est défini sur des connaissances à priori puis confronté aux données observées. Si les indices d'ajustement sont suffisamment satisfaisants, le modèle est alors validé sur l'échantillon étudié, dans le cas contraire le modèle est rejeté.

La particularité des données en neurosciences est que dans la plupart des cas, nous n'avons pas les connaissances suffisantes et nécessaires pour définir le modèle SEM. En principe, les régions intégrées dans le modèle SEM sont sélectionnées à partir d'études



d'activation préliminaires, mais peu d'informations existent dans la littérature pour définir le modèle structural (connexions et sens). Ceci est un handicap majeur de la méthode et reste difficilement contournable. Cependant certaines études méthodologiques ont tenté d'apporter une solution en adoptant une approche exploratoire dans laquelle soit les données observées sont utilisées afin de façonner le modèle ('data driven') (Bullmore, Horwitz et al. 2000) soit un ensemble de modèles candidats est généré et testé afin de déterminer le meilleur modèle possible (Zhuang, LaConte et al. 2005).

Bullmore et al. ont par exemple construit leur modèle en ajoutant de manière itérative un lien au modèle. Le point de départ est le modèle nul c'est-à-dire sans aucune connexion entre les régions. Ensuite ils déterminent grâce aux Multiplicateurs de Lagrange<sup>1</sup> le lien qui apportera la plus grande diminution de la fonction d'écart  $F$ . Le lien est fixé ( $q=1$ ) puis les multiplicateur reestimés. Cette étape se réitère en incrémentant à chaque fois une connexion au modèle jusqu'à ce que celui-ci affiche des indices d'ajustement satisfaisant ( $\chi^2$ , AIC, NNFI).

De leur côté, Zhuang et al. ont généré puis testé 16 384 modèles à partir de 6 régions cérébrales et 14 connexions anatomiques possibles. Pour déterminer la validité du modèle candidat, ils se sont appuyés sur divers indices d'ajustement et sur la significativité des liens (ratio critique). Zhuang s'assure également que de probables mauvais candidats ne soient pas validés par la méthode. Cette dernière est d'après Zhuang et al. plus robuste lorsque le nombre de sujets est suffisant.

L'application d'une approche exploratoire reste cependant isolée dans la littérature neuroscientifique. Ceci peut être en parti du au fait que cette approche est critiquable par une majorité de personnes s'appuyant sur des arguments issus de la théorie des graphes. Le problème vient du fait que la SEM n'apporte pas une solution unique dans une approche exploratoire. Il existe des équivalences mathématiques pour des modèles graphiquement différents : deux modèles différents peuvent induire des matrices de corrélation  $\Sigma$  semblables. Il apparaît alors discutable de définir un modèle à l'aide d'une approche exploratoire alors qu'il n'existe pas de garanties que ce modèle soit la solution d'un point de vu anatomo-fonctionnel (alors qu'elle est mathématiquement parlant). Un modèle peut apparaître

---

<sup>1</sup> Peut être vu comme une dérivée partielle de premier et second ordre de la fonction d'écart  $F$ . A chaque étape le plus grand multiplicateur de Lagrange identifie la connexion pour laquelle la pente locale de la fonction d'écart est la plus abrupte.

mathématiquement valide sans pour autant décrire un réseau cérébral plausible. Dans ce cas là comment être sûr que le modèle retenu comme étant le meilleur rend t-il compte du fonctionnement cérébral observé ?

De plus un autre problème peut être inhérent à la méthodologie des Multiplicateur de Lagrange. Le fait de sélectionner localement le lien à rajouter à partir d'une mesure globale (qu'est le multiplicateur de Lagrange) peut mener à un choix erroné. A la fin du processus, nous obtenons un modèle jugé significatif pour l'ensemble des connexions qui le constitue. Or à chaque étape on juge la nécessité de rajouter l'une de ces connexions à partir d'un indice (multiplicateur de Lagrange) basé sur le modèle actuel et non le modèle définitif. Ainsi l'influence des liens qui ne sont pas encore ajoutés lors de l'étape  $n$  n'est pas prise en compte dans le choix du lien à rajouter. Autrement dit l'importance d'une connexion mesurée lors de l'étape  $n$  peut être totalement injustifiée à l'étape  $n+i$  car d'autres connexions ont été ajoutées depuis. Cette méthode s'appuie sur l'hypothèse sous-jacente que l'amélioration apportée aux indices globaux est indépendante d'une connexion à l'autre et néglige de ce fait l'interaction des connexions entre elles.

Ces deux dernières méthodes, bien qu'elles puissent aboutir à la définition d'un modèle empiriquement valable, possèdent des lacunes théoriques majeures n'incitant pas à leur utilisation systématique.

### II-3.5 Représentativité des régions cérébrales

Comme nous l'avons vu dans le chapitre II-2.3, la modélisation par équations structurelles se base sur une analyse de la matrice de covariance (ou de corrélation pour des données standardisées) des variables. Nous avons également souligné que ces variables correspondent dans le domaine de la neuroimagerie fonctionnelle aux signaux d'activation recueillis par l'imageur. Dans ce chapitre nous allons voir quelles sont les différentes méthodes utilisées dans la littérature qui permettent d'associer un signal choisi à l'activité d'une aire.

Avant d'aborder la question de représentativité, il est important de rappeler brièvement comment les aires sont identifiées et localisées. Toutes les analyses de connectivité effective prennent racines sur une étude d'activation au préalable. Cette dernière constitue une analyse des images issues généralement de plusieurs sujets et plongées dans un cadre stéréotaxique

commun (comme par exemple l'atlas de Talairach). Le but est alors de comparer statistiquement l'état d'activation du cortex entre différentes conditions (repos, tâche n°1, tâche n°2, etc..). Des outils méthodologiques (comme le logiciel SPM) permettent alors d'identifier et de localiser à l'aide de coordonnées les régions cérébrales qui montrent des degrés d'activation significativement différents. Les régions significativement plus activées sont constituées de plusieurs voxels (formant une région appelée cluster), possédant chacun un signal IRMf. Il est alors du choix de l'utilisateur de sélectionner le signal, qui représentera au mieux la région cérébrale, parmi trois approches :

- **Pic d'activation:** Certaines études utilisent comme signal représentatif celui du voxel le plus significativement activé de la région. Ce dernier est repéré lors de l'analyse d'activation en contrastant les conditions expérimentales (Nyberg, McIntosh et al. 1996; Jennings, McIntosh et al. 1998; Goncalves, Hall et al. 2001; Fu, McIntosh et al. 2006). Le pic peut être également déterminé à l'aide d'une analyse par moindre carré partiel dans laquelle un voxel dans une région clé est utilisé comme covariable dans un modèle général linéaire. Cette approche permet d'identifier les voxels dans les autres régions qui présentent une évolution temporelle significativement corrélée à celle du voxel de référence (Horwitz, McIntosh et al. 1995; McIntosh, Cabeza et al. 1998; Della-Maggiore, Sekuler et al. 2000).
- **Moyenne de la région d'intérêt :** On suppose ici qu'il puisse exister une hétérogénéité spatiale du signal au sein de la région cérébrale étudiée. L'idée est alors d'extraire une information commune à partir d'un ensemble de voxels formant une région d'intérêt. Cette région d'intérêt est centrée sur le pic d'activation défini plus haut et mesure généralement entre 5 et 8 millimètres de rayon (Buchel and Friston 1997; Bavelier, Tomann et al. 2000; Goncalves and Hall 2003; de Marco, de Bonis et al. 2006). L'opération la plus simple pour résumer l'ensemble des signaux constituant la ROI est alors d'en calculer la moyenne.

- **Premier vecteur singulier de la région d'intérêt:** L'autre manière pour résumer le signal au sein d'une région d'intérêt est la décomposition par valeurs singulières (DVS). Büchel et al. (Buchel and Friston 1997) furent les premiers à utiliser cette approche dans le cadre d'une analyse SEM en IRMf. Bullmore et al. ont exploité cette approche en utilisant les valeurs singulières pour estimer la variance résiduelle (cf. chapitre II-3.6). L'application de cette méthode est essentiellement destinée aux données issues de l'IRMf alors que peu d'études en TEP l'utilisent (White and Alkire 2003).

La question de la représentativité des régions cérébrales est importante car elle conditionne la justesse de l'analyse SEM. L'influence du choix de l'une de ces trois méthodes a été étudiée par Gonçalves et Hall (Goncalves and Hall 2003). Leur point de comparaison est la variation introduite par le choix de représentativité sur la différence des coefficients structuraux entre les conditions. Cette différence est analysée par une approche particulière de la SEM et présentée au chapitre II-3.8. Ils montrent par ce biais que l'approche du pic d'activation ou de la moyenne autour de celui-ci offre des résultats similaires. Cependant leur méthodologie ne leur permet pas de conclure pour l'utilisation de la DVS qui dans leur cas ne converge pas vers une solution.

### II-3.6 Estimation de la variance résiduelle.

Dans les données de neuroimagerie fonctionnelle, le nombre de connexions possibles excède souvent le nombre de degré de liberté. C'est pourquoi il est commun de voir dans la littérature, la valeur des variances résiduelles fixée. La méthode la plus répandue est de fixer la valeur à un certain pourcentage de la variance totale observée dans chaque région. La variance totale observée d'une région contient deux parts : celle expliquée à travers le modèle et la variance résiduelle (non expliquée par le modèle). Théoriquement, il apparaît alors naturel de minimiser la quantité de variance résiduelle afin d'accorder plus de poids à l'explication de la variance observée par le modèle. Cependant en pratique il est bien connu que si la valeur choisie pour  $\psi$  est proche de 0 alors la valeur minimum de la fonction d'écart  $F$  sera plus grande pour un modèle donné que pour une valeur de  $\psi$  proche de 1 (McIntosh and Gonzalez-Lima 1994). Les autres méthodes permettant de traiter la variance résiduelle se

basent soit sur des mesures plus objectives soit encore sur leur estimation via la minimisation de la fonction d'écart.

### *II-3.6 a Fixation à un certain pourcentage de la variance totale*

McIntosh et Gonzales-Lima (McIntosh and Gonzalez-Lima 1994), dans leur étude en TEP, ont suggéré des valeurs arbitraires entre 0.35 et 0.50 (soit 35 et 50% de la variance totale) dépendant du nombre d'entrées et de sorties pour une région donnée. Plus le nombre d'entrées est grand (*i.e.* nombre de connexions aboutissant à cette région) moins la variance résiduelle fixée sera élevée. La plupart des études SEM réalisées en TEP fixent arbitrairement la valeur de la variance résiduelle suivant l'exemple de McIntosh et Gonzales-Lima (Nyberg, McIntosh et al. 1996; Kohler, McIntosh et al. 1998; McIntosh, Cabeza et al. 1998; Della-Maggiore, Sekuler et al. 2000)

Galbus et al. (Galbus, Horwitz et al. 2003) jugent cette méthode trop arbitraire mais sont également conscients de l'importance de fixer au préalable les variances résiduelles. Fixer des valeurs trop grande de  $\psi$  diminue les chances d'obtenir une solution unique alors que les laisser libres accroît les risques d'un modèle indéterminé. Leur but est alors de trouver la plus petite valeur  $\psi$  qui permette un modèle stable (significatif). Ainsi une fois qu'un modèle stable est trouvé pour une quantité de variance résiduelle initiale (70%), ils diminuent cette valeur itérativement et teste à nouveau le modèle en gardant comme critères de validation : un AIC négatif ou nul ainsi qu'un RMSEA<0.1.

En IRMf, Gonçalves et al (Goncalves, Hall et al. 2001) ont testé plusieurs valeurs de variances résiduelles (30, 40, 50 et 80%) et n'ont pas observé de différences importantes par rapport au modèle à 50% que se soit dans les scores des modèles ( $\chi^2$ ) ou dans les coefficients structuraux ( $\beta$ ). Cette méthode est beaucoup moins utilisée dans les données issues d'IRM fonctionnelle ou il est plus fréquent d'appliquer l'une des deux autres méthodes qui suivent.

### II-3.6 b Fixation à l'aide de mesure (méthode de Bullmore)

Cette méthode, suggérée par Bullmore et al (Bullmore, Horwitz et al. 2000) s'appuie sur la décomposition en valeurs singulières des signaux IRMf (cf. chapitre II-3.5). Ainsi la variance résiduelle ( $\Psi_i$ ) pour une région donnée  $i$  peut être estimée par le rapport entre la première valeur singulière correspondante au signal singulier choisi ( $\lambda_1$ ) et la somme de toutes les valeurs singulières ( $\lambda_j, j=1, \dots, m$ ) :

$$\psi_i = 1 - \frac{\lambda_1^2}{\sum_{j=1}^m \lambda_j^2}$$

Cette méthode a l'avantage de fixer les variances résiduelles de manière plus objective par rapport à la précédente.

### II-3.6 c Paramètres libres

D'autres études (Buchel and Friston 1997; Buchel, Coull et al. 1999; Fletcher, Buchel et al. 1999; Schlosser, Gesierich et al. 2003) ont choisit de laisser les variances résiduelles libres à l'estimation. En contre partie de perdre des degrés de libertés, cette méthode permet d'obtenir l'estimation des variances résiduelles amenant au meilleur modèle possible.

## II-3.7 Goodness of fit employés

La majorité des études se basent en partie ou uniquement sur le  $\chi^2$ . (Buchel and Friston 1997; Della-Maggiore, Sekuler et al. 2000; Hirano, Fujita et al. 2006). D'autres études s'appuient aussi en plus sur le RMSEA (Goncalves, Hall et al. 2001; Honey, Fu et al. 2002; Glabus, Horwitz et al. 2003; Au Duong, Boulanouar et al. 2005; de Marco, de Bonis et al. 2006). On retrouve plus ponctuellement l'utilisation du GFI, SRMR ou encore du CFI (Kondo, Osaka et al. 2004; Erickson, Ringo Ho et al. 2005; de Marco, de Bonis et al. 2006).

## II-3.8 Modèle empilé ou « stacked model »

Localiser les zones cérébrales qui s'activent lors de la réalisation d'une tâche spécifique est une première étape d'analyse nécessaire. Il permet de révéler l'ensemble des régions sollicitées par l'exécution de la tâche. Mais ce que les cognitivistes cherchent à savoir

c'est identifier les régions qui montrent des états significativement différents à travers deux ou plusieurs conditions. Par condition, nous entendons ici soit des tâches expérimentales différentes réalisées par un groupe de sujets soit une même tâche réalisées par différents groupes de sujets (sujets sains, patients, placebo, administration médicamenteuse, etc..). Cette question constitue une analyse de second niveau et s'inscrit dans la volonté de préciser le rôle fonctionnel d'une région cérébrale dans l'exécution de la tâche et/ou à travers une condition.

Ces étapes se retrouvent aussi dans l'analyse de connectivité effective. Le fait de tester un modèle dans une condition définie et de le valider statistiquement est un premier niveau d'analyse. Il permet de définir l'importance relative des liens modélisés entre certaines régions cérébrales et de valider les hypothèses cognitivistes réalisées sur le fonctionnement cérébral. Cependant à l'image des études d'activation, il est très intéressant de connaître l'influence qu'apporte une condition spécifique sur les connexions entre les régions. L'approche par modèles empilés apporte cette connaissance, en testant si une connexion est significativement différente entre deux conditions expérimentales. Cette méthode est utilisée très tôt dans la littérature neuroscientifique (McIntosh and Gonzalez-Lima 1994; Buchel and Friston 1997) et reste appliquée dans quasiment toutes les études. Elle se base sur la capacité de la SEM à tester un modèle sur plusieurs échantillons ou groupes à la fois. Nous savons que pour un échantillon  $g$ , la fonction d'écart s'écrit :

$$F_g = \ln|\Sigma| - \ln|S| + \text{trace}[S\Sigma^{-1}] - \text{trace}[SS^{-1}]$$

Dans une analyse mutligroupe (c.à.d. dans notre cas sur plusieurs conditions) l'algorithme reviendrait à minimiser la fonction d'écart globale  $F$  défini par:

$$F = \frac{1}{N} \sum_{g=1}^G N_g \cdot F_g$$

Où  $N = N_1 + N_2 + \dots + N_G$ , est caractérisée comme la somme pondérée des fonctions d'écart obtenues dans chaque groupe.

En neuroscience l'analyse s'effectue sur deux groupes de données représentant chacun une condition spécifique. L'approche des modèles empilés consiste en la comparaison d'un modèle libre et d'un modèle contraint. Dans le modèle libre tous les coefficients structuraux sont laissés libres d'être différents dans les deux groupes. A l'inverse, dans le modèle contraint, seul la valeur  $\beta$  d'une connexion (le lien testé) est contrainte à demeurer identique dans les deux groupes. L'idée sous-jacente est ici d'évaluer la force de cette contrainte sur la

connexion à travers la différence du score d'ajustement des deux modèles:  $\chi_{diff}^2$ . Cette différence suit également une loi du  $\chi^2$  avec  $df = df_{libre} - df_{constraint} = 1$  degré de liberté. Si  $\chi_{diff}^2$  est supérieur à 3.84 (seuil pour  $p=5\%$  et  $df=1$ ), alors la différence entre les deux modèles est jugée significative.

Ainsi, si la contrainte est faible, le modèle n'aura pas de mal à rendre compte des données observées dans les deux groupes en gardant la même valeur  $\beta$  du lien. Ceci signifie que la valeur du lien est relativement proche dans les deux conditions. De ce fait, le score d'ajustement aux données ( $\chi_{constraint}^2$ ) sera alors proche de celui du modèle libre ( $\chi_{constraint}^2$ ) et la différence non significative. Dans ce cas on en déduira que la condition n'a pas d'influence significative sur la connexion testée et que la divergence observée de la valeur  $\beta$  dans les deux groupes est seulement due aux fluctuations d'échantillonnage.

A l'inverse, si la contrainte est forte, le modèle aura du mal à ajuster les données dans les deux groupes, signifiant ainsi que la valeur  $\beta$  est différente dans chaque condition. Le score d'ajustement aux données devrait être alors beaucoup plus élevé que celui du modèle libre, aboutissant donc à une différence du  $\chi_{diff}^2$  significative. Dans ce cas on pourra déduire que la condition affecte significativement la valeur de la connexion testée.



*III- APPLICATION A UNE  
ETUDE SUR  
L'APPRENTISSAGE  
MOTEUR*

---

Cette analyse utilise les données issues d'une étude d'un autre doctorant de l'Université Paul Sabatier, Toulouse III, Frédéric Laberene (LAPMA (Laboratoire Adaptation Perceptivo-Motrice et Apprentissage), directeur de thèse : Pr Bernard Thon et le Dr Pierre Celsis). Nous présenterons brièvement la problématique de ce travail, le paradigme expérimental employé, les principaux résultats d'activation obtenus et les motivations de mener une étude de connectivité effective sur ses données. Nous décrirons ensuite les différentes étapes pour mener à bien cette étude avant de finir par nos résultats obtenus et leur discussion.

### **III-1 PROBLEMATIQUE**

Ce projet a pour but d'analyser les mécanismes de plasticité cérébrale associés à l'apprentissage d'habiletés motrices chez le sujet sain. Le cerveau humain est capable de conserver en mémoire de nouvelles connaissances ou habiletés (Buonomano 1998). L'apprentissage d'une séquence visuo-motrice se définit comme un processus progressif (non linéaire), permettant l'intégration sous un comportement unique d'un ensemble de mouvements initialement distincts mais reliés spatio-temporellement (Willingham 1998). La pratique répétée d'une séquence au cours d'une session unique permet de larges gains de performance et conduit finalement à une performance asymptotique au cours de cette même session. Cette étude porte plus précisément sur les effets de la variabilité de la pratique sur l'apprentissage d'habiletés motrices. En effet la performance est largement modulée par le contenu de la pratique durant un apprentissage moteur. De nombreux travaux ont montré un bénéfice d'une pratique variable sur la rétention et le transfert d'apprentissage. Différentes explications ont été apportées pour expliquer ce phénomène. Tout d'abord, (Schmidt 1975) fait le lien entre le modèle des schémas et la variabilité de la pratique, en indiquant que la construction d'un programme moteur généralisé (PMG) est permise par la pratique de tâches constituant des variations d'une même tâche. Cette « hypothèse de la variabilité de la pratique » découlant directement de la théorie des schémas (1975), porte sur la distinction entre pratique constante et pratique variable. Celle-ci indique que la pratique de plusieurs essais d'un même mouvement (pratique constante) amène de meilleures performances qu'une pratique de plusieurs variantes de ce mouvement (pratique variable) pendant la phase d'acquisition. Cette tendance s'inverse en phase de rétention et de transfert (Shapiro and Schmidt 1982; Boutmans, Buekers et al. 1985; Shea and Kohl 1990; Van Rossum 1990) . Il est généralement considéré que la pratique aléatoire favorise une mémorisation accrue du fait de la mise en jeu de processus d'élaboration des informations alors que la pratique constante et bloquée se contente d'un travail de surface. Il y a donc une mémorisation accrue du fait des processus ainsi qu'une meilleure capacité à rappeler les informations de la mémoire à long-terme dans une les tâches de rétention et transfert. Cette hypothèse est en rapport avec une approche de la mémoire en termes de niveaux de traitement et le lien étroit entre perception et mémoire (Jacoby 1979).

Malgré un nombre important de travaux portant sur les bases cérébrales de l'apprentissage moteur, les effets du contenu de la pratique sur les mécanismes de plasticité cérébrale restent encore mal connus. Les auteurs de cette étude montrent des résultats novateurs dans ce domaine. Une analyse de la connectivité effective sur ce jeu de données pourrait apporter un point de vu supplémentaire et original dans ce champ d'investigation.

## **IV-1 PROTOCOLE EXPERIMENTAL**

### **III-1.1 Sujets**

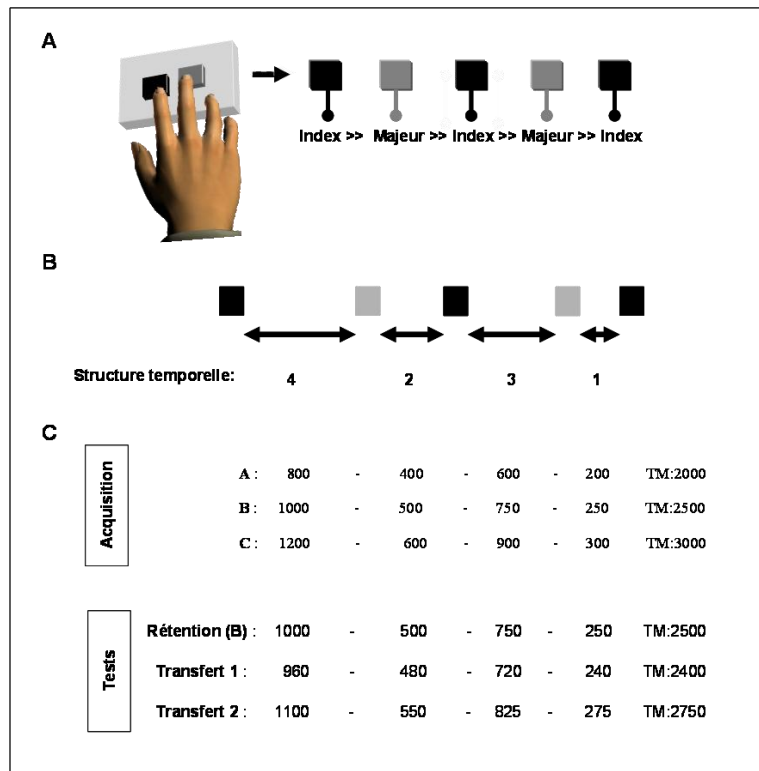
Seize sujets masculins droitiers (huit dans chacun des deux groupes de pratique), sans trouble neurologique ou psychiatrique ont participé à cette expérience (moyenne d'âge : 25 ans +/- 5ans). Le critère principal d'inclusion d'un sujet dans un groupe était la non-pratique d'un instrument de musique présent ou passé pour éviter toute expertise. Tous ont donné leur consentement pour participer à l'étude.

### **III-1.2 Paradigme**

La tâche comportementale utilisée durant cette expérience est une séquence motrice de cinq frappes alternées entre l'index et le majeur de la main droite (Figure 36 A). Cinq variations temporelles de cette tâche ont été élaborées différant seulement par leur durée totale mais soumise à une même structuration temporelle (Figure 36 B-C).

Le paradigme se décline en deux phases distinctes :

- Phase d'entraînement ou d'apprentissage dans laquelle les sujets suivent une stratégie d'apprentissage différente suivant le groupe auxquels ils appartiennent.
- Phase de test dans laquelle l'aptitude à intégrer de nouvelles séquences motrices (transfert) et à retenir une séquence apprise (rétention) est évaluée en fonction de la stratégie d'apprentissage suivie.



**Figure 36:** (A) Séquence motrice utilisée. (B) Structuration temporelle commune aux variations temporelles de la séquence motrice utilisée durant l'expérience. (C) Variations temporelles que les sujets doivent reproduire en fonction de leur groupe expérimental d'appartenance.

Dans la première phase, un des deux groupes s'exerce à une pratique dite constante où la séquence motrice demeure identique durant toute la session (séquences rouges sur la Figure 37), tandis que l'autre s'exerce à trois séquences différentes dans une pratique dite aléatoire (séquences bleues, rouges et vertes). La session d'acquisition est constituée de sept blocs pour les deux groupes.

Vingt minutes après la première phase, la phase de test est identique pour tous les sujets. Une séquence déjà exercée dans la session précédente par les deux groupes (séquence rouge) est à nouveau présentée. Ceci dans le but d'évaluer la rétention, c'est-à-dire la capacité des sujets à retenir une séquence apprise au préalable et de la comparer suivant la stratégie abordée. De plus deux nouvelles séquences sont également présentées de façon à analyser l'aptitude des sujets à s'appropriier une nouvelle séquence (transfert). Les deux séquences ont été créées de façon à présenter soit un schéma rythmique différent mais proche de ceux présentés dans la session d'acquisition pour les deux groupes (transfert proche) soit un

schéma réellement différent (transfert éloigné). Quatre blocs constituent cette session dans laquelle les trois séquences sont ordonnées de manière pseudo-aléatoire.

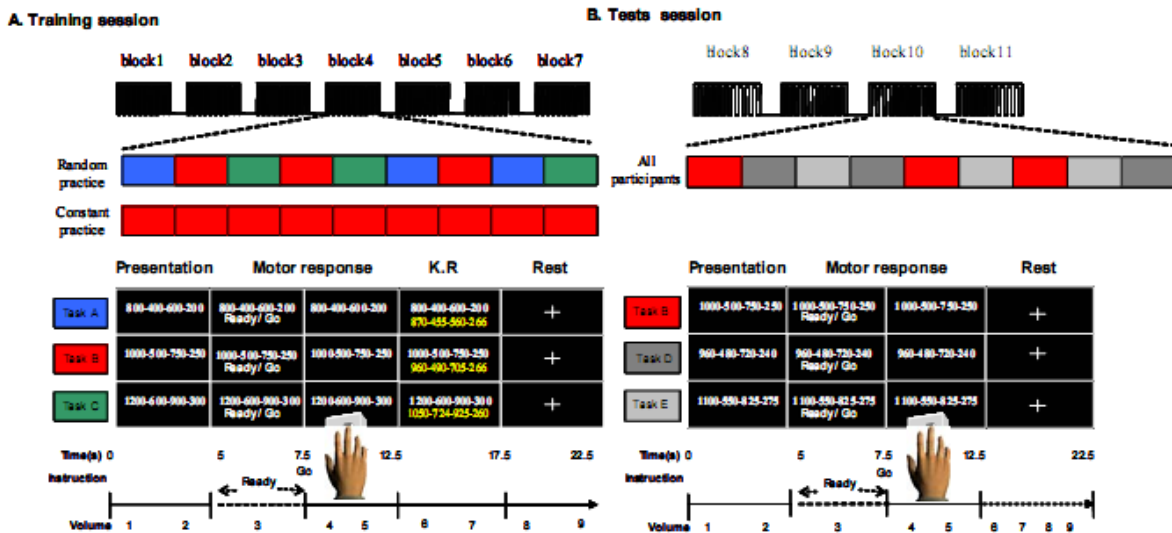


Figure 37: Paradigme expérimental de l'étude. L'expérience se compose de deux parties : une phase d'acquisition (A) et une phase de test (B). Dans la première phase, un groupe de sujet s'exerce à une pratique constante tandis que l'autre groupe s'exerce à une pratique variable. Dans la seconde phase les deux groupes pratiquent des séquences identiques.

### Déroulement d'une séquence

Chaque séquence bien que différente d'un point de vue rythmique possède la même structure de présentation. Pour la phase d'apprentissage, la structure temporelle à exécuter est présentée pendant 5 sec sur l'écran (Figure 37), le sujet reste immobile durant cette période. Pendant les 2,5 sec suivantes un message « Ready/Go » apparaît signalant au sujet de se préparer, lorsque la consigne disparaît le sujet débute la tâche motrice avec la structure demandée et ce pendant 5 sec. Ensuite le résultat est donné au sujet sur l'écran lui indiquant la structure temporelle réalisée et celle de la consigne initiale. Enfin une période de repos (croix de fixation) de 5 sec est aménagée pour recouvrir un état de repos et séparer la prochaine séquence. Pour la phase de test, le déroulement est quasi identique à l'exception du fait que le résultat n'est plus donné. Les sujets passent donc directement à la période de repos après la tâche motrice.

### III-1.3 Acquisition IRMf

Les images ont été acquises au service de neuroradiologie de l'hôpital Purpan à Toulouse sur un imageur Siemens Magnetom Vision (Erlangen, Allemagne) de 1,5T.

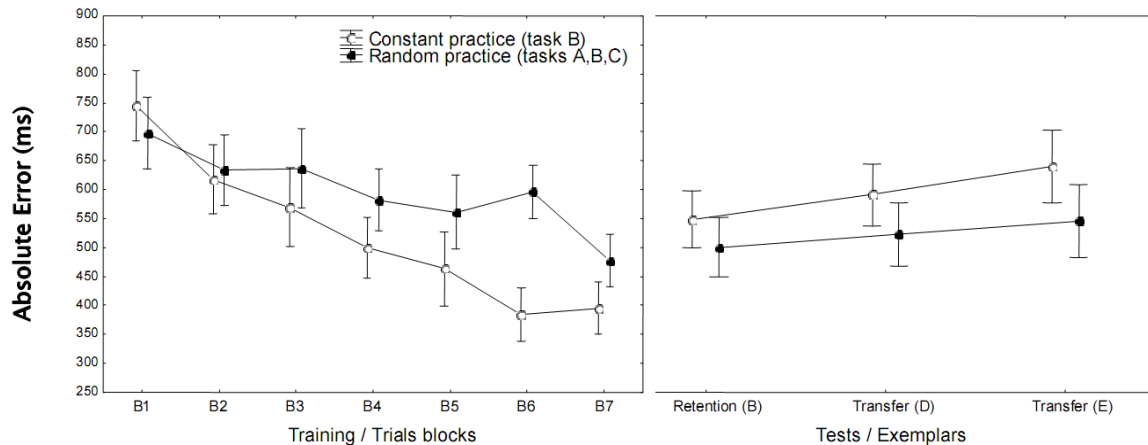
Les images fonctionnelles pondérées en T2\* ont été obtenue à l'aide d'une séquence EPI et des paramètres suivant :

- ✓ TE=130 ms
- ✓ TR=2500 ms
- ✓ Angle de bascule=90°
- ✓ Champ de vue (FOV)=230mm
- ✓ Matrice d'acquisition : 64×64×16 voxels
- ✓ Taille d'un voxel=3×3×5

## III-2 RESUME DES RESULTATS PRELIMINAIRES

### III-2.1 Résultats comportementaux

Lorsque que les sujets réalisent une séquence, les durées inter-touches sont sauvegardées sur ordinateur permettant ainsi de suivre a posteriori l'évolution de leurs performances. L'auteur de l'étude a comparé le temps que met le sujet pour exécuter le schéma complet (5 touches) par rapport à celui demandé (somme des 4 durées). L'erreur absolue est rapportée pour les deux groupes et pour chaque bloc sur la graphique suivant.



**Figure 38: Erreur absolue du temps (en ms) pris pour réaliser la tâche motrice entièrement par rapport au temps demandé (somme des durées). Les cercles noirs correspondent au groupe ayant réalisé une pratique aléatoire. Les cercles blancs correspondent au groupe de pratique constante. B1-B7 : blocs de la phase d'entraînement. B (rétention), D (transfert proche) et E(transfert éloigné) sont les résultats pour la phase de test. D'après l'auteur de l'étude (F Laberenne)**

On peut constater que l'erreur absolue diminue au court des essais témoignant ainsi d'un apprentissage au court de la phase d'entraînement. Il est aussi à noter que le groupe de pratique constante réalise de manière générale moins d'erreurs que le groupe de pratique aléatoire. Le résultat s'inverse dans la phase de test: le groupe ayant pratiqué une séquence identique réalise plus d'erreur que le groupe s'étant exercé sur trois séquences différentes dans la phase d'entraînement.

### III-2.2 Résultats de neuroimagerie

#### III-2.2 a Phase d'acquisition

L'un des enjeux de cette étude est de comprendre quels sont les corrélats neuronaux mis en jeu au cours de l'apprentissage d'un schéma moteur. Au cours de l'apprentissage, existe-t-il des régions cérébrales qui se désengagent progressivement de l'effort cognitif global ou au contraire prennent une part de plus en plus importante dans le processus? Si c'est le cas, existe-t-il des profils d'organisation différents au cours de l'apprentissage entre une pratique constante et aléatoire ? Pour tenter de répondre à ces questions un contraste linéaire a été utilisé afin de déterminer quelles sont, dans la phase d'entraînement, les régions dont l'activité croît (vs. décroît) significativement dans une condition et pas dans l'autre.

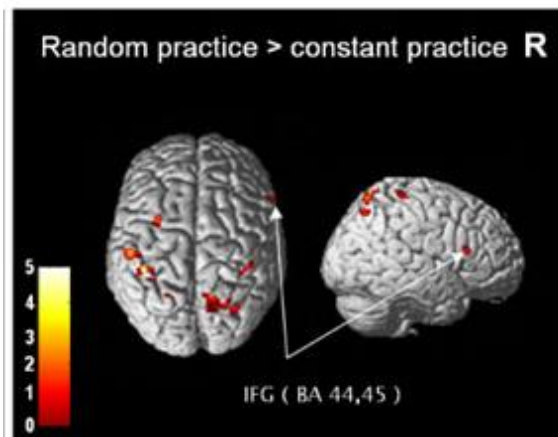


Figure 39: Régions montrant une diminution exclusive de leur activité dans le groupe à pratique aléatoire. Analyse à effet aléatoire,  $p < 0,001$  non-corrigé et  $\text{cluster} > 10$ .

Le masquage exclusif permet de ne pas prendre en compte les régions qui décroissent (vs. croissent) dans les deux groupes à la fois afin de mettre en lumière uniquement les spécificités de chacun. Nous présentons ici seulement les résultats concernant une décroissance progressive dans le groupe à pratique aléatoire (Figure 39). Nous notons en particulier la présence du gyrus frontal inférieur droit (GFId) montrant une décroissance linéaire avec l'apprentissage spécifiquement au groupe à pratique aléatoire.

### III-2.2 b Phase de test

Deux types d'analyses sont réalisés ici : i) une analyse d'activation (tâche motrice vs repos) pour les deux groupes ii) une analyse comparative pour révéler les régions significativement plus activées dans un groupe que dans l'autre pour la rétention et le transfert.

#### Analyse d'activation

Les résultats montrent un pattern d'activation moteur classique pour le groupe à pratique aléatoire (Figure 40). Le réseau est bien latéralisé à gauche (hémisphère controlatéral au mouvement) et se compose entre autres de l'aire motrice primaire, l'aire pré-motrice, l'aire motrice supplémentaire et le cortex pariétal supérieur. En ce qui concerne le groupe à pratique constante, le même réseau est retrouvé, un peu plus étendu mais surtout avec de nouvelles



activations dans l'hémisphère droit dont le gyrus frontal inférieur droit (GFI<sub>d</sub>) et le lobule pariétal inférieur. Ce résultat montre une sollicitation plus importante de régions cérébrales pour le groupe à pratique constante que pour le groupe à pratique aléatoire et ce pour réaliser une tâche motrice identique.

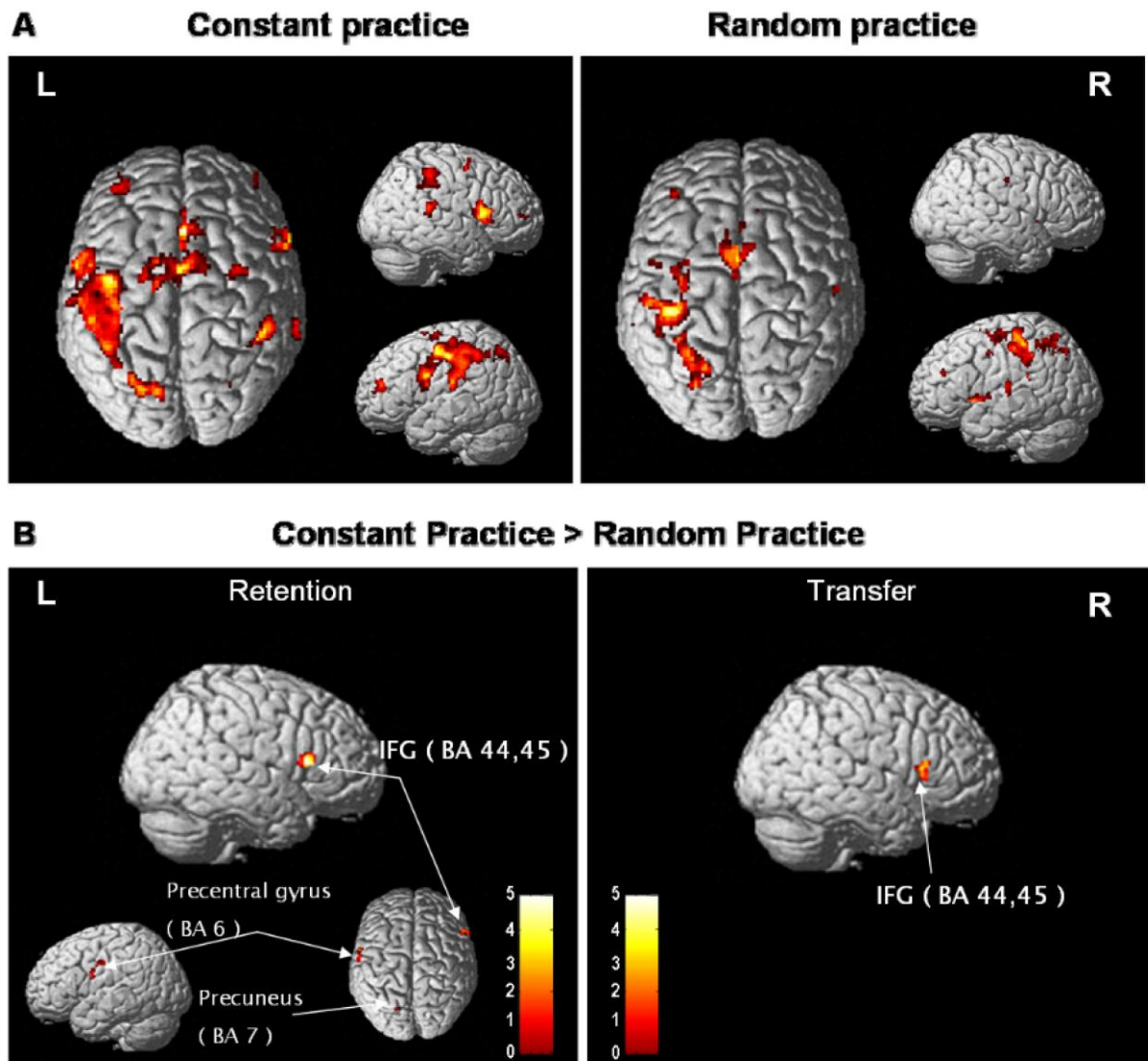


Figure 40: Analyse d'activation de la phase test. (A) Régions significativement (analyse à effet aléatoire,  $p < 0.001$  non corrigé) plus activées lors de l'exécution de la tâche motrice (toutes séquences confondues) que lors des périodes de repos intermédiaires. (B) Régions significativement (analyse par effet aléatoire,  $p < 0.001$  non corrigé) plus activées dans le groupe à pratique constante que dans le groupe à pratique aléatoire pour les sessions de rétention et de transfert (moyenné sur transfert proche et éloigné).

### Analyse comparative

La comparaison entre les groupes pour la phase de test (Figure 40 B) révèle une activation significativement plus grande dans le groupe à pratique constante de GFI droit dans

les séquences de rétention et de transfert ainsi que du précuneus et du gyrus précentral dans la séquence de rétention. Aucune région n'est trouvée plus significative dans le groupe à pratique aléatoire que dans le groupe à pratique constante lors de la phase de test (séquences de rétention et de transfert).

### **III-2.3 Motivation pour une étude de connectivité**

Nous avons vu dans les résultats comportementaux de cette étude que les sujets s'améliorent au cours de la phase d'entraînement quelque soit le groupe auxquels ils appartiennent. Nous notons aussi que ceux du groupe à pratique constante (PC) ont tendance à faire moins d'erreurs que leurs homologues du groupe à pratique aléatoire (PA). A l'inverse, lors de la phase de test sur des séquences non apprises, le groupe PA enregistre moins d'erreurs que l'autre groupe. Ce résultat confirme celui déjà trouvé dans la littérature (McCracken and Stelmach 1977; Lee, Magill et al. 1985; Schmidt and Lee 1999; Shea and Wulf 2005) et montre que les sujets ayant eu un apprentissage avec trois séquences différentes sont plus performants lorsqu'on leur présente de nouvelles séquences motrices à réaliser. Cette différence de performance est sans doute due à une prise en compte différente de l'apprentissage dans les deux groupes, qui devrait se traduire par des différences dans l'activité cérébrale à la fois en termes d'intensité propre et de connexions entre aires. En effet, les résultats en activation montrent déjà une différence : les régions motrices paraissent moins activées (à la fois spatialement et en intensité) chez le groupe PA que chez le groupe PC, dans la phase de test. Nous allons tester l'hypothèse que les connexions entre les régions motrices sont également modulées par les répétitions et le schéma d'apprentissage.

Les résultats en activation révèlent une région qui semble jouer un rôle primordial dans les processus cognitifs engagés au cours de cette étude. En effet le GFI droit apparaît d'une part comme l'une des régions montrant une décroissance linéaire avec l'apprentissage dans le groupe PA et d'autre part comme une structure étant significativement plus activée dans l'ensemble de la phase de test pour le groupe à PC. Le GFI droit (GFId) est connu pour jouer un rôle d'inhibition de comportements inadaptés. Par exemple l'arrêt effectif d'une réponse initiée est associé à une activation significative de GFId (Aron and Poldrack 2006). Une autre étude montre également que le degré lésionnel dans cette région prédit le coût

comportemental du basculement entre différentes tâches (Aron, Monsell et al. 2004). En particulier, les patients présentant des dommages dans GFId réalisent un grand nombre d'erreurs lorsqu'ils doivent basculer vers une nouvelle tâche dans laquelle ils sont confrontés à des interférences (tel que le test de Stroop). Ainsi le GFId, par un processus d'inhibition de réponses concurrentes (interférences) favorise le basculement d'une tâche à l'autre et privilégie l'adoption d'une réponse adaptée.

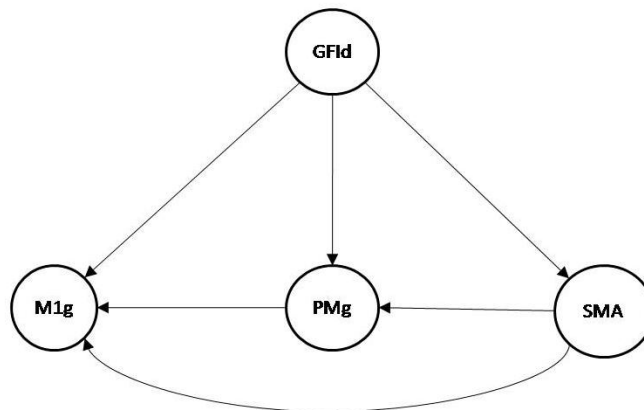
Les données obtenues jusqu'ici confirment ce point de vue. La sollicitation de GFId concerne surtout le groupe PA dans lequel les sujets doivent en permanence exécuter une des séquences motrices et inhiber les deux autres. Les différentes séquences présentées dans un ordre pseudo-aléatoire, créent un contexte interférentiel (choix entre les différentes séquences) dans lequel les sujets sont contraints de basculer d'une séquence à l'autre. Au cours de l'apprentissage, l'activité de GFId diminue avec le nombre d'essais réalisés (Figure 39) et donc avec l'expertise de la tâche. A contrario, le groupe PC ne réalisant qu'une seule et même séquence durant la phase d'apprentissage ne se situe pas dans un contexte interférentiel et ne sollicite donc pas GFId. Enfin lors de la phase de test, le groupe PC se retrouve dans un contexte interférentiel (pratique de trois séquences) et active par conséquent GFId. En parallèle, le groupe PA ne change pas de contexte (même si deux nouvelles séquences apparaissent) et bénéficie pleinement des gains de son apprentissage : il conserve donc une activation amoindrie de cette même région. De ce fait il semble normal de trouver le GFId plus activé dans le groupe PC que dans le groupe PA lors de la phase de test (Figure 40 B).

Si les résultats en activation montrent une implication de GFId dans l'apprentissage moteur et la gestion d'interférences (plusieurs schémas de pratique possible), les mécanismes par lesquels cette aire intervient reste encore mal connus. Une analyse en connectivité effective pourrait apporter des informations intéressantes sur ces mécanismes en essayant de répondre à la question suivante: avec quelles régions motrices le GFId interagit-il dans un contexte interférentiel ?

### **III-3 CONNECTIVITÉ : TRAITEMENTS PRÉLIMINAIRES**

#### **III-3.1 Détermination du modèle**

Au vu des résultats obtenus en activation, il est apparu intéressant d'étudier le rôle du gyrus frontal inférieur droit (GFId) sur trois régions représentant la programmation et l'exécution motrice : la région motrice supplémentaire (SMA), la région prémotrice (PM), et la région motrice primaire (M1). Ces trois régions sont considérées dans l'hémisphère gauche puisque le mouvement est effectué par la main droite. Le modèle structural est constitué en ajoutant les liens suivants : SMA→PMg, SMA→M1g, PMg→M1g. Le choix des aires et des liens s'appuie sur des connaissances bien établies du cortex moteur. Dans le but d'étudier l'effet que pourrait exercer GFId sur ces trois aires, nous ajoutons également trois liens allant de GFId vers SMA, PMg et M1g. Le modèle comprend donc quatre régions et six liens à estimer, ce qui correspond à un degré de liberté égal à quatre. Si les variances résiduelles sont prises en compte dans l'estimation alors il faudra encore enlever quatre au degré de liberté qui deviendra dans ce cas nul. Le modèle testé est représenté graphiquement sur la figure suivante.



**Figure 41: Modèle SEM appliqué pour cette étude. Il comprend 4 régions : l'aire motrice supplémentaire (SMA), l'aire prémotrice gauche (PMg), l'aire motrice primaire gauche (M1g) et le gyrus frontal inférieur droit (GFId). Le modèle est construit de façon à analyser un effet potentiel de GFId sur les trois autres régions.**

### III-3.2 Détermination des signaux référents

Les signaux fonctionnels représentatifs des régions sélectionnées sont extraits à partir des images normalisées et lissées grâce à une routine développée sous Matlab®. Une région d'intérêt carrée de dimension 3×3 pixels, centrée sur les pics d'activation est créée pour les quatre régions. Les pics sont déterminés à l'aide du logiciel SPM2 et l'utilisation du contraste « Tâche vs. Repos ». Les coordonnées sont donc différentes suivant les deux phases et les deux groupes (voir tableau ci-dessous).

Régions	Phase d'acquisition						Phase de test					
	Pratique aléatoire			Pratique constante			Pratique aléatoire			Pratique constante		
	X	Y	Z	X	Y	Z	X	Y	Z	X	Y	Z
M1 (BA4)	-60	-22	44	-56	-20	44	-36	-30	56	-40	-6	52
PM (BA6)	-34	-10	60	-38	-10	60	-34	-12	64	-40	-20	62
SMA	0	8	54	-4	8	48	-6	4	66	-6	-2	48
IFG droit (BA44/45)	54	10	22	54	8	20	60	14	18	54	12	12

Tableau 5: Coordonnées du centre des ROI formées (3×3 pixels) pour les régions appartenant au modèle. Les centres (pics d'activation) sont déterminés à l'aide du logiciel SPM et sont spécifiques à chaque groupe de pratique et phase.

### III-3.3 Traitement des signaux

#### III-3.3 a Phase d'entraînement

Les signaux fonctionnels sont automatiquement extraits pour chaque région, sujet et bloc de la phase d'entraînement à l'aide d'un programme Matlab®. Ils sont ensuite moyennés sur l'ensemble des sujets afin d'obtenir un signal moyen par région et par bloc. Un filtre passe-haut (Butterworth d'ordre 10,  $f_c = 0.08$  Hz) est également appliqué afin de supprimer les basses fréquences liées aux bruits physiologiques et aux dérives du signal.

### III-3.3 b Phase de test

Dans cette phase nous souhaitons recueillir des signaux spécifiques à chacune des conditions réalisées (rétention, transfert proche et éloigné) en plus de chaque région et de chaque sujet. A l'aide d'une routine Matlab® développée à cet effet, nous extrayons le signal propre à une condition à partir des signaux des quatre blocs constituant la phase de test. Nous reconstituons ensuite par concaténation un signal spécifique à la rétention, au transfert proche et au transfert éloigné pour chaque sujet et région. Ayant retenu l'ensemble de la séquence (9 acquisitions, 22,5 sec), nous ne nous attendons pas à induire de fréquences supplémentaires. Nous appliquons tout de même un filtre passe-haut identique à celui de la phase d'entraînement pour éliminer les dérives du signal à très basses fréquences. Les signaux sont également moyennés sur les sujets appartenant au même groupe.

## III-4 CONNECTIVITÉ : RÉSULTATS

### III-4.1 Déterminations des variances résiduelles

Nous proposons ici d'étudier différentes méthodes d'estimation de la variance résiduelle : nous la déterminerons soit :

- par le biais d'une décomposition en valeurs singulières,
- en la fixant à différents seuils (50, 60, 70 et 80%),
- directement lors l'estimation du modèle (fixé en tant que paramètre libre)
- en combinant les deux dernières méthodes.

#### III-4.1 a Décomposition en valeurs singulières

Nous avons suivi la méthodologie décrite par Bullmore (Bullmore, Horwitz et al. 2000). Le signal moyen de chaque sujet pour une ROI est pris en compte pour la décomposition en valeurs singulières. Ainsi pour chaque région d'intérêt  $i$ , une matrice  $R_i(m \times n)$  est créée où  $n$  est le nombre d'observations et  $m$  le nombre de sujets (6 pour le groupe

à pratique constante et 7 pour le groupe à pratique aléatoire). Les signaux ordonnés en lignes sont centrés et réduit. La décomposition se fait par la suite à l'aide de la relation suivante :

$$R_i = U_i S_i V_i^T$$

$U_i$  est une matrice  $m \times m$  contenant les vecteurs singuliers ordonnés en colonnes ( $U = [u_i^1, u_i^2, \dots, u_i^m]$ ),  $S_i$  une matrice de la taille de  $R_i$  dont les éléments diagonaux représentent les valeurs singulières ordonnées par ordre décroissant et  $V$  une matrice  $n \times n$  unitaire. Nous utilisons le premier vecteur singulier ( $u_1$ ) pour reconstituer un signal représentatif de la région à travers les sujets, puis nous utilisons la relation indiquée au chapitre II-3.6 b pour déterminer les variances résiduelles. Malgré le fait que nous obtenons une estimation de la variance pour toutes les régions incluses, nous fixons celle de GFId à un, car celle-ci demeure une variable exogène dans le modèle. Ainsi aucune partie de sa variance observée n'est expliquée à travers l'influence d'autres régions ce qui la rend *de facto* totalement partie intégrante de la variance résiduelle. Les matrices de corrélations sont calculées entre régions à partir de ces signaux, puis les modèles SEM sont testés avec le logiciel Lisrel. Le Tableau 6 résume les caractéristiques du modèle pour tous les blocs de la phase d'entraînement et les différentes séquences de la phase de test. Le modèle est également appliqué aux deux groupes nous fournissant ainsi 18 estimations différentes. Afin de juger de la significativité du modèle dans les différents cas nous nous basons sur les indices d'ajustement suivant: p de significativité, RMSEA, et GFI.

Aucun ajustement n'apparaît significatif ( $p > 0,05$ ,  $RMSEA < 0,1$  et  $GFI > 0,9$ ) dans le groupe à pratique aléatoire. Dans le groupe à pratique constante, seuls les blocs n°4 ( $p = 0,192$  ;  $RMSEA = 0,067$  et  $GFI = 0,96$ ), n°5 ( $p = 0,243$  ;  $RMSEA = 0,09$  et  $GFI = 0,963$ ) et la séquence B ( $p = 0,288$  ;  $RMSEA = 0,078$  et  $GFI = 0,967$ ) lors de la phase de transfert fournissent des ajustements significatifs. Nous observons donc au total 3 ajustements acceptables sur 18 possibles.

#### III-4.1 b Les variances résiduelles sont fixées à un pourcentage de la variance totale

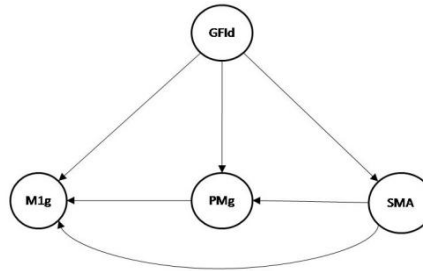
Les matrices de corrélations analysées sont calculées à partir des signaux filtrés. Nous fixons la variance résiduelle à différentes parts (50, 60, 70 et 80%) de la variance totale. Pour les mêmes raisons que celles données lors de la décomposition en valeur singulière, la variance résiduelle de GFId est fixée à 100%. Les deux tableaux suivant résument les

caractéristiques de chaque estimation réalisée pour 50% (Tableau 7), 60%, 70% et 80% (Tableau 8).

Pour des variances fixées à 50% aucun ajustement ne répond aux critères définissant un modèle significatif. Les  $\chi^2$  obtenus sont relativement important donnant une probabilité associée proche de 0. Seul l'ajustement pour la condition de transfert T dans le groupe à pratique constante s'approche du seuil de significativité avec un  $p=0,04$  et  $RMSEA=0,12$ .

En appliquant les autres taux (60, 70 et 80%) nous avons pu remarquer que l'estimation des coefficients structuraux demeurerait identique quelque soit la variance résiduelle imposée. Ces dernières influencent donc uniquement la qualité de l'ajustement du modèle sans que l'estimation des coefficients structuraux s'en trouve changée. Pour tous les taux testés, nous n'obtenons aucun ajustement significatif dans le groupe à pratique aléatoire. Dans le groupe à pratique constante, nous trouvons 4 ajustements significatifs pour 60%, 8 pour 70% et 7 pour 80%. L'application d'une variance fixe à 70% de la variance totale fournit donc le plus grand nombre d'ajustement statistiquement satisfaisant, même si aucun ne l'est dans le groupe à pratique aléatoire.





	Bloc & Séquences	Coefficients structuraux $\beta$						Variances résiduelles $\psi$				Indices d'ajustements		
		IFG-d->SMA	IFG-d->PM	IFG-d->M1	SMA->PM	SMA->M1	PM->M1	M1	PM	SMA	GFI	p	RMSEA	GFI
Groupe à pratique Aléatoire	bloc1	0,477	0,076	0,147	0,823	0,299	0,541	0,535	0,55	0,55	1	0	0,3	0,75
	bloc2	0,263	-0,196	0,034	0,832	0,358	0,475	0,595	0,579	0,551	1	0	0,287	0,835
	bloc3	0,245	-0,03	-0,01	0,896	0,375	0,398	0,58	0,504	0,525	1	0	0,337	0,79
	bloc4	0,359	0,018	-0,575	0,859	0,616	-0,073	0,683	0,602	0,539	1	0	0,289	0,834
	bloc5	0,026	-0,0168	0,139	0,839	0,281	0,54	0,721	0,589	0,601	1	0	0,3251	0,777
	bloc6	0,302	0,013	0,176	0,675	-0,042	0,863	0,546	0,587	0,667	1	0	0,2497	0,793
	bloc7	0,463	-0,1	0,192	0,829	-0,118	0,799	0,674	0,559	0,668	1	0,004	0,158	0,905
	T	0,49	-0,369	-0,299	0,575	0,602	0,521	0,73	0,588	0,629	1	0	0,2678	0,839
Groupe à pratique constante	bloc1	0,316	0,01	0,112	0,717	0,426	0,27	0,738	0,733	0,629	1	0,003	0,191	0,9
	bloc2	0,264	-0,04	0,064	0,71	0,349	0,355	0,685	0,662	0,677	1	0,079	0,125	0,945
	bloc3	0,197	-0,214	-0,159	0,673	0,184	-0,69	0,749	0,676	0,658	1	0,076	0,1406	0,942
	bloc4	0,454	-0,176	0,285	0,752	0,518	-0,02	0,691	0,694	0,684	1	<b>0,192</b>	<b>0,067</b>	<b>0,96</b>
	bloc5	0,044	0,255	-0,007	0,459	0,303	0,419	0,689	0,709	0,711	1	<b>0,243</b>	<b>0,09</b>	<b>0,963</b>
	bloc6	0,3	-0,05	-0,53	0,76	-0,007	-0,354	0,729	0,681	0,661	1	0,0044	0,177	0,906
	bloc7	-0,17	0,33	0,44	0,46	0,34	0,14	0,71	0,72	0,682	1	0,211	0,104	0,96
	T	0,308	0,688	0,135	0,195	0,085	0,765	0,745	0,749	0,71	1	0	0,309	0,707

Tableau 6: Résultats obtenus pour le modèle SEM illustré au dessus. Le modèle à été appliqué pour les deux groupes (pratique constante et pratique aléatoire) ainsi que pour les blocs de la phase d'entraînement (1 à 7) et pour les séquences de la phase de test (rétention (B) et transfert moyen (T)) Les matrices de corrélations ont été obtenues à l'aide des premiers vecteurs singuliers. Les variances résiduelles sont fixées aux valeurs indiquées du tableau et calculées lors de la décomposition en valeurs singulières. Un ajustement est considéré comme significatif lorsque  $p > 0.05$  ;  $RMSEA < 0.1$ .

	Bloc & Séquences	Coefficients structuraux $\beta$						Variances résiduelles $\psi$				Indices d'ajustements		
		IFG-d->SMA	IFG-d->PM	IFG-d->M1	SMA->PM	SMA->M1	PM->M1	M1	PM	SMA	GFI	chi2	RMSEA	p
Groupe à pratique Aléatoire	bloc1	0,47	0,09	0,21	0,83	0,18	0,60	0,5	0,5	0,5	1	44,41	0,36	0,00
	bloc2	0,36	-0,09	0,17	0,88	0,33	0,48	0,5	0,5	0,5	1	35,98	0,32	0,00
	bloc3	0,24	0,02	0,26	0,89	0,38	0,38	0,5	0,5	0,5	1	51,51	0,39	0,00
	bloc4	0,39	-0,02	0,26	0,87	0,24	0,45	0,5	0,5	0,5	1	32,93	0,31	0,00
	bloc5	0,31	0,04	0,24	0,85	0,21	0,56	0,5	0,5	0,5	1	43,47	0,36	0,00
	bloc6	0,43	0,01	0,22	0,84	0,29	0,50	0,5	0,5	0,5	1	35,56	0,32	0,00
	bloc7	0,39	-0,12	0,23	0,84	0,36	0,37	0,5	0,5	0,5	1	20,46	0,23	0,00
	B	0,51	-0,08	0,22	0,59	0,33	0,47	0,5	0,5	0,5	1	20,91	0,21	0,00
T	0,67	0,02	0,21	0,54	0,41	0,46	0,5	0,5	0,5	1	50,36	0,33	0,00	
Groupe à pratique constante	bloc1	0,28	-0,09	0,05	0,59	0,16	0,29	0,5	0,5	0,5	1	33,00	0,31	0,00
	bloc2	0,12	0,14	0,16	0,43	0,16	0,36	0,5	0,5	0,5	1	37,91	0,33	0,00
	bloc3	0,20	0,08	0,07	0,46	0,37	0,35	0,5	0,5	0,5	1	29,63	0,29	0,00
	bloc4	0,49	0,13	0,10	0,40	0,42	0,33	0,5	0,5	0,5	1	16,15	0,20	0,00
	bloc5	0,61	0,13	0,13	0,72	0,26	0,52	0,5	0,5	0,5	1	14,16	0,18	0,01
	bloc6	0,38	0,01	0,11	0,64	0,18	0,47	0,5	0,5	0,5	1	15,26	0,19	0,00
	bloc7	0,34	0,05	0,13	0,54	0,40	0,20	0,5	0,5	0,5	1	22,69	0,25	0,00
	B	0,50	0,24	0,00	0,42	0,38	0,12	0,5	0,5	0,5	1	25,15	0,24	0,00
T	0,66	0,24	0,14	0,49	0,40	0,03	0,5	0,5	0,5	1	9,82	0,12	0,04	

Tableau 7: Résultats obtenus pour le même modèle en ayant fixé les variances résiduelles à 50% de la variance totale observée.

	Bloc & Séquences	Coefficients structureaux $\beta$						Indices d'ajustement								
								$\psi=60\%$			$\psi=70\%$			$\psi=80\%$		
		IFG-d->SMA	IFG-d->PM	IFG-d->M1	SMA->PM	SMA->M1	PM->M1	chi2	RMSEA	p	chi2	RMSEA	p	chi2	RMSEA	p
Groupe à pratique Aléatoire	bloc1	0,47	0,09	0,21	0,83	0,18	0,60	54,590	0,405	0,000	67,385	0,454	0,000	81,121	0,500	0,000
	bloc2	0,36	-0,09	0,17	0,88	0,33	0,48	41,328	0,348	0,000	50,673	0,389	0,000	61,821	0,433	0,000
	bloc3	0,24	0,02	0,26	0,89	0,38	0,38	56,491	0,413	0,000	65,574	0,447	0,000	76,526	0,485	0,000
	bloc4	0,39	-0,02	0,26	0,87	0,24	0,45	37,978	0,332	0,000	47,107	0,374	0,000	58,092	0,419	0,000
	bloc5	0,31	0,04	0,24	0,85	0,21	0,56	49,031	0,382	0,000	58,526	0,421	0,000	69,786	0,462	0,000
	bloc6	0,43	0,01	0,22	0,84	0,29	0,50	42,896	0,355	0,000	53,662	0,402	0,000	65,877	0,448	0,000
	bloc7	0,39	-0,12	0,23	0,84	0,36	0,37	22,256	0,243	0,000	29,064	0,285	0,000	38,309	0,334	0,000
	B	0,50	-0,08	0,22	0,59	0,33	0,47	16,616	0,182	0,002	20,369	0,208	0,000	28,291	0,253	0,000
T	0,67	0,02	0,21	0,54	0,41	0,46	58,615	0,357	0,000	72,192	0,399	0,000	88,126	0,443	0,000	
Groupe à pratique constante	bloc1	0,28	-0,09	0,05	0,59	0,16	0,29	13,073	0,172	0,011	<b>4,367</b>	<b>0,035</b>	<b>0,359</b>	<b>1,977</b>	<b>0,000</b>	<b>0,740</b>
	bloc2	0,12	0,14	0,16	0,43	0,16	0,36	15,840	0,196	0,003	<b>5,605</b>	<b>0,072</b>	<b>0,231</b>	<b>2,068</b>	<b>0,000</b>	<b>0,723</b>
	bloc3	0,20	0,08	0,07	0,46	0,37	0,35	12,401	0,165	0,015	<b>5,621</b>	<b>0,073</b>	<b>0,229</b>	<b>4,675</b>	<b>0,047</b>	<b>0,322</b>
	bloc4	0,49	0,13	0,10	0,40	0,42	0,33	<b>5,861</b>	<b>0,078</b>	<b>0,210</b>	<b>4,039</b>	<b>0,011</b>	<b>0,401</b>	<b>6,811</b>	<b>0,096</b>	<b>0,146</b>
	bloc5	0,61	0,13	0,13	0,72	0,26	0,52	23,077	0,249	0,000	34,971	0,317	0,000	48,030	0,378	0,000
	bloc6	0,38	0,01	0,11	0,64	0,18	0,47	<b>5,387</b>	<b>0,067</b>	<b>0,250</b>	<b>3,860</b>	<b>0,000</b>	<b>0,425</b>	<b>6,854</b>	<b>0,096</b>	<b>0,144</b>
	bloc7	0,34	0,05	0,13	0,54	0,40	0,20	7,759	0,110	<b>0,101</b>	<b>2,622</b>	<b>0,000</b>	<b>0,623</b>	<b>2,909</b>	<b>0,000</b>	<b>0,573</b>
	B	0,50	0,24	0,00	0,42	0,38	0,12	<b>7,190</b>	<b>0,092</b>	<b>0,126</b>	<b>1,178</b>	<b>0,000</b>	<b>0,882</b>	<b>1,776</b>	<b>0,000</b>	<b>0,777</b>
T	0,66	0,24	0,14	0,49	0,40	0,03	<b>2,937</b>	<b>0,000</b>	<b>0,568</b>	<b>5,699</b>	<b>0,063</b>	<b>0,223</b>	13,523	0,149	0,009	

Tableau 8: Indices d'ajustement obtenus pour une variance résiduelle fixée à 60, 70 et 80% de la variance totale. Les coefficients structureaux, étant les mêmes pour chaque taux appliqué, ne sont représentés qu'une seule fois. Les indices en gras sont ceux définissant un modèle statistiquement satisfaisant ( $p < 0.05$  et  $RMSEA < 0.1$ ).

III-4.1 c Variances résiduelles estimées par le modèle

Le modèle que nous avons défini pour cette étude (Figure 40) possède 4 degrés de liberté. Nous avons donc assez de degré pour pouvoir nous permettre d'estimer les quatre variances résiduelles (correspondant aux quatre régions du modèle). Une estimation directe aura pour conséquence dans ce cas de définir un modèle « identifié justement » c'est-à-dire avec zéro degré de liberté. Les indices d'ajustements seront donc par nature parfaits ( $p=1$ ,  $RMSEA=0$ ). Le tableau suivant donne les variances résiduelles estimées lors de l'ajustement du modèle (les coefficients structuraux sont identiques aux tableaux précédents).

	Blocs & Séquences	Variances résiduelles $\psi$				Indices d'ajustements		
		M1	PM	SMA	GFI	chi2	RMSEA	p
Groupe à pratique Aléatoire	bloc1	0,22	0,24	0,78	1	0,00	0,00	<b>1,00</b>
	bloc2	0,29	0,27	0,87	1	0,00	0,00	<b>1,00</b>
	bloc3	0,30	0,20	0,94	1	0,00	0,00	<b>1,00</b>
	bloc4	0,35	0,25	0,85	1	0,00	0,00	<b>1,00</b>
	bloc5	0,27	0,25	0,90	1	0,00	0,00	<b>1,00</b>
	bloc6	0,25	0,29	0,82	1	0,00	0,00	<b>1,00</b>
	bloc7	0,37	0,35	0,85	1	0,00	0,00	<b>1,00</b>
	B	0,34	0,69	0,75	1	0,00	0,00	<b>1,00</b>
T	0,17	0,69	0,54	1	0,00	0,00	<b>1,00</b>	
<i>Moyennes</i>		<i>0,28</i>	<i>0,36</i>	<i>0,81</i>	<i>1</i>			
Groupe à pratique constante	bloc1	0,83	0,67	0,92	1	0,00	0,00	<b>1,00</b>
	bloc2	0,74	0,78	0,99	1	0,00	0,00	<b>1,00</b>
	bloc3	0,59	0,76	0,96	1	0,00	0,00	<b>1,00</b>
	bloc4	0,51	0,77	0,76	1	0,00	0,00	<b>1,00</b>
	bloc5	0,31	0,35	0,63	1	0,00	0,00	<b>1,00</b>
	bloc6	0,58	0,59	0,85	1	0,00	0,00	<b>1,00</b>
	bloc7	0,64	0,69	0,89	1	0,00	0,00	<b>1,00</b>
	B	0,80	0,66	0,75	1	0,00	0,00	<b>1,00</b>
T	0,73	0,54	0,56	1	0,00	0,00	<b>1,00</b>	
<i>Moyennes</i>		<i>0,64</i>	<i>0,65</i>	<i>0,81</i>	<i>1</i>			

**Tableau 9: Variances résiduelles estimées lors de l'ajustement du modèle ( $df=0$ ). Toutes les valeurs  $\chi^2$  et RMSEA sont nulles et les probabilités associées égales à un ; valeurs attendues pour un modèle « identifié justement ». Les coefficients structuraux sont identiques à ceux présentés au Tableau 7 et Tableau 8. La moyenne des variances est calculée pour chaque groupe.**

Les indices en gras sont ceux définissant un modèle statistiquement satisfaisant ( $p<0.05$  et  $RMSEA<0.1$ ). Nous avons également calculé une moyenne des variances résiduelles à travers chaque groupe afin de rendre compte de l'ordre de grandeur de ces dernières. Nous pouvons noter que pour le groupe à pratique aléatoire la variance résiduelle moyenne de M1 et PM est relativement faible (respectivement 0,28 et 0,36) caractérisant ainsi deux régions dont la variance observée est en grande partie expliquée par le modèle. Ce

résultat peut être expliqué par le fait que ces deux régions sont en aval du modèle, recevant ainsi le plus grand nombre de connexions (3 pour M1 et 2 pour PM). A l'inverse SMA, ne recevant qu'une seule entrée provenant d'IFGd affiche une moyenne élevée (0,81), autrement dit environ 20% de la variance observée de SMA peut être potentiellement expliquée par la connexion IFGd→SMA. Ce dernier résultat est aussi vrai pour le groupe à pratique constante où la moyenne pour SMA reste la même. Par contre les moyennes des variances pour M1 et PM se trouvent augmentées (0,64 pour M1 et 0,65 pour PM) indiquant de ce fait une baisse de la part de variance expliquée par le modèle. Ce résultat est peut être un premier indice d'un comportement différent de M1 et PM à travers les deux groupes.

Pour vérifier le poids qu'apportent ces valeurs à la qualité de l'ajustement, nous les avons fixées rendant ainsi les quatre degrés de liberté au modèle. Le tableau résultat est présenté en Annexe III et révèle des ajustements du modèle quasiment tous parfaits.

#### III-4.1 d Méthode mixte

Nous avons voulu conjuguer dans cette méthode les deux dernières approches à savoir la fixation à un taux de la variance totale et la fixation aux valeurs préalablement estimées. Ainsi nous fixons les variances résiduelles suivant deux critères :

- 1- Elles sont fixées aux valeurs précédemment estimées si elles sont inférieures à un certain taux.
- 2- Si la valeur estimée est supérieure au taux alors on la fixe à ce dernier.

Nous avons choisi les taux de 50, 60, 70 et 80% comme étant les limites ou seuils à ne pas dépasser. Les résultats des ajustements sont présentés dans le Tableau 10 (pour 50 et 60%) et Tableau 11 (pour 70 et 80%). Deux ajustements apparaissent significatifs pour une limite à 50% et 12 pour 60% sur les 18 possibles. Ces deux taux ne sont donc pas satisfaisants. En revanche les limites à 70 et 80% présentent des ajustements significatifs pour tous les blocs (ou séquences) dans les deux groupes de pratique. Pour la suite de l'étude nous opterons donc pour les résultats obtenus par la méthode mixte à 70% nous offrant un ajustement significatif sur l'ensemble des données et attribuant plus de poids au modèle (une part de variance expliquée par le modèle plus grande) que pour une limite à 80%

	Bloc & Séquences	$\psi \leq 50\%$				Indices d'ajustements			$\psi \leq 60\%$				Indices d'ajustements		
		M1	PM	SMA	GFI	chi2	RMSEA	p	M1	PM	SMA	GFI	chi2	RMSEA	p
Groupe à pratique Aléatoire	bloc1	0,2	0,2	0,5	1	8,81	0,12	<b>0,07</b>	0,2	0,2	0,6	1	2,86	<b>0,00</b>	<b>0,58</b>
	bloc2	0,3	0,3	0,5	1	14,47	0,18	0,01	0,3	0,3	0,6	1	6,12	<b>0,08</b>	<b>0,19</b>
	bloc3	0,3	0,2	0,5	1	19,45	0,22	0,00	0,3	0,2	0,6	1	9,26	0,13	<b>0,05</b>
	bloc4	0,3	0,2	0,5	1	13,05	0,17	0,01	0,3	0,2	0,6	1	5,27	<b>0,06</b>	<b>0,26</b>
	bloc5	0,3	0,2	0,5	1	16,59	0,20	0,00	0,3	0,2	0,6	1	7,43	0,11	<b>0,11</b>
	bloc6	0,2	0,3	0,5	1	10,93	0,15	0,03	0,2	0,3	0,6	1	4,03	<b>0,01</b>	<b>0,40</b>
	bloc7	0,4	0,4	0,5	1	13,03	0,17	0,01	0,4	0,4	0,6	1	5,25	<b>0,06</b>	<b>0,26</b>
	B	0,3	0,5	0,5	1	14,40	0,17	0,01	0,3	0,6	0,6	1	3,46	<b>0,00</b>	<b>0,48</b>
T	0,2	0,5	0,5	1	6,72	<b>0,08</b>	<b>0,15</b>	0,2	0,6	0,5	1	1,15	<b>0,00</b>	<b>0,89</b>	
Groupe à pratique constante	bloc1	0,5	0,5	0,5	1	33,00	0,31	0,00	0,6	0,6	0,6	1	13,07	0,17	0,01
	bloc2	0,5	0,5	0,5	1	37,91	0,33	0,00	0,6	0,6	0,6	1	15,84	0,20	0,00
	bloc3	0,5	0,5	0,5	1	29,63	0,29	0,00	0,6	0,6	0,6	1	12,39	0,17	0,01
	bloc4	0,5	0,5	0,5	1	16,15	0,20	0,00	0,5	0,6	0,6	1	4,94	<b>0,06</b>	<b>0,29</b>
	bloc5	0,3	0,4	0,5	1	2,30	<b>0,00</b>	<b>0,68</b>	0,3	0,4	0,6	1	0,11	<b>0,00</b>	<b>1,00</b>
	bloc6	0,5	0,5	0,5	1	15,26	0,19	0,00	0,6	0,6	0,6	1	5,34	<b>0,07</b>	<b>0,25</b>
	bloc7	0,5	0,5	0,5	1	22,69	0,25	0,00	0,6	0,6	0,6	1	7,76	0,11	<b>0,10</b>
	B	0,5	0,5	0,5	1	25,15	0,24	0,00	0,6	0,6	0,6	1	7,19	<b>0,09</b>	<b>0,13</b>
T	0,5	0,5	0,5	1	9,82	0,12	0,04	0,6	0,5	0,6	1	2,19	<b>0,00</b>	<b>0,70</b>	

**Tableau 10: Indices d'ajustement obtenus par la « méthode mixte » avec des taux seuils à 50 et 60%. Les variances résiduelles sont estimées en sacrifiant quatre degré de liberté au modèle. Elles sont ensuite soit fixées à la valeur estimée soit à 0,5 ou 0,6 si l'estimation est supérieure à ce taux. Les coefficients structuraux étant toujours identiques ne sont pas présentés par souci de clarté. Les indices en définissent les ajustements significatif ( $p < 0.05$  et  $RMSEA < 0.1$ ).**

	Bloc & Séquences	$\psi \leq 70\%$				Indices d'ajustements			$\psi \leq 80\%$				Indices d'ajustements		
		M1	PM	SMA	GFI	chi2	RMSEA	p	M1	PM	SMA	GFI	chi2	RMSEA	p
Groupe à pratique Aléatoire	bloc1	0,2	0,2	0,7	1	0,45	<b>0,00</b>	<b>0,98</b>	0,8	0,7	0,8	1	0,83	<b>0,00</b>	<b>0,93</b>
	bloc2	0,3	0,3	0,7	1	2,01	<b>0,00</b>	<b>0,73</b>	0,7	0,8	0,8	1	1,79	<b>0,00</b>	<b>0,77</b>
	bloc3	0,3	0,2	0,7	1	3,82	<b>0,00</b>	<b>0,43</b>	0,6	0,8	0,8	1	1,35	<b>0,00</b>	<b>0,85</b>
	bloc4	0,3	0,2	0,7	1	1,55	<b>0,00</b>	<b>0,82</b>	0,5	0,8	0,8	1	0,00	<b>0,00</b>	<b>1,00</b>
	bloc5	0,3	0,2	0,7	1	2,74	<b>0,00</b>	<b>0,60</b>	0,3	0,4	0,6	1	0,00	<b>0,00</b>	<b>1,00</b>
	bloc6	0,2	0,3	0,7	1	0,95	<b>0,00</b>	<b>0,92</b>	0,6	0,6	0,8	1	0,16	<b>0,00</b>	<b>1,00</b>
	bloc7	0,4	0,4	0,7	1	1,55	<b>0,00</b>	<b>0,82</b>	0,6	0,7	0,8	1	0,43	<b>0,00</b>	<b>0,98</b>
	B	0,3	0,7	0,7	1	0,19	<b>0,00</b>	<b>1,00</b>	0,8	0,7	0,7	1	0,00	<b>0,00</b>	<b>1,00</b>
T	0,2	0,7	0,5	1	0,00	<b>0,00</b>	<b>1,00</b>	0,7	0,5	0,6	1	0,00	<b>0,00</b>	<b>1,00</b>	
Groupe à pratique constante	bloc1	0,7	0,7	0,7	1	4,29	<b>0,03</b>	<b>0,37</b>	0,8	0,7	0,8	1	0,83	<b>0,00</b>	<b>0,93</b>
	bloc2	0,7	0,7	0,7	1	5,61	<b>0,07</b>	<b>0,23</b>	0,7	0,8	0,8	1	1,79	<b>0,00</b>	<b>0,77</b>
	bloc3	0,6	0,7	0,7	1	4,56	<b>0,04</b>	<b>0,34</b>	0,6	0,8	0,8	1	1,35	<b>0,00</b>	<b>0,85</b>
	bloc4	0,5	0,7	0,7	1	0,63	<b>0,00</b>	<b>0,96</b>	0,5	0,8	0,8	1	0,00	<b>0,00</b>	<b>1,00</b>
	bloc5	0,3	0,4	0,6	1	0,00	<b>0,00</b>	<b>1,00</b>	0,3	0,4	0,6	1	0,00	<b>0,00</b>	<b>1,00</b>
	bloc6	0,6	0,6	0,7	1	1,59	<b>0,00</b>	<b>0,81</b>	0,6	0,6	0,8	1	0,16	<b>0,00</b>	<b>1,00</b>
	bloc7	0,6	0,7	0,7	1	2,34	<b>0,00</b>	<b>0,67</b>	0,6	0,7	0,8	1	0,43	<b>0,00</b>	<b>0,98</b>
	B	0,7	0,7	0,7	1	1,04	<b>0,00</b>	<b>0,90</b>	0,8	0,7	0,7	1	0,00	<b>0,00</b>	<b>1,00</b>
T	0,7	0,5	0,6	1	0,09	<b>0,00</b>	<b>1,00</b>	0,7	0,5	0,6	1	0,00	<b>0,00</b>	<b>1,00</b>	

Tableau 11: Indices d'ajustement obtenus par la « méthode mixte » avec des taux seuils à 70 et 80%.

### III-4.2 Comparaisons des modèles et approche par modèles empilés

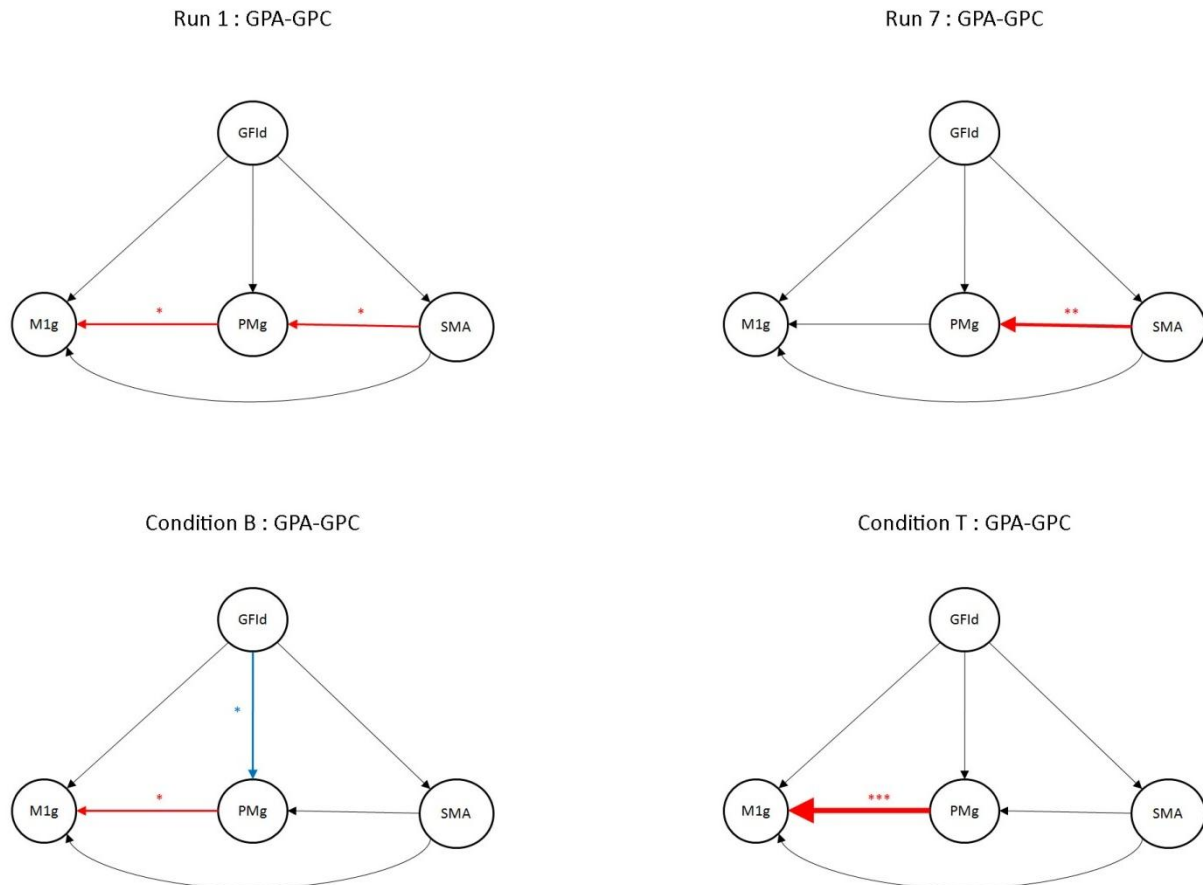
Afin d'analyser les différences potentielles de connectivité effective à travers les groupes, blocs ou conditions, nous effectuons une comparaison à l'aide de la méthode par modèles empilés. Nous déclinons les comparaisons suivant deux types : intergroupe et intragroupe. Les comparaisons sont réalisées pour toutes les connexions du modèle en suivant la méthode décrite au chapitre II-3.8 de cette partie. Les détails des comparaisons (ajustement des modèles libres et contraints (liés à la connexion testée) et degré de significativité  $p$ ) sont présentés en Annexe IV.

#### III-4.2 a Comparaison intergroupe

Nous comparons à travers le groupe à pratique aléatoire et celui à pratique constante, les blocs n°1 et 7, ainsi que les conditions de rétention B et de transfert moyen T. Les résultats sont présentés sur la Figure 42. Les flèches rouges témoignent d'une connexion significativement plus grande dans le groupe à pratique aléatoire (GPA) que dans le groupe à pratique constante (GPC). Inversement les flèches bleues révèlent une connexion significativement renforcée dans GPC.

En début de la phase d'entraînement (bloc 1), les connexions SMA→PMg et PMg→M1g sont plus importantes dans GPA que dans GPC ( $p < 0,05$  pour les deux). Ce résultat indique donc une plus forte implication du chemin SMA→PMg→M1g dans GPA. En fin d'entraînement (bloc 7), seule la connexion SMA→PMg est significativement ( $p < 0,03$ ) plus forte dans GPA que dans GPC. Pour la condition de rétention (B), le lien PMg→M1g est significativement plus important pour le groupe à pratique aléatoire ( $p < 0,05$ ) alors que le lien GFId→PMg faiblit dans ce même groupe ( $p < 0,05$ ). Enfin pour la condition de transfert T, la connexion PMg→M1g affiche un net renforcement dans GPA ( $p < 0,001$ ).



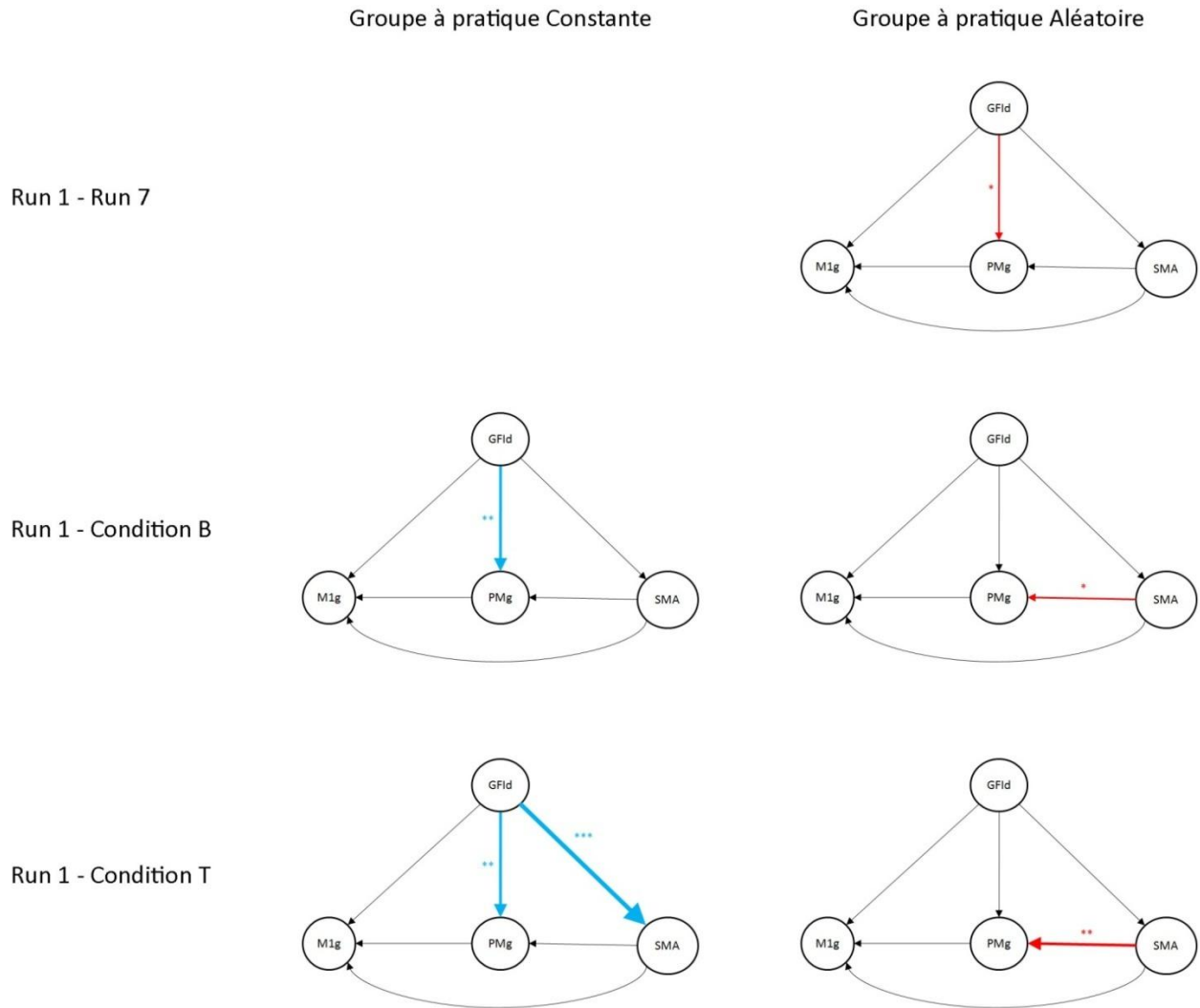


**Figure 42: Comparaison intergroupe de la connectivité effective pour les blocs 1 et 7 et les conditions B (rétention) et T (transfert). La comparaison s'appuie sur la méthode des modèles empilés et s'effectue sur tous les liens composant le modèle. Les flèches en rouge indiquent une connexion significativement plus forte dans le groupe à pratique aléatoire (GPA) que dans le groupe à pratique constant (GPC) A l'inverse, les flèches en bleu illustrent les connexions significativement plus forte dans GPC que dans GPA. La largeur de la flèche ainsi que le nombre d'étoiles associées rendent compte du degré de significativité. (\* :  $p < 0,05$  ; \*\* :  $p < 0,03$  ; \*\*\* :  $p < 0,001$ ).**

### III-4.2 b Comparaison intragroupe

Au sein d'un même groupe, nous comparons ici l'évolution des connectivités effectives à travers les blocs 1 et 7 de la phase d'entraînement et les conditions de rétention B et de transfert moyen T de la phase de test. La Figure 42 présente les résultats obtenus en ayant comparé le bloc 7 ainsi que les conditions B et T en fonction du bloc 1.

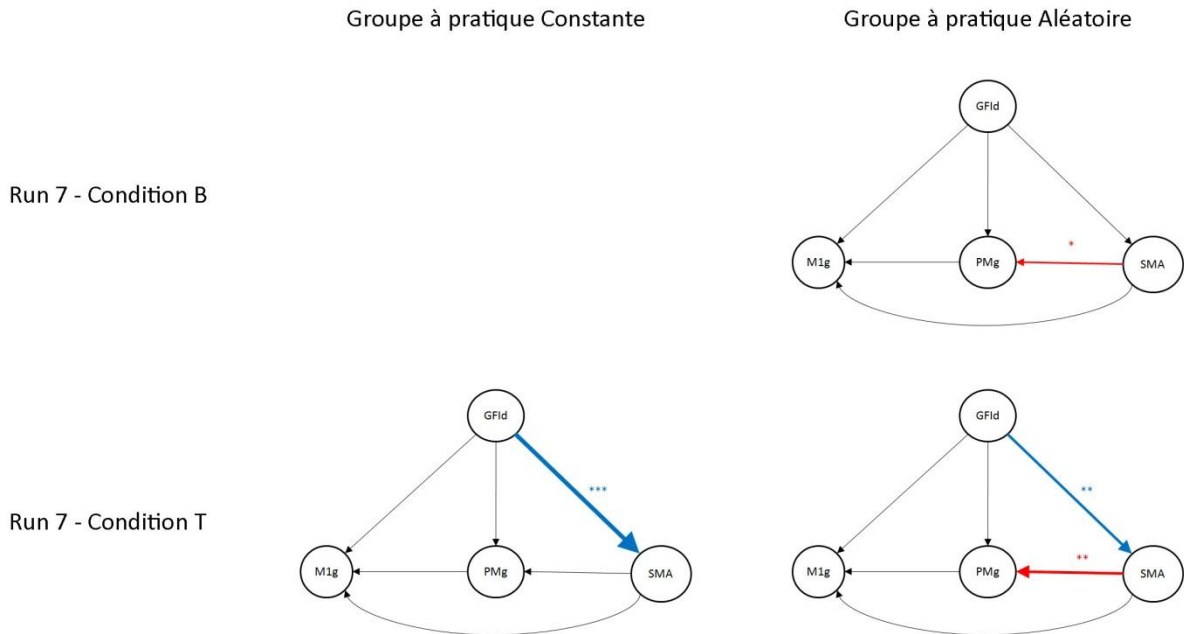
Aucune connexion n'est significativement différente entre le bloc 1 et 7 dans le groupe à pratique constante. Ce résultat montre que le modèle reste statistiquement identique dans les deux blocs et que les différences de connectivité observées sont uniquement dues à des fluctuations d'échantillons.



**Figure 43: Comparaison du bloc 7 et des conditions B et T par rapport au bloc 1 dans les deux groupes de pratique. Les flèches bleues (vs rouges) indiquent une connexion plus faible (vs. plus forte) dans le bloc 1. \* :  $p < 0,05$  ; \*\* :  $p < 0,03$  ; \*\*\* :  $p < 0,001$ .**

En revanche pour le groupe à pratique aléatoire, l'influence de GFid sur PMg s'affaiblit significativement durant le bloc 7 ( $p < 0,05$ ). Cette même connexion se renforce dans la condition B par rapport au bloc 1 dans le groupe PC ( $p < 0,03$ ). Pour le groupe PA, le lien SMA→PMg est plus important dans le bloc 1 que la durant la phase de test (B,  $p < 0,05$  et T,

$p < 0.03$ ). Enfin, les liens  $GFId \rightarrow PMg$  ( $p < 0,03$ ) et  $GFId \rightarrow SMA$  ( $p < 0,001$ ) se renforce dans la condition T par rapport au bloc 1 pour le groupe PC.



**Figure 44: Comparaison du bloc 7 avec les conditions B et T dans les deux groupes de pratique. Les flèches bleues (vs rouges) indiquent une connexion plus faible (vs. plus forte) dans le bloc 7. \* :  $p < 0,05$  ; \*\* :  $p < 0,03$  ; \*\*\* :  $p < 0,001$ .**

Pour le groupe PC le lien  $GFId \rightarrow PMg$  est significativement plus important dans le bloc 7 que dans la condition B ( $p < 0,05$ ) et T ( $p < 0,03$ ). A l'inverse nous trouvons pour les deux groupes de pratique que le lien  $GFId \rightarrow SMA$  est significativement ( $p < 0,03$  pour le groupe PA et  $p < 0,001$  pour le groupe PC) plus important dans la condition T que durant le bloc 7.

Nous ne trouvons aucune différence significative entre le bloc 7 et la condition B dans le groupe PC ni entre les conditions B et T dans les deux groupes.

## **III-5 DISCUSSION SUR CETTE ETUDE**

### **III-5.1 Détermination de la variance résiduelle**

Nous avons vu dans cette étude que le choix de la méthode de détermination de la variance résiduelle peut être crucial quant à la qualité de l'ajustement. L'approche décrite par Bullmore (Bullmore, Horwitz et al. 2000) qui utilise la Décomposition en Valeurs Singulières ne nous permet pas ici d'obtenir des ajustements significatifs sur l'ensemble des données. Ceci peut s'expliquer de deux manières : soit l'estimation des variances résiduelles par la DVS n'est pas satisfaisante, soit les signaux eux-mêmes qui résultent de la DVS ne conviennent pas pour obtenir un bon ajustement du modèle.

En fixant la variance à un taux de la variance totale observée (50, 60, 70 et 80%), nous nous sommes aperçus que ceci ne permettait pas un ajustement du modèle systématique. Le taux de 70% est le taux nous permettant d'obtenir le plus grand nombre d'ajustement significatifs, cependant ils se concentrent tous dans le groupe à pratique constante témoignant de plus grandes difficultés d'ajustement dans l'autre groupe. Le fait de fixer les variances résiduelles à un seuil identique pour chaque région correspond en réalité à des hypothèses fortes. Ceci signifie que la part de la variance inexpliquée à travers le modèle est identique sur l'ensemble des variables. De ce fait, les effets non pris en compte dans le modèle, ayant une influence sur la variance résiduelle en plus du bruit d'acquisition, agissent de la même manière sur chaque région cérébrale. Or il est difficile de supposer que toutes les régions cérébrales du modèle soient influencées de façon homogène par des aires en dehors du modèle. La preuve en est les résultats obtenus lorsque nous avons laissé les variances résiduelles libres à l'estimation. La région (SMA) en amont du modèle ne recevant qu'une seule entrée (de GFid) affiche un  $\psi$  relativement haut alors que les régions plus en aval (M1 et PM) recevant de multiples connexions montrent des variances beaucoup plus faibles. Il paraît logique que, pour une région donnée, la part de variance expliquée par le modèle augmente avec le nombre de connexions entrantes et que par conséquent la variance résiduelle diminue.

D'un autre côté cette méthode nous permet de contrôler la part de variance expliquée par le modèle. Par exemple lorsque nous estimons les variances résiduelles, nous trouvons quelques valeurs très élevées (>90%) laissant par cette occasion peu de prise au modèle pour pouvoir expliquer les données. Dans ce cas, définir un taux permet de spécifier l'implication

minimum du modèle dans l'explication de la variance observée et donc de contraindre le modèle à ne pas utiliser de variances résiduelles trop importantes.

Pour cette raison nous avons adopté une méthode mixte qui consiste à estimer les variances dans un premier temps puis dans un deuxième temps à les contraindre à une limite (70%) si et seulement si elles sont supérieures à cette limite. Cette approche nous donne les meilleurs résultats puisqu'elle nous permet d'obtenir des ajustements significatifs dans toutes les conditions. Cependant, le fait de considérer la variance résiduelle comme paramètre à estimer dans la première phase, prive le modèle d'autant de degré de liberté qu'il contient de variable. Dans notre cas nous obtenons 0 degré de liberté lorsque nous les laissons libres caractérisant ainsi un modèle « juste identifié ». Il est important de noter que cette démarche ne fonctionne que si le modèle est suffisamment simple et que le nombre de connexions qu'il comporte est relativement faible. En effet nous n'aurions pas pu recourir à cette méthode si notre modèle possédait une seule connexion de plus. Dans ce cas nous aurions obtenu un modèle avec un degré de liberté négatif (-1) menant à une sous identification et donc à une incapacité à estimer les paramètres.

### **III-5.2 Modulation du système moteur à travers les groupes : apport de la connectivité effective.**

Durant la phase d'acquisition, le groupe à pratique aléatoire (PA) s'est entraîné à gérer 3 séquences motrices alors que le groupe à pratique constante (PC) une seule. La tâche du groupe PA peut donc être vue comme plus complexe. Nous observons dans cette phase (bloc 1 et 7) que la connexion entre la SMA et PMg est significativement plus importante dans le groupe PA. Nous savons que l'un des rôles de la SMA est de planifier les mouvements complexes et que son activité augmente (indépendamment du reste du système moteur) pour une tâche motrice plus complexe (Erdler, Windischberger et al. 2001). Ce rôle est en accord avec notre résultat où le groupe PA requiert une influence plus importante de la SMA sur le cortex prémoteur puisqu'il s'agit de l'apprentissage d'une tâche plus complexe.

De plus au sein du groupe PA, nous remarquons que l'influence de la SMA sur PMg s'estompe dans la phase de test (B et T, Figure 43 lignes 2 et 3) par rapport au début de la phase d'acquisition (bloc 1).

Durant la phase de test le groupe PA réalise moins d'erreur que le groupe PC à la pratique de 3 séquences motrices. Il est important de noter que parmi ces trois séquences de la phase de test deux sont entièrement nouvelles. Ces résultats montrent que les sujets du groupe PA se sont spécialisés à traiter trois séquences à la fois et que lorsqu'on leur présente trois nouvelles séquences, ils enregistrent de meilleures performances que le groupe PA. De plus l'activation cérébrale engendrée par cette phase de test semble moins importante chez le groupe PA. Ce résultat pourrait apparaître comme un paradoxe : l'amélioration des performances enregistrées passerait elle par une sollicitation moins importante des régions impliquées ? Ce type de résultat est souvent observé dans les études portant sur l'apprentissage, il est interpréter comme la conséquence d'une spécialisation des aires corticales sollicitées qui entraîne une dépense énergétique moindre pour réaliser la tâche après apprentissage.

Nos résultats en connectivité effective sur cette étude apportent un éclairage complémentaire à la question. Nous montrons que la connexion PMg→M1g est significativement plus importante dans le groupe PA pour les conditions B et T (Figure 42). Ainsi durant la phase de test, le groupe PA utilise plus la connexion entre ces deux aires. Nous pouvons donc émettre l'hypothèse que durant l'apprentissage d'une tâche motrice, le cerveau s'adapte en optimisant le dialogue ou la transmission entre les régions sollicitées permettant par cette occasion un effort ou une activité neuronale moins importante de ces mêmes aires. Cette diminution de l'activité conjointe à une augmentation de la connectivité a été notamment observée lors de l'apprentissage de l'association visuelle entre objets et leur localisation (Buchel, Coull et al. 1999).

Ainsi les sujets du groupe PA semblent s'être plus habitués dans la structure du paradigme, c'est-à-dire la pratique de trois séquences et moins dans la tâche d'exécution motrice elle-même. Ceci est suggéré par le fait qu'ils réalisent moins d'erreurs dans la phase de test où tous les sujets pratiquent trois séquences. Cette spécialisation se traduit donc à la fois par une diminution de l'activité des régions motrices et un renforcement de la connexion PMg→M1g qui reste à interpréter.

### III-5.3 Rôle du GFId

Nos résultats témoignent d'une modulation de l'influence du GFId sur les régions motrices (PMg et SMA) à travers les différents groupes et phases. Notons tout d'abord que dans la phase de test, le GFId présente une influence plus importante sur le PMg pour le groupe PC que pour le groupe PA (III-4.2 b). Ce résultat s'accompagne d'une activation significativement plus importante du GFId (Figure 39) dans le groupe PC que dans le groupe PA. L'activité décroissante du GFId dans le groupe PA durant la phase d'apprentissage est également suivie par une diminution de son influence sur PMg (Figure 43). De plus, durant la première phase, le groupe PC n'étant pas dans un contexte interférentiel n'a pas eu recours à des processus d'inhibition et de contrôle à travers GFId tandis que lors de la phase de test, ce n'est pas le cas car un contexte interférentiel a été créé par la pratique de trois séquences motrices. Ainsi le groupe PC utilise ces processus d'inhibition ce qui se traduit par une influence significativement plus grande du GFId sur le PMg dans la phase de test qu'au début de l'apprentissage.

La condition de transfert (T) semble moduler plus particulièrement la connexion GFId→SMA dans les deux groupes. En effet cette connexion est significativement plus importante lors de la phase de transfert que lors du bloc 7 pour le groupe PA et PC. Nous rappelons que la condition de transfert est constituée de deux nouvelles séquences motrices. De ce fait nous retombons en partie dans la situation de la phase d'apprentissage du groupe PA où il existe plusieurs réponses possibles et concurrentes. Les sujets des deux groupes doivent alors à chaque essai, favoriser la bonne séquence et inhiber la mauvaise ce qui se traduit par une plus grande sollicitation de GFId. L'influence privilégiée portée sur la SMA peut s'expliquer par le fait qu'il s'agisse de la région en charge de la programmation et de la préparation motrice. La SMA paraît donc jouer un rôle plus important dans le traitement des deux nouvelles séquences que durant la séquence de rétention (B).

Ainsi cette analyse nous permet de révéler que le GFId module l'activité des aires motrices par deux voies qui remplissent des objectifs fonctionnels différents dans un contexte interférentiel d'apprentissage et d'exécution. L'apprentissage semble diminuer l'effet du GFId sur le PMg, dont le rôle est important dans la phase d'exécution de la séquence de mouvement, alors que le traitement de nouvelles séquences durant la condition de transfert

(exécution de nouvelles séquences de mouvement) augmente l'influence du GFId cette fois ci, sur la SMA, qui intervient plus dans la phase programmatrice de la réponse motrice.

Limites et conclusions

Notre modèle n'inclut pas une autre région importante de la fonction motrice qu'est le cervelet. Ce dernier semble jouer un rôle important dans la coordination des mouvements et dans l'apprentissage moteur. Les données du cervelet ont été acquises mais n'ont pas été incluses dans le modèle car les connexions se font principalement via des noyaux centraux et nous n'avons pas eu le temps d'avoir suffisamment d'éléments anatomiques pour pouvoir exploiter ces données. Ceci pourrait donc constituer une suite possible à cette étude.



# *IV- APPLICATION A UNE ETUDE SUR LA LECTURE*

---

Cette étude se place dans le cadre d'une collaboration avec un autre doctorant du laboratoire d'accueil, Yoni Levy ainsi que ses directeurs de thèse : Pierre Celsis et Jean-François Demonet. Dans une première partie nous aborderons brièvement la problématique de l'étude ainsi que les résultats principaux obtenus en activation. Ensuite nous verrons en quoi a consisté l'apport de la connectivité effective.

## **IV-1 PROBLÉMATIQUE**

### **IV-1.1 Introduction à l'étude**

La lecture est l'action de déchiffrer visuellement des signes graphiques qui traduisent le langage oral. Dans la plupart des langues, le système alphabétique fait correspondre un son du langage à un symbole qui est la lettre. Apprendre à lire requiert la connaissance approfondie de relations entre les phonèmes, c.à.d. sons élémentaires du langage, et les graphèmes, c.à.d. les lettres transcrivant les phonèmes. La lecture résulte d'un apprentissage qui dure plusieurs années et dont l'expertise augmente durant la vie humaine. Malgré cet apprentissage tardif (tant dans l'histoire de l'humanité que des individus), les processus

impliqués dans la lecture, c'est à dire dans l'identification des mots écrits, sont rapides, automatiques, irrépessibles et non conscients (Ferrand 2001). L'acquisition de la lecture nécessite une certaine maturation du système nerveux afin de pouvoir acquérir et relier les signes à leurs correspondants orthographiques, phonologiques et sémantiques. L'intérêt global de cette étude est de tenter d'éclaircir la manière dont cette expertise se manifeste dans le cerveau.

#### **IV-1.2 Modèle cognitif de la lecture**

Les modèles cognitifs de la lecture sont issus essentiellement des données de la neuropsychologie. Plusieurs observations essentielles de patients présentant des troubles de lecture (Price, Gorno-Tempini et al. 2003) amènent à penser qu'il existe des processus spécifiques à la lecture probablement liés à la nécessité de réaliser des conversions entre les lettres et les sons et que ces processus sont différents de ceux impliqués dans l'écriture et dans la reconnaissance visuelle d'objets.

Pour avoir accès à la signification d'un mot écrit, certains auteurs ont défendu l'hypothèse que la conversion de celui-ci en une représentation phonologique constituait une étape indispensable (Van Hout 2001). Le fait que tout lecteur habile est capable de prononcer un pseudomot est un argument majeur en faveur de cette hypothèse. Cependant, cette dernière a rapidement été mise en défaut car elle n'arrivait pas à rendre compte de la capacité du lecteur habile à comprendre des mots irréguliers à l'intérieur desquels la prononciation de certains graphèmes n'obéissait pas aux règles conventionnelles de correspondance, e.g. YACHT, OIGNON ou MONSIEUR. Cela a contraint à admettre que les correspondances sont loin d'être univoques et que l'identification des mots écrits repose également sur l'information orthographique.

##### *IV-1.2 a Le modèle à double voie*

Fondé sur ces constatations, le modèle de (Morton and Patterson 1980) décompose le processus de la lecture en « voie lexicale », dite directe, qui permet l'identification rapide des mots familiers, et en « voie phonologique », dite indirecte, qui permet d'identifier des mots non familiers. Ainsi, ce modèle qui est à la base de presque tous les modèles actuels de lecture, intègre à la fois les capacités de transformation phonologique et les capacités

orthographiques. Quand le lecteur habile reconnaît un mot qui lui est familier, la « voie lexicale » s'active. Chaque mot familier dispose d'une unité de reconnaissance qui s'activera dès qu'une quantité suffisante d'indices relatifs à ce mot est accumulée. Le seuil d'activation dépend de la fréquence d'usage du mot, ce qui fait que les mots fréquents sont plus rapidement reconnus que les mots rares. Ainsi cette voie de reconnaissance rend disponible la représentation sémantique. Cependant, les pseudomots ne disposent pas d'unités de reconnaissance, ainsi, lorsqu'ils sont lus par des lecteurs habiles, ils activent la «voie phonologique». Par conséquent, le lecteur habile doit segmenter la séquence orthographique en unités phonologiques sur la base d'un ensemble de règles de correspondance et assembler ensuite ces différents segments phonologiques.

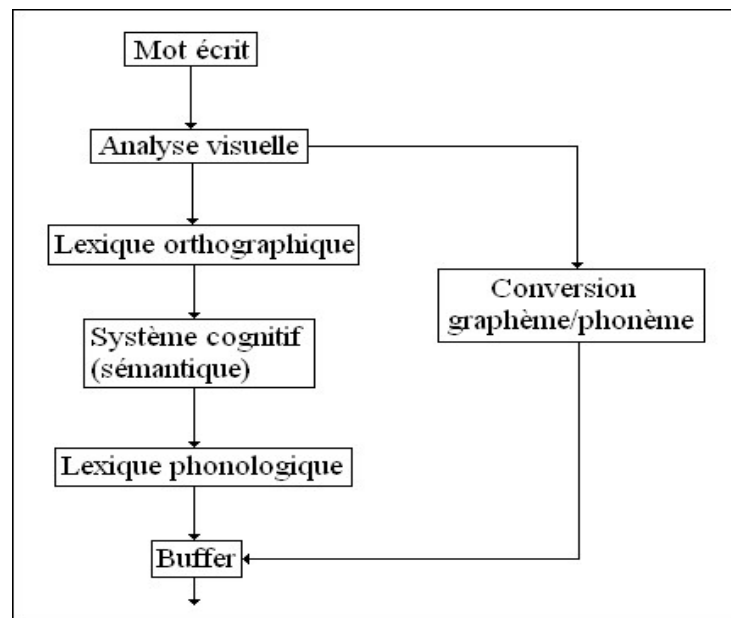


Figure 45: Modèle de Morton et Patterson (1980) représentant les deux procédures distinctes d'accès aux mots écrits familiers et non familiers. Tiré de Van Hout (2001).

Bien qu'à l'heure actuelle il existe un consensus général sur les processus impliqués par ces deux voies, il subsiste quelques divergences en ce qui concerne la première étape de traitement – l'accès au mot via l'analyse visuelle. Selon Coltheart et al. (Coltheart, Curtis et al. 1993), le système de reconnaissance de la forme visuelle du mot est uniquement lié à la voie directe. A l'inverse, d'autres auteurs (Warrington and Shallice 1980) argumentent que ce système est commun aux deux voies. Ainsi, un tel système permettrait non seulement de traiter le mot comme un tout mais aussi de traiter des unités infra-lexicales telles que graphèmes, syllabes ou morphèmes. Par conséquent, lorsqu'un mot est présenté, si les traits

reconnus sont suffisants, le mot est traité dans sa globalité et est convoyé par la voie directe. Dans le cas contraire, le mot est segmenté en unités infra-lexicales correspondant soit à des segments de lettres communément rencontrés, soit en graphèmes simples.

#### IV-1.2 b Les interactions des deux voies

Bien que le modèle de Morton et Patterson suggère que les deux voies fonctionnent de manière indépendante, il est accepté aujourd'hui que cela ne soit pas tout à fait le cas et que les deux voies « interagissent ». Un des modèles prenant en compte cette possibilité est celui appelé modèle en « triangle » (Seidenberg and McClelland 1989), dans lequel les représentations de la forme visuelle des mots, leurs représentations sémantiques et leurs représentations phonologiques sont toutes interconnectées. Dans ce modèle, la lecture de pseudomots implique une forme de généralisation des associations orthographe → phonologie. En plus du besoin de généralisation, la lecture de pseudo-mots diffère de la lecture de mots en ce sens qu'elle ne présente pas de support collatéral avec les représentations sémantiques. Ainsi, un trouble spécifique de la lecture de pseudo-mots avec une lecture de mots et une répétition de pseudo-mots épargnées, pourrait résulter d'une perturbation de la partie du modèle réalisant la liaison orthographe – phonologie (Farah et al., 1996).

#### IV-1.2 c Les contributions des études anatomo-cliniques et de l'imagerie fonctionnelle aux modèles

Selon Price et al. (2003), ni les études anatomo-cliniques, ni l'imagerie fonctionnelle ne permettent de distinguer les deux voies de lecture. Une explication plausible serait qu'une co-activation simultanée rendrait les deux voies non-déTECTABLES par l'imagerie cérébrale (Mechelli et al., 2003a ; Price et al., 2003). En revanche, la méta-analyse de 35 études, réalisée par Jobard et al. (2003), semble détecter des aires impliquées préférentiellement dans l'une ou l'autre de ces voies. Les auteurs proposent que la voie directe se reflète par la co-activation du gyrus fusiforme (traitement visuel) et des aires lexico-sémantiques (gyrus temporal inférieur, temporal moyen postérieur et la pars triangulaire du gyrus frontal inférieur), alors que la voie indirecte impliquerait le gyrus temporal supérieur, la pars operculaire de l'aire de Broca et le gyrus supramarginal (mémoire de travail, conversion graphème/phonème). En résumé, il est généralement accepté que la lecture se fait par deux

voies qui sont probablement interconnectées et que les aires cérébrales impliquées ne sont pas nettement spécifiques.

Le but de ce travail fut d'étudier l'implication des aires cérébrales spécifiques au traitement visuel d'un grand répertoire de stimuli de complexité linguistique croissante : pseudo-lettres, lettres, trigrammes, syllabes, non-mots, pseudo-mots et mots. La structure de cette étude permet, en appliquant des contrastes variés, de tester les corrélats cérébraux des processus principaux impliqués dans la lecture. L'une des hypothèses avancées dans ce travail est l'existence d'une progression du pôle occipital vers le frontal, soit par la voie ventrale, i.e. via le lobe temporal, soit par la voie dorsale, i.e. via le lobe pariétal. Les stimuli non-alphabétiques activent des régions occipitales, les lettres activent principalement la région occipito-temporale et les mots ainsi que les pseudo-mots activent en plus de ces régions des aires pariétales et frontales.

## **IV-2 PROTOCOLE EXPERIMENTAL**

### **IV-2.1 Sujets**

Seize sujets (8 hommes, 8 femmes, âgés de 22 à 33 ans), avec vision normale ou corrigée ont participé à cette étude. Aucun parmi eux ne possède d'antécédents neurologique ou psychiatrique et n'étaient sous prescription médicamenteuse. Ils sont également tous droitier et possèdent comme langue maternelle le français. Les sujets ont subi une batterie de test neuropsychologique dans le but d'évaluer leur QI, leur aptitude métaphonologique ainsi que pour écarter tout problème d'illettrisme, de dyslexie ou d'attention visuo-spatiale.

### **IV-2.2 Tests neuropsychologiques**

Une batterie de tests neuropsychologiques tels que les épreuves : *Vocabulaire*, *Similitudes*, *Mémoire de chiffres*, *Cubes*, *Assemblage d'objets*, *Digit naming*, *D2*, *L'Alouette* et *l'épreuve de lecture de mots fréquents et de pseudo-mots* est réalisée. Ces tests ont pour principal objectif d'écarter de l'étude les sujets possédant des aptitudes générales insuffisantes

(troubles particuliers, retard de la lecture, etc...) Parmi tous ces tests nous nous intéresserons ici plus particulièrement à l'épreuve de lecture de mots fréquents et de pseudo-mots. Cette épreuve comporte des structures syllabiques et phonologiques similaires afin de juger de l'efficacité des sujets à utiliser la voie phonologique. Cette dernière mesurant le temps de réaction à la lecture de mots et de pseudo-mots, permet de contrôler l'influence de la familiarité des séquences écrites sur leur reconnaissance.

Un dysfonctionnement marqué de cette voie est généralement appelé dyslexie phonologique. Les difficultés classées sous ce terme sont liées à une faible connaissance des associations graphème-phonème. Le lecteur ayant de telles difficultés, utilise la voie lexicale par laquelle les mots sont reconnus à partir d'indices visuels parfois incomplets. Plus le mot sera familier, plus il sera identifié facilement malgré les difficultés de décodage. Ainsi, une difficulté à utiliser la voie phonologique se caractérise généralement par une lecture laborieuse des mots non-familiers tels que les pseudo-mots.

Ces temps de réactions sont ensuite transformés en scores<sup>1</sup> sanctionnant d'une part l'aptitude à la lecture de mots et d'autre part celle à la lecture de pseudo-mots.

#### **IV-2.3 Stimuli**

Huit conditions différentes ont été proposées aux sujets durant l'expérience. Ces conditions ont été formées de façon à intégrer une complexité linguistique croissante : pseudo-lettre, lettre, chaîne de consonnes, syllabe, non-mot, pseudo-mot, mot et mot pseudo-lettre. Un exemple de chacun des ces stimuli est illustré sur la figure suivante (des précisions sont également présentées en Annexe V):

---

<sup>1</sup> Un faible score correspond à un temps de réaction élevé

୧୧୧୩୧୧୧

A: Pseudo-lettre

୧brlrf୧

E: Non-mot

୧୩୧୧୧୧୧

B: Mot pseudo-lettres

୧୧lib୧୧

F: Syllabe

୧୧୧b୧୧୧

C: Lettre

୧balai୧

G: Mot

୧୧blc୧୧

D: 3 consonnes

୧labai୧

H: Pseudo-mot

Figure 46: Illustration des huit conditions présentées à chaque sujet. Chacune des conditions est enchâssée entre des pseudo-lettres identiques.

Les conditions ont été conçues de façon à pouvoir être ordonnées suivant leur complexité linguistique. Il a été ainsi proposé une mesure permettant de rendre compte de cette complexité et baptisée « *Linguistic Processing Load* » ou LPL.

୧୧୧୩୧୧୧ ୧୩୧୧୧୧୧ ୧୧୧b୧୧୧ ୧୧blc୧୧ ୧brlrf୧ ୧୧lib୧୧ ୧balai୧ ୧labai୧

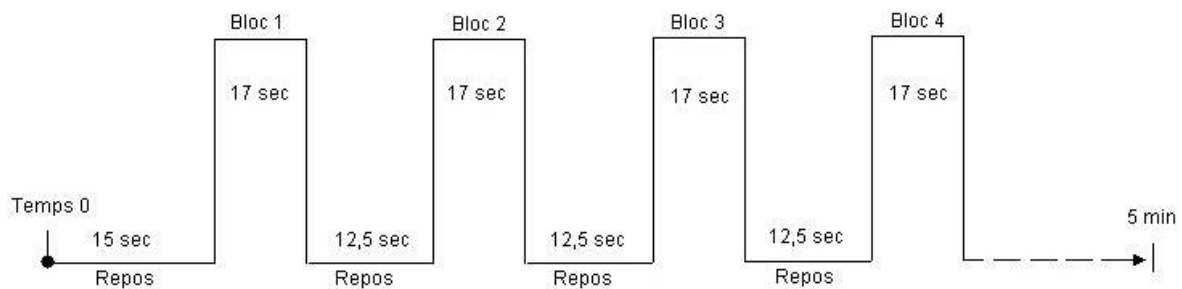
Catégories	<p>୧୧୧୩୧୧୧ ୧୩୧୧୧୧୧ ୧୧୧b୧୧୧ ୧୧blc୧୧ ୧brlrf୧ ୧୧lib୧୧ ୧balai୧ ୧labai୧</p>							
	Pseudo-lettre	5-pseudo-lettres	Lettre	3-lettres	5-lettres	Syllabe	Mot	Pseudo-mot
Unité lexicale						1	3	2
Unité phonologique						1	2	2
Familiarité orthographique			3	1	1	2	2	2
Pénibilité à la lecture			1	3	3	2	1	4
Traits	1	3	1	2	3	2	3	3
LPL	1	3	5	6	7	8	11	13

Figure 47: Score LPL pour les huit catégories de stimuli. Le score LPL est calculé en sommant les sous-catégories (Unité lexicale, Unité phonologique, Familiarité orthographique, Pénibilité à la lecture et Traits).

De cette manière, nous pouvons par exemple considérer que les Pseudo-mots possèdent une charge linguistique plus importante que les Mots, Syllabes ou Lettres. Implicitement nous comprendrons alors que les Pseudo-mots offrent une lecture plus complexe que pour les autres items présentés.

#### IV-2.4 Paradigme expérimental

L'expérience comporte 5 sessions de 5 minutes chacune. Dans chacune d'elles, 10 blocs de 17 secs sont alternés avec des blocs de 12.5 secs de condition contrôle (design bloqué) ; cette condition contrôle est une période dite de relaxation qui permet à la réponse hémodynamique de regagner un état basal. Durant cette condition une croix de fixation est présentée, les sujets sont priés de la fixer de manière passive en attendant la présentation du prochain stimulus.



**Figure 48: Design expérimental de l'étude. Les 8 conditions présentées sont réparties de manière pseudo-aléatoire dans les 5 sessions constituées de 10 blocs chacune. Un bloc correspond à la présentation de l'une des conditions.**

Les blocs sont présentés dans un ordre pseudo aléatoire pour varier au maximum les transitions entre les différentes conditions, tout en évitant la répétition d'une même condition dans des blocs successifs. L'organisation des blocs ainsi que celle des sessions est la même pour tous les sujets, ce qui permet de conserver un protocole identique mais aléatoire pour tous (l'ordre de présentation est présenté en Annexe VI). Chacune des 8 conditions est répétée à travers six blocs, répartis pseudo-aléatoirement dans les 5 sessions. Chaque session débute par une fixation d'une petite croix centrée pendant 15 sec, suivie par dix blocs de 17 secondes chacun. Les dix blocs s'enchaînent avec un intervalle inter-blocs de 12,5 secondes de fixation



de la croix, le temps nécessaire à la relaxation de la réponse hémodynamique et s'achèvent par 5 secs de fixation finale de la croix (Figure 48).

#### *IV-2.4 a Paramètres d'acquisitions*

Les images ont été acquises au service de neuroradiologie de l'hôpital Purpan à Toulouse sur un imageur Siemens Magnetom Vision (Erlangen, Allemagne) de 1,5T. Les images fonctionnelles pondérées en T2\* ont été obtenue à l'aide d'une séquence EPI et des paramètres suivant :

- ✓ TE=60ms
- ✓ TR=2430ms
- ✓ Angle de bascule=90°
- ✓ Champ de vue (FOV)=250mm
- ✓ Matrice d'acquisition : 64×64×16 voxels
- ✓ Taille d'un voxel=3.91×3.91×5

Une image anatomique 3D est également acquise à la fin de l'expérimentation fonctionnelle avec les paramètres listés ci-dessous :

- ✓ TE=4ms
- ✓ Angle de bascule=8°
- ✓ FOV=300mm
- ✓ Taille de voxel=1.17×1.17×1.18 mm

#### *IV-2.4 b Traitements des images*

Toutes les images fonctionnelles ont été traitées à l'aide d'outils implémentés dans le logiciel SPM2 (Wellcome Department of Cognitive Science, <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk>) Les 6 premières images de chaque session n'ont pas été prises en compte dans l'analyse afin de garantir un signal stabilisé. Une correction de type « slice timing » a été réalisée avec la quinzième coupe de chaque volume servant de référence. Les images ont été réalignées sur le soixantième volume de chaque session, pris comme référence pour corriger les mouvements de tête. Le soixantième volume de la cinquième session, réalisée juste avant l'acquisition des images anatomiques, a été choisi comme référence de toutes les images fonctionnelles. Ensuite, les images anatomiques (en T1) étaient coregistrées à l'image de référence

fonctionnelle pour être utilisées durant l'étape de normalisation des images fonctionnelles dans l'espace MNI (Montreal Neurological Institute) de SPM (dimensions de 2x2x2 mm). Enfin, ces images étaient lissées avec un filtrage gaussien de largeur à mi-hauteur de 6x6x6 mm, respectivement dans les dimensions x, y et z.

## **IV-3 RESUME DES RESULTATS D'ACTIVATION**

### **IV-3.1 Une activation sérielle lorsque la complexité linguistique augmente**

Nous ne détaillerons évidemment pas ici tous les résultats d'activation liés à cette étude, cependant nous présenterons les résultats principaux qui ont motivé une analyse complémentaire en connectivité effective.

#### *IV-1.1 a Traitement visuel et région postérieures*

Afin de déterminer quelles sont les aires spécifiques qui sont recrutées lors du traitement visuel des stimuli, une étude en conjonction est réalisée. Celle-ci permet de révéler les régions qui sont significativement activées durant toutes les conditions (conjonction nulle,  $p < 0.005$  non corrigé et  $k > 30$ ). Les résultats montrent une activation bilatérale dans les régions occipitales médianes gauche et droite (OM-G/D) représentée en rouge dans la Figure 49. Ce résultat confirme le rôle bilatéral et égal de ces aires dans le traitement d'inputs visuels indépendamment du stimulus présenté.

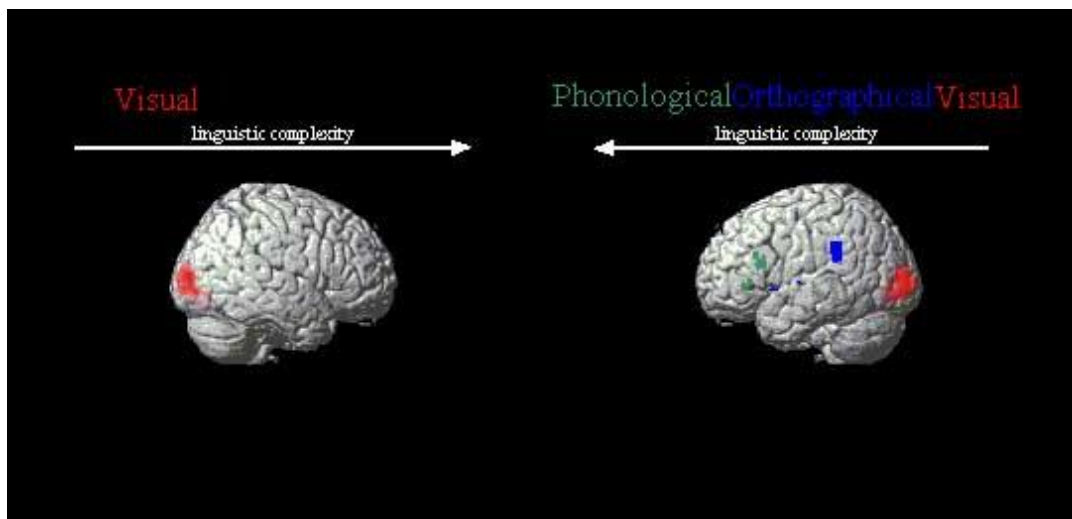


Figure 49: Analyses SPM de conjonction pour les étapes cognitives suivantes: visuelle (rouge), orthographique (bleu) et phonologique (vert). Elles illustrent les patterns d'activation correspondant aux régions clés (G/D MOG, OT/LPS, GFI g) Tiré de Levy et al.

#### *IV-3.1 a Traitement orthographique et régions postérieures et intermédiaires*

Dans le but d'étudier l'effet orthographique (nombre croissant de lettre dans le stimulus) sur l'activité de l'occipital médian, une analyse par région d'intérêt est effectuée en incluant toutes les catégories sauf *Mot*, *Syllabes* et *Pseudo-mot*. Ces dernières présentent en plus un poids phonologique et lexico-sémantique qui perturberait l'analyse. Il est alors montré que pour les catégories *Chaîne de consonnes* et *Non-mot*, l'occipital médian présente une plus grande activation à gauche qu'à droite.

De la même manière que pour le traitement visuel, les régions cérébrales qui sont impliquées dans le traitement orthographique sont révélées en réalisant une étude de conjonction sur toutes les catégories de stimuli qui présentent des lettres (conditions de C à H). Des activations significatives sont trouvées (conjonction nulle,  $p < 0.005$ ) dans l'occipital médian (bilatéral BA18/19 et gauche BA37), le gyrus temporal inférieur gauche (GTI, BA 37), le précuneus gauche et le lobule pariétal supérieur gauche (LPSg, BA7). Ce résultat confirme selon les auteurs de l'étude le rôle de la région occipito-temporale gauche (OTg) dans le traitement des lettres et caractère de lettres déjà avancée dans la littérature.

Une analyse par région d'intérêt dans les régions OTg et LPSg pour les conditions orthographiques (C à H) montre une activation significativement plus forte dans la condition *Pseudo-mot* que toutes les autres conditions. Ce résultat est interprété comme une implication plus forte de ces régions dans la lecture de pseudo-mots. De plus une étude en conjonction des contrastes orthographiques (chaîne de lettres vs. chaînes de pseudo-lettres) révèle une activation significative dans LPSg et non dans OTg. Ceci confirmerait selon les auteurs une spécialisation corticale des lettres dans la région LPSg et non dans OTg.

#### *IV-3.1 b Traitement phonologique, lexical et régions antérieures*

Les régions impliquées dans le traitement des items phonologiques sont obtenues à l'aide :

- ✓ D'une analyse en conjonction des conditions dites phonologiques c'est-à-dire les conditions contenant au moins une syllabe (*Syllabes, Pseudo-mots* et *Mots*).
- ✓ En contrastant les stimuli prononçables n'ayant pas de sens (*Pseudo-mots* et *Syllabes*) avec les stimuli non prononçables n'ayant aussi pas de sens (*Non-mots* et *chaîne de 3 lettres*). Ce contraste est appelé contraste « syllabique ».

L'overlap de i) et ii), autrement dit les régions cérébrales activées dans les deux analyses i) et ii) révèle un rôle de BA46 et BA44/45 gauche (gyrus frontal inférieur gauche) dans les processus phonologiques (en vert sur la Figure 49).

#### **IV-3.2 Contraste linéaire**

L'idée de cette analyse est de confirmer l'implication progressive (partant de la droite vers la gauche et du postérieur vers l'antérieur) des régions sollicitées lors de la lecture avec un LPL croissant. Pour ce faire un contraste linéaire a été appliqué ( $p < 0.05$  corrigé FWE,  $k > 30$  voxels) à travers l'ensemble du cerveau révélant ainsi les régions dont l'activité se renforce lorsque le LPL augmente. Le résultat est présenté sur la Figure 50 et révèle les régions suivantes: gyrus précentral gauche, IFG gauche, l'insula gauche, le LPSg, les gyri frontaux médian et inférieur droit, ainsi que le gyrus temporal supérieur gauche.



**Figure 50:** A gauche : Régions dont l'activité augmente avec la valeur du LPL. A droite : Forte corrélation entre l'activité des pics pour les régions LPSg et IFGg. D'après les auteurs de l'étude.

De plus les voxels des pics d'activation obtenus dans le LPSg et IFGg montrent une forte corrélation avec l'augmentation du score LPL (Corrélation de rang de Spearman,  $p < 0.05$ ;  $r = 0.86$  et  $r = 0.88$  respectivement). Ce résultat appuie l'idée que le réseau fronto-pariétal gauche est recruté lors de traitement orthographique et phonologique.

#### **IV-4 MOTIVATIONS D'UNE ETUDE EN CONNECTIVITE EFFECTIVE ET HYPOTHESES**

Si un nombre croissant de régions cérébrales est sollicité lors de tâche linguistique avec une demande orthographique et phonologique de plus en plus importante, et ce suivant un certain axe de progression (postérieur vers antérieur), il devrait être possible de rendre compte de ce phénomène à travers la connectivité fonctionnelle et effective. En constituant un modèle composé des régions clés de cette progression, et en le testant sur les différents stimuli linguistiques, nous devrions observer lorsque la charge linguistique augmente plusieurs effets:

- 1- Un renforcement des connections entre les régions antérieures et notamment celles en relation avec le GFIg, dernière aire du réseau sollicitée dans les processus phonologiques et orthographiques.

- 2- Un renforcement ou une modification des connections entre les régions intermédiaires.
- 3- Une stabilité des connections entre les régions postérieures. Les aires visuelles (MOG) sont sollicitées quelque soit la catégorie de stimulus et ne devrait donc pas être influencée.

De plus nous pourrions constituer notre modèle de connectivité de façon à rendre compte du modèle théorique de la lecture qui décrit deux voies distinctes et inter-agissantes de traitement : la voie directe/lexicale et la voie indirecte/non-lexicale. Nous pourrions ainsi valider ce modèle théorique au travers d'une étude en connectivité sur ces données.

Nous confronterons dans un premier temps les modèles établis sur le groupe entre les conditions *Mot* et *Pseudo-mot*. Nous espérons par ce moyen mettre en évidence une utilisation prépondérante de la voie directe lors de la lecture de mots (condition *Mot*) et de la voie indirecte lors de la lecture de pseudo-mot (conditions *Pseudo-mot*).

Dans un deuxième temps, il serait aussi intéressant d'étudier à l'échelon individuel une éventuelle relation entre les modèles de connectivité effective et les scores obtenus lors des tests neuropsychologiques (cf chapitre IV-2.2). L'hypothèse avancée serait que les sujets enregistrant le meilleur scores à la lecture de mots (vs. pseudo-mots) sont également ceux qui emploient le plus la voie directe (vs indirecte).

## **IV-5 CONNECTIVITE: PRE-TRAITEMENT**

### **IV-1.1 Détermination du modèle**

Comme nous l'avons vu dans le chapitre précédent, les analyses en activation révèlent entre autre quatre régions importantes relatives au traitement de stimuli avec une complexité linguistique croissante: il s'agit de MOG (gauche et droite), LPSg, OTg et GFIg.

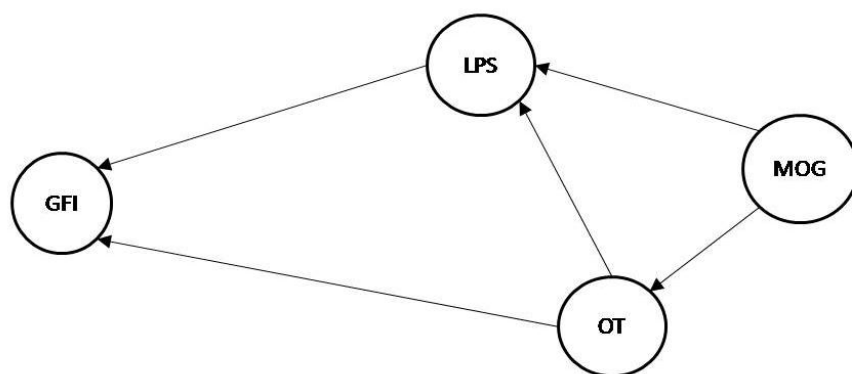
Afin de ne pas complexifier le modèle nous avons opté pour une étude unilatérale du cerveau en nous consacrant uniquement à l'hémisphère gauche. Comme nous l'avons vu,

l'augmentation du LPL entraîne une latéralisation à gauche des processus neuronaux dédiés à la lecture. C'est pourquoi nous décidons, en accord avec les auteurs de l'étude, d'inclure dans le modèle SEM les quatre régions suivantes :

- MOG
- LPS
- OT
- GFI

Afin de ne pas alourdir la notation, nous omettons dorénavant de spécifier le coté « gauche » car toutes les régions sélectionnées appartiennent au même hémisphère.

Une fois les régions sélectionnées, nous devons spécifier les connexions entre celles-ci. Le point d'entrée du modèle est la région visuelle MOG où ont lieu les premières étapes du traitement. A partir de cette aire nous modélisons deux autres liens, l'un allant de MOG vers LPS et l'autre de MOG vers OT. Puis nous rajoutons deux autres liens allant de LPS vers GIF et d'OT vers GIF. GIF étant la dernière région du modèle où aucune autre connexion n'émerge. Enfin nous ajoutons également un lien d'OT vers LPS. Ce modèle de connectivité a été constitué de façon à rendre compte à la fois de la progression postero-antérieur du processus et du modèle à double voies. De ce fait le modèle présenté graphiquement sur la figure suivante a été établi sur des considérations théoriques et des hypothèses de travail.



**Figure 51: Modèle SEM appliqué sur l'étude de la lecture. Quatre régions sont incluses dans l'analyse SEM : Gyrus occipital médian (MOG), région occipito-temporale gauche (OT), le lobule pariétal supérieur gauche (LPS) et le gyrus frontal inférieur (GFI). 5 connexions sont également prises en compte.**

Suivant la formule du chapitre II-2.4 b, le nombre de degré de liberté d'un tel modèle est égal à 5 (pour 5 connexions) si les variances résiduelles sont fixées et 1 si elles sont estimées.

Il est à noter que nous avons initialement inclus la connexion LPS→OT, caractérisant de fait un modèle à zéro degré de liberté, mais que celle-ci n'apportait pas une amélioration significative à l'ajustement du modèle. Nous avons donc décidé de l'omettre afin de garantir à qualité d'ajustement équivalent, le modèle le plus simple (avec le moins de connexions)

#### IV-5.1 Détermination des signaux référents pour la connectivité effective

Une région d'intérêt (ROI) en trois dimensions est centrée sur le pic d'activation de chaque aire sélectionnée pour le modèle (MOG, OT, LPS et GFI). Les coordonnées de ces pics sont référencées dans le tableau suivant. La ROI est un cube de 7 voxels de côté (soit 14 mm). Le signal représentatif de chaque aire est formé en calculant la moyenne de tous les signaux IRMf de la région d'intérêt. Nous obtenons ainsi un ensemble de fichiers par sujet et par session contenant les signaux des quatre régions.

Régions	Aire de Brodman	Coordonnées MNI (mm)		
		x	y	z
MOG	BA18	-32	-91	10
OT	BA37	-46	-68	-5
LPS	BA7	-24	-50	43
GFI	BA45	-51	18	14

Tableau 12: Coordonnées MNI en mm du centre des ROI formées dans chaque aire cérébrale intégrant le modèle SEM.

#### IV-1.1 Paradigme bloqué et conditions enchevêtrées

Le paradigme de l'étude est en mode bloqué et les conditions sont répétées plusieurs fois à travers les sessions. A ce stade nous n'avons seulement recueilli que les signaux IRMf bruts rendant compte d'une session entière. Notre objectif est ici de constituer un signal représentatif d'une aire et d'une condition. La stratégie serait alors d'extraire toutes les parties



des signaux correspondant à la condition considérée et de les concaténer de façon à obtenir un nouveau signal entièrement spécifique à la condition et à la région cérébrale. Cette méthode a été précédemment employée pour les mêmes objectifs (Honey, Fu et al. 2002). Honey et al ont simplement extrait les signaux en prenant soin de prendre un décalage de deux acquisitions (afin de laisser le temps à la réponse hémodynamique de s'installer après le début de la condition).

Nous proposons ici une méthode plus originale qui consiste à convoluer le signal avec la réponse hémodynamique. Lors de la constitution du design expérimental sous le logiciel SPM2, nous créons automatiquement un fichier contenant les réponses hémodynamiques pour chaque condition et dans chaque session. Ainsi, pour une condition et dans une session, nous obtenons un signal de même longueur que le signal fonctionnel et contenant les réponses hémodynamiques associés aux présentations de la condition considérée et des zéros partout ailleurs. Une routine Matlab® a été développée afin de sélectionner le bon profil hémodynamique dans le fichier SPM et de le convoluer avec le signal. Ceci nous permet de sélectionner de manière plus aisée la partie à extraire du signal fonctionnel tout en préservant les contraintes de délais hémodynamiques.

La réponse hémodynamique est relativement délayée dans le temps poursuivant sa course au-delà du début de la condition suivante. Pour ne pas parasiter le signal d'une condition avec celui d'une autre, nous nous sommes assurés de prendre seulement en compte le résultat de la convolution correspondant à la condition (sept acquisitions) et au repos (cinq acquisition) qui suit, c'est-à-dire les onze premières mesures.

#### *IV-5.1 a Concaténation et fréquences induites*

La concaténation des signaux correspondant à des conditions répétées périodiquement peut engendrer des fréquences fortuites. Ces fréquences correspondent à des composantes potentiellement présentes dans tous les signaux concaténés ce qui peut affecter considérablement le calcul des corrélations entre ces signaux. Il est donc important d'éclaircir ce point et de vérifier cette hypothèse.

Les fréquences induites devraient principalement correspondre à la largeur temporelle de la fenêtre d'extraction des signaux ( $11 \times 2.43 \text{sec} = 26.73 \text{sec}$ ). Si notre hypothèse est valide nous devrions observer un pic fréquentiel autour de  $0.037 \text{ Hz}$  (soit  $1/(26.73 \text{sec})$ ).

Pour vérifier cette dernière, nous comparons pour une même région, la densité spectrale de puissance moyenne des sessions à celle obtenue à partir du signal reconstitué par concaténation. La première DSP est la moyenne des spectres fréquentiels obtenus pour une région dans chaque session. La seconde est, pour la même région, la moyenne calculée à partir des signaux concaténés pour les huit conditions.

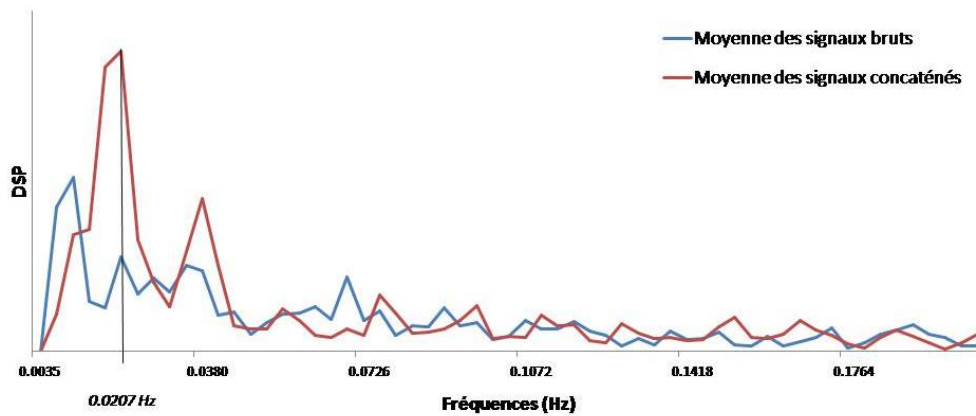


Figure 52: Densités spectrales de puissance. En bleu DSP moyenne pour une région des cinq sessions. En rouge, DSP moyenne pour la même région des huit conditions concaténées dans un signal recomposé.

Nous pouvons observer sur la Figure 52 que les signaux concaténés présentent un pic fréquentiel autour de 0.038 Hz environ. Cette fréquence est relativement proche de celle à laquelle nous nous attendions et correspond sans doute au schéma cyclique lié à la fenêtre temporelle d'extraction. Ce pic n'est cependant pas le plus important, nous pouvons en effet noter une fréquence induite plus présente dans le signal à environ 0,021 Hz qui est approximativement la moitié de la première et qui est aussi liée au phénomène de concaténation. On peut en effet supposer que des composantes à basses fréquences présentes dans les fenêtres d'extractions se retrouvent surreprésentées après concaténation.

Pour éviter la participation de ces fréquences induites dans le calcul des corrélations, nous appliquons un filtre passe-haut (filtre butterworth d'ordre 10) avec une fréquence de coupure à 0.05Hz. L'application du filtre est illustrée par la DSP du signal résultant sur la figure suivante :

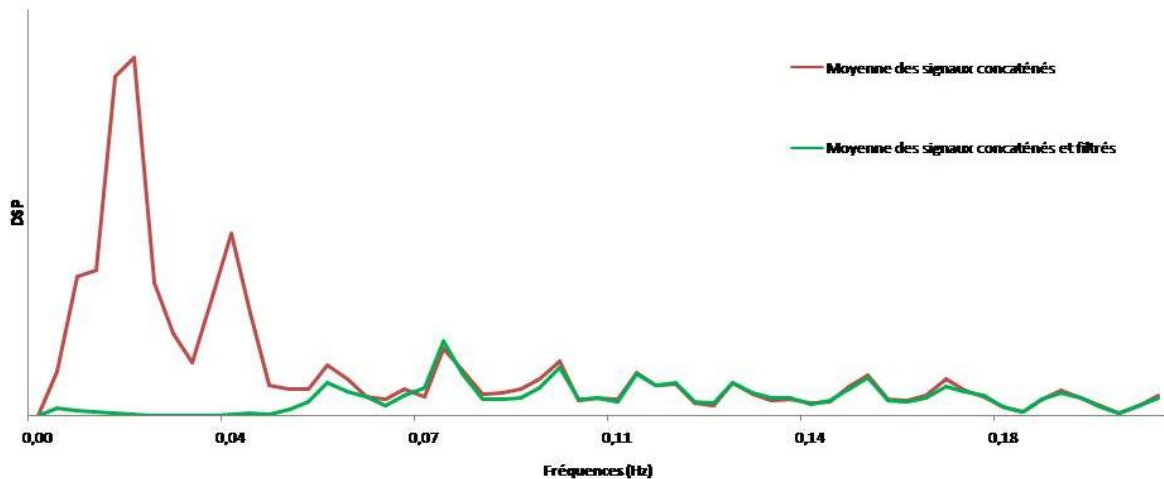


Figure 53: Densités spectrales de puissance moyennées sur les conditions pour une région des signaux concaténés (en rouge) et traités par un filtre passe-haut Butterwoth, d'ordre 10 et  $f_c=0.05\text{Hz}$  (en vert). Ce traitement nous permet de nous affranchir des fréquences induites par la concaténation.

## IV-6 CONNECTIVITÉ : RÉSULTATS

### IV-6.1 Analyse des matrices de corrélations

Les matrices de corrélations sont déterminées à partir des signaux concaténés et filtrés. Nous calculons les matrices relatives aux huit conditions i) pour chaque sujet (présentées en Annexes VII) ii) à partir de signaux moyennés sur l'ensemble de sujets. Nous pouvons de cette manière mener des études de groupe et analyser certains facteurs au niveau individuel.

Nous voulons ici, dans une première analyse, vérifier l'existence d'un lien entre les corrélations observées des régions du modèle et le score LPL. Dans nos attentes, nous souhaitons trouver une corrélation de Spearman significative entre les corrélations des aires antérieures (GFI et LPS) et le LPL. Ceci ferait écho au résultat précédemment trouvé en activation par les auteurs de l'étude et montrerait que dans ce cas que l'augmentation de l'activité est étroitement liée à celle de la connectivité sans pour autant déterminer laquelle des deux est la cause de l'autre.

De part la nature du score LPL, il serait trop optimiste de faire l'hypothèse d'une relation affine et donc d'une corrélation simple entre les deux grandeurs que nous souhaitons

comparer. Pour cette raison nous avons recours au coefficient de corrélation de Spearman qui mesure une similarité au niveau des rangs et non des valeurs prises.

	LPL	MOG - OT	MOG-LPS	MOG- GFI	OT-LPS	OT-GFI	LPS-GFI
Pseudo-lettre	1	0,62	0,58	0,23	0,46	0,08	0,13
5 pseudo-lettres	3	0,71	0,4	0,18	0,4	0,29	0,12
Lettre	5	0,6	0,28	-0,02	0,29	0,23	0,15
3 lettres	6	0,55	0,39	0,29	0,32	0,28	0,3
5 lettres ou non-mot	7	0,83	0,54	0,11	0,67	0,26	0,37
Syllabe	8	0,68	0,61	-0,01	0,4	0,04	0,17
Mot	11	0,44	0,35	0,07	-0,01	0,11	0,24
Pseudo-mot	13	0,75	0,37	0,52	0,52	0,58	0,7
$\rho$	1	0,095	-0,238	0,048	-0,024	0,143	0,786

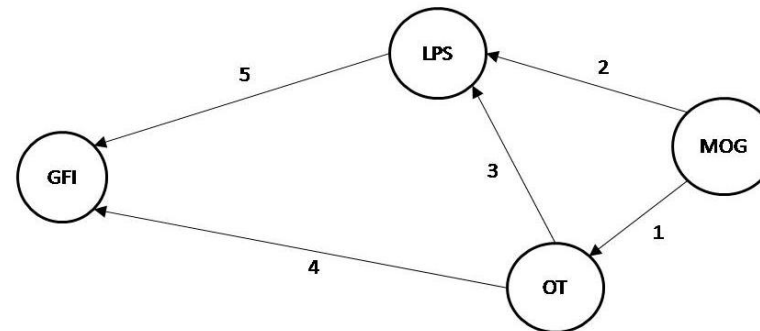
**Tableau 13:** Corrélation obtenues entre les différentes régions du modèle et pour toutes les conditions expérimentales. Les conditions sont ordonnées suivant un LPL croissant (2ième colonne). La dernière ligne représente la corrélation de Spearman entre les corrélations et le LPL. Un test de Spearman ( $p < 0.05$ ) révèle que seule la connexion LPS-GFI montre un  $\rho$  significatif.

Les corrélations de Spearman sont indexées sur la dernière ligne du Tableau 13. Un test statistique de Spearman ( $p < 0.05$ ) montre que seules les corrélations entre LPS et GFI se renforcent significativement avec une augmentation du score LPL. Ce résultat confirme celui exposé en activation plus haut et laisse percevoir le rôle crucial de cette voie dorsale (LPS→GFI) dans le traitement phonologique de la lecture.

#### IV-6.2 Analyse de groupe

Le modèle SEM décrit plus haut a été testé pour le groupe dans les huit conditions expérimentales. Dans un premier temps les variances résiduelles ont été laissées libres à l'estimation caractérisant ainsi un modèle à un degré de liberté égal à 1. Un seul degré de liberté ne nous permettra pas par la suite d'utiliser l'approche des modèles empilés. C'est pourquoi nous avons fixé les variances aux valeurs précédemment trouvées et re-estimer le modèle (cette fois-ci avec  $df=5$ ). Les modèles obtenant tous des indices d'ajustements suffisamment bons, nous avons fixé à 0.8 toutes les variances résiduelles étant supérieur à cette valeur. Les coefficients structuraux, variances résiduelles et indices d'ajustement obtenus pour les deux essais sont mentionnés dans le Tableau 14.

Il est important de noter que le modèle ajuste les données significativement pour toutes les conditions expérimentales. Un  $\chi^2$  significatif ( $p < 0.05$ ), un GFI  $> 0.9$  et un RMSEA  $< 0.1$  sont les trois critères choisis nous permettant d'affirmer si le modèle ajuste correctement les données ou non.



Conditions	LPL	Coefficients structuraux $\beta$ [Ratio critique]					Variances résiduelles $\psi$ *variance ajusté dans un second temps à 0,8				Valeur de p et indices d'ajustement (valeurs obtenues une fois certains $\psi$ ajustés à 0,8)		
		MOG $\rightarrow$ OT (1)	MOG $\rightarrow$ LPS (2)	OT $\rightarrow$ LPS (3)	OT $\rightarrow$ GFI (4)	LPS $\rightarrow$ GFI (5)	MOG	OT	LPS	GFI	p-value	RMSEA	GFI
Pseudo-lettre	1	0,62 [6,83]	0,48 [3,96]	0,16 [1,37]	0,03 [0,2]	0,12 [0,92]	1	0,63	0,68	0,98*	0,617 (0,365)	0 (0,06)	0,976 (0,963)
5 pseudo-lettres	3	0,71 [7,83]	0,23 [1,44]	0,24 [1,56]	0,29 [2,2]	0 [0,03]	1	0,52	0,8	0,92*	0,999 (0,976)	0 (0)	0,998 (0,993)
Lettre	5	0,6 [6,01]	0,17 [1,14]	0,2 [1,35]	0,21 [1,65]	0,09 [0,71]	1	0,65	0,88*	0,94*	0,694 (0,489)	0 (0)	0,977 (0,967)
3 lettres	6	0,55 [5,32]	0,31 [2,26]	0,15 [1,1]	0,2 [1,68]	0,23 [1,89]	1	0,7	0,83*	0,87*	0,97 (0,943)	0 (0)	0,993 (0,99)
Non-mot	7	0,83 [11,84]	-0,04 [-0,29]	0,71 [4,78]	0,02 [0,12]	0,36 [2,46]	1	0,35	0,55	0,86*	0,72 (0,63)	0 (0)	0,978 (0,977)
Syllabe	8	0,68 [7,37]	0,63 [4,56]	-0,03 [-0,2]	-0,03 [-0,19]	0,18 [1,33]	1	0,53	0,64	0,97*	0,895 (0,706)	0 (0)	0,987 (0,976)
Mot	11	0,44 [3,93]	0,43 [3,40]	0,2 [-1,56]	0,11 [0,96]	0,24 [2,03]	1	0,81*	0,85*	0,93*	0,996 (0,942)	0 (0)	0,997 (0,991)
Pseudo-mot	13	0,75 [9,13]	-0,04 [-0,27]	0,55 [3,37]	0,29 [2,97]	0,55 [5,53]	1	0,43	0,73	0,45	0,685	0	0,976
$\rho$	1	0,095	-0,203	-0,095	-0,048	0,81							

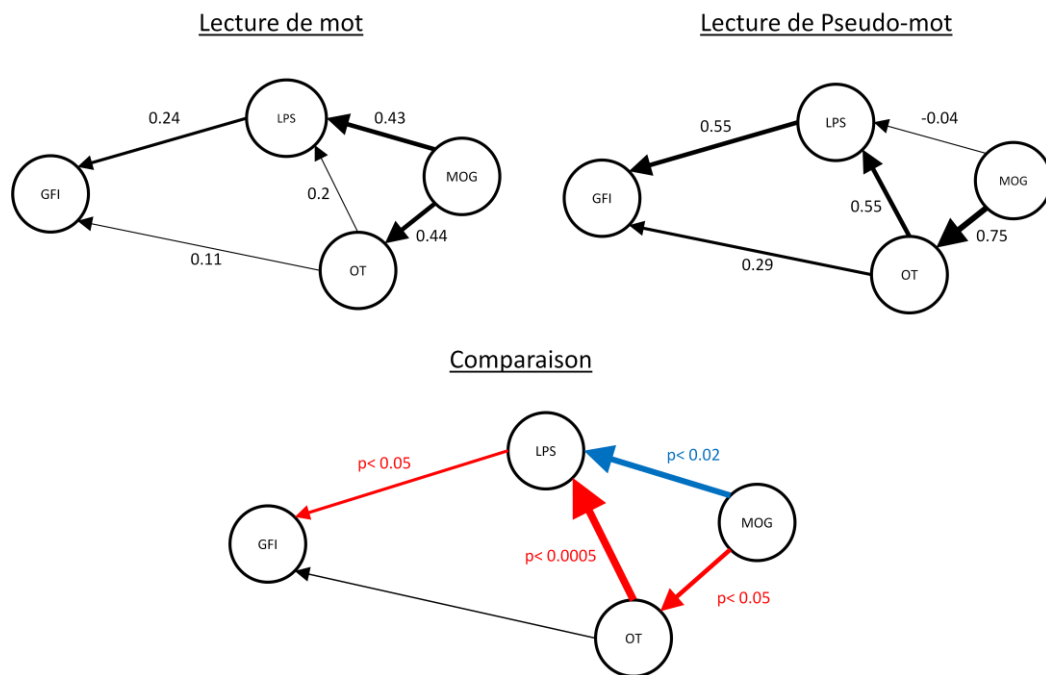
**Tableau 14: Résultats pour les huit conditions du modèle SEM figurant ci-dessous. La première partie du tableau présente l'estimation des coefficients structuraux  $\beta$ . Les coefficients en bleu caractérisent des liens significatifs (Ratio critique  $>1,96$ ). Comme pour les corrélations, un coefficient de corrélation de Spearman  $\rho$  (bande grise) a été calculé entre LPL et les  $\beta$ . La connexion allant de LPS vers GFI (5) montre la seule corrélation significative avec LPL ( $p < 0,05$ ;  $r = 0,81$ ). La deuxième partie du tableau donne les variances résiduelles obtenues lors d'une première estimation du modèle ( $df=1$ ) et les indices d'ajustement lorsque ces dernières ont été fixées à ces valeurs ( $df=5$ ). Une seconde estimation a été réalisée en ayant minoré à 0,8 les variances résiduelles qui y sont supérieures (indiquée par une \*). Les indices d'ajustement relatifs à cette nouvelle estimation sont présentés entre parenthèses. Il est également à remarquer que les  $\beta$  restent invariants.**

#### IV-6.2 a Confirmation de la progression postero-antérieure

A l'image de la première analyse sur les corrélations, nous avons réitérer l'étude cette fois-ci directement sur les coefficients structuraux. Nous calculons alors le coefficient de corrélation de Spearman entre les  $\beta$  et le LPL. Seul le lien LPS→GFI montre une corrélation significative ( $r=0.81$ ,  $p<0.05$ ) alors que les autres liens n'affichent aucune relation considérable avec l'augmentation du LPL (cf. Tableau14). Ainsi nous confirmons le résultat trouvé dans le chapitre IV-6.1, mais contrairement à ce dernier nous somme cette fois-ci en mesure de préciser le sens de la relation : il s'agit donc bien de l'influence de LPS sur GFI qui est proportionnelle à l'augmentation de la charge linguistique. De plus contrairement aux autres liens, la connexion MOG→OT reste forte et significative dans toutes les conditions. Ce lien semble donc être utilisé quelque soit la condition présentée aux sujets.

#### IV-6.2 b Approche des modèles empilés

Nous comparons ici les modèles obtenus pour les conditions *Mot* et *Pseudo-Mot* à l'aide d'une approche par modèles empilés. Tous les liens sont testés afin de savoir s'ils sont significativement plus grands dans une condition que dans l'autre. La figure ci-dessous résume les résultats :



**Figure 54:** En haut : représentations des modèles obtenus pour les conditions *Mot* et *Pseudo-mot*. La largeur des flèches est proportionnelle au coefficient structural. En bas : comparaison des liens par la méthode des modèles empilés. Les liens significativement supérieurs dans la condition *Pseudo-mot* sont en rouges, ceux qui sont significativement supérieurs dans la condition *Mot* sont en bleus. La significativité est proportionnelle à la largeur des flèches.

La force des liens est significativement plus importante dans la condition *Pseudo-mot* en comparaison à la condition *Mot* pour les connexions  $\text{MOG} \rightarrow \text{OT}$  ( $\chi^2_{diff}(1) = 5.2; p < 0.05$ ),  $\text{OT} \rightarrow \text{LPS}$  ( $\chi^2_{diff}(1) = 13.4; p < 0.0005$ ) et  $\text{LPS} \rightarrow \text{GFI}$  ( $\chi^2_{diff}(1) = 4.18; p < 0.05$ ). A l'inverse  $\text{MOG} \rightarrow \text{LPS}$  ( $\chi^2_{diff}(1) = 5.43; p < 0.02$ ) est significativement plus forte dans la condition *Mot* que *Pseudo-mot*.

### IV-6.3 Analyse individuelle

Le même modèle a également été appliqué pour les conditions *Mot* et *Pseudo-mot* à l'échelon individuel. Un des sujets ayant l'habitude de faire passer des tests neuropsychologiques et ses propres scores étant plafonnés, nous avons préféré l'exclure de cette analyse individuelle. De la même manière que pour le groupe, le modèle a été testé une première fois en estimant les variances résiduelles ( $df=1$ ). Les variances résiduelles sont ensuite fixées à 0.8 si elles sont supérieures à cette valeur et à celle estimée autrement.



L'ensemble des résultats est présenté dans les tableaux Tableau 15 (Mot) et Tableau 16 (Pseudo-mot). Quatre sujets ne présentant pas un ajustement significatif (présentés en clair dans les tableaux suivants) dans l'une des deux conditions sont écartés de la suite de l'étude.

Sujets	Coefficients structuraux $\beta$					Variances résiduelles $\psi$ fixées				Valeur de p et indices d'ajustement (valeurs obtenues une fois certains $\psi$ ajustés à 0,8)			Tests neuropsychologiques	
	MOG $\rightarrow$ OT (1)	MOG $\rightarrow$ LPS (2)	OT $\rightarrow$ LPS (3)	OT $\rightarrow$ GFI (4)	LPS $\rightarrow$ GFI (5)	MOG	OT	LPS	GFI	p-value	RMSEA	GFI	LM	LPM
Sujet 1	0,26	0,4	-0,12	0,05	-0,05	1	0,8	0,8	0,8	0,757	0	0,981	1,598	1,321
Sujet 2	0,51	0,24	0,3	-0,01	0,52	1	0,736	0,775	0,736	0,23	0,067	0,952	-0,165	0,196
Sujet 3	0,44	0,21	0,37	-0,19	0,28	1	0,8	0,758	0,8	0,03	0,157	0,916	-0,491	-0,049
Sujet 4	0,37	0,12	0,25	0,23	-0,02	1	0,8	0,8	0,8	0,574	0	0,973	0,932	0,981
Sujet 5	0,25	0,37	-0,17	0,54	0,14	1	0,8	0,8	0,703	0,944	0	0,991	2,615	1,61
Sujet 6	0,24	0,42	0,26	0,05	0,25	1	0,8	0,705	0,8	0,392	0,05	0,963	1,717	0,976
Sujet 7	0,15	0,11	0,34	0,06	0,12	1	0,8	0,8	0,8	0,699	0	0,979	2,444	1,924
Sujet 8	0,33	0,13	-0,01	0,14	-0,2	1	0,8	0,8	0,8	0,399	0,05	0,695	0,601	1,355
Sujet 9	0,28	0,3	0,34	0,56	0,08	1	0,8	0,734	0,648	0,943	0	0,99	0,951	-0,498
Sujet 10	0,46	0,16	0,12	0,21	-0,05	1	0,791	0,8	0,8	0,789	0	0,983	0,905	0,853
Sujet 11	0,46	0,03	0,43	0,17	-0,06	1	0,784	0,8	0,8	0,727	0	0,978	-0,271	-0,09
Sujet 12	0,37	0,29	-0,02	0,09	0,24	1	0,8	0,8	0,8	0,371	0,058	0,962	2,601	1,951
Sujet 13	0,36	0,29	-0,03	0,25	0,07	1	0,8	0,8	0,8	0,017	0,175	0,912	0,919	1,209
Sujet 14	0,38	0,31	0,48	-0,04	0,37	1	0,8	0,567	0,8	0,981	0	0,994	0,59	0,88
Sujet 15	0,38	0,08	0,14	0,27	0,2	1	0,8	0,8	0,8	0,855	0	0,986	2,181	1,862

**Tableau 15: Ajustements du modèle obtenu pour chaque sujet durant la condition de lecture de mots. Les tests neuropsychologiques individuels sont également représentés : LM : lecture de mot, LPM : lecture de pseudo-mot.**

Sujets	Coefficients structureaux $\beta$					Variances résiduelles $\psi$ fixées				Valeur de p et indices d'ajustement (valeurs obtenues une fois certains $\psi$ ajustés à 0,8)			Tests neuropsychologiques	
	MOG $\rightarrow$ OT (1)	MOG $\rightarrow$ LPS (2)	OT $\rightarrow$ LPS (3)	OT $\rightarrow$ GFI (4)	LPS $\rightarrow$ GFI (5)	MOG	OT	LPS	GFI	p-value	RMSEA	GFI	LM	LPM
Sujet 1	-0,13	0,01	0,09	0,26	-0,02	1	0,8	0,8	0,8	0,005	0,203	0,902	1,598	1,321
Sujet 2	0,4	0,24	0,33	0,19	0,37	1	0,8	0,775	0,768	0,999	0	0,999	-0,165	0,196
Sujet 3	0,44	0,09	0,35	0,27	0,12	1	0,8	0,8	0,8	0,761	0	0,979	-0,491	-0,049
Sujet 4	0,5	0,16	0,12	0,14	0,4	1	0,747	0,8	0,8	0,894	0	0,987	0,932	0,981
Sujet 5	0,47	0,14	-0,01	0,58	0,26	1	0,779	0,8	0,582	0,915	0	0,988	2,615	1,61
Sujet 6	0,73	0,22	0,16	0,47	0,18	1	0,467	0,8	0,689	0,819	0	0,984	1,717	0,976
Sujet 7	0,48	0,01	0,47	0,02	0,43	1	0,769	0,779	0,8	0,183	0,083	0,946	2,444	1,924
Sujet 8	-0,05	0,13	0	-0,07	-0,17	1	0,8	0,8	0,8	0,343	0,07	0,963	0,601	1,355
Sujet 9	0,32	0,5	0,07	0,09	0,53	1	0,8	0,727	0,688	0,724	0	0,994	0,951	-0,498
Sujet 10	0,22	-0,05	0,24	0,2	-0,11	1	0,8	0,8	0,8	0,362	0,064	0,963	0,905	0,853
Sujet 11	0,24	0,58	-0,43	-0,21	0,12	1	0,8	0,598	0,8	0,895	0	0,987	-0,271	-0,09
Sujet 12	0,52	0,11	0,15	0,38	0,19	1	0,731	0,8	0,793	0,054	0,129	0,931	2,601	1,951
Sujet 13	0,34	-0,11	-0,04	0,1	0,31	1	0,8	0,8	0,8	0,363	0,058	0,962	0,919	1,209
Sujet 14	0,64	0,48	0,15	0,04	0,61	1	0,591	0,656	0,568	0,947	0	0,991	0,59	0,88
Sujet 15	0,02	0,11	0,27	0,14	0,37	1	0,8	0,8	0,8	0,494	0	0,97	2,181	1,862

**Tableau 16: Ajustements du modèle obtenu pour chaque sujet durant la condition de lecture de Pseudo-mots. Les tests neuropsychologiques individuels sont également représentés : LM : lecture de mot, LPM : lecture de pseudo-mot.**

Nous souhaitons dans cette analyse étudier des relations potentielles entre les coefficients structuraux et les scores obtenus aux tests de lecture de mots et de pseudo-mots. Nous calculons dans ce but des corrélations de Spearman ( $p < 0,05$ ) mesurant l'intensité de la relation entre les coefficients structuraux et les scores comportementaux.

		Connectivité obtenue en IRM pour les conditions et liens suivant:					
		<i>Pseudo-mot</i>			<i>Mot</i>		
		MOG→OT	MOG→LPS	OT→LPS	MOG→OT	MOG→LPS	OT→LPS
Scores	<i>LM</i>	0,15	-0,55	0,42	<b>-0,77*</b>	0,22	-0,48
	<i>LPM</i>	-0,07	<b>-0,73*</b>	0,45	-0,46	-0,13	-0,51

Tableau 17: Corrélation de Spearman entre la connectivité effective des liens MOG→LPS, MOG→OT et OT→LPS mesurée à partir des conditions IRMf Mot et Pseudo-mot avec les scores comportementaux obtenus en lecture de mot (LM) ou pseudo-mot (LPM). Les corrélations avec un \* sont significatives à  $p < 0,005$ .

Seules les connexions MOG→LPS, MOG→OT et OT→LPS ont été considérées puisqu'elles nous permettent de distinguer à elle seules la voie lexicale de la voie non-lexicale. Nous constatons donc une corrélation significativement négative entre les scores comportementaux obtenus en lecture de pseudo-mot (LPM) et la force du lien MOG→LPS observée durant la condition d'acquisition *Pseudo-mot*. De plus la connexion MOG→OT, mesurée durant la condition *Mot* affiche une corrélation significativement négative avec les scores obtenues durant la lecture de mot.

## IV-7 DISCUSSION DE L'ETUDE

### IV-7.1 Méthodologie

#### IV-7.1 a Traitement des signaux

L'enchevêtrement des conditions (mots, pseudo-mots, etc...) nous a contraints à sélectionner, extraire et reconstituer les parties du signal reflétant chaque condition. Cette situation entraîne des étapes de traitement supplémentaires (Honey, Fu et al. 2002). Nous avons mis en évidence que le principe de concaténation peut introduire des fréquences

supplémentaires dans le signal reconstitué. Ce phénomène est intrinsèque et commun à toutes les régions d'intérêts, ce qui rajoute une quantité de corrélation de fond entre les signaux et donc un biais dans l'application de la SEM. Pour résoudre ce problème nous avons appliqué un filtre fréquentiel nous permettant d'écarter les fréquences induites par ce phénomène de concaténation. Cependant, bien que certains de nos résultats concordent avec ceux obtenus en activation, nous n'avons pas évalué avec précision l'impact de ces traitements particuliers sur le calcul des corrélations (base de nos analyses en connectivité) et par extension sur l'évaluation de la connectivité effective.

#### *IV-7.1 b Variances résiduelles et modèle SEM*

Nous avons appliqué une nouvelle fois une approche mixte pour déterminer les variances résiduelles. Le seuil que nous avons retenu est cette fois-ci de 80%. Encore une fois cette méthode nous a permis d'obtenir des ajustements significatifs pour chaque condition. Cependant dans une application à l'échelon individuel, quatre sujets ne trouvent pas d'ajustement significatif avec notre modèle. Ceci révèle peut-être les limites de la méthode dans la variabilité inter-sujets. En effet notre modèle a été établi en partie pour refléter une théorie globale de la lecture (modèle à deux voies). Il semble tout à fait probable que ces sujets adoptent un (ou des) profil(s) cognitif(s) suffisamment différent(s) du reste du groupe pour ne pas être expliqués par notre modèle.

### **IV-7.2 Résumé des résultats**

#### *IV-7.2 a Une activation sérielle expliquée par une augmentation de la connectivité*

Les résultats d'activation montrent clairement une implication sérielle progressive des régions cérébrales allant des aires visuelles (occipitales) vers le gyrus frontal inférieur connu pour son rôle crucial dans les processus du langage. En ce qui concerne la connectivité (effective et fonctionnelle), nous remarquons que les connexions partant des aires visuelles (MOG) vers les régions intermédiaires (LPS et OT) sont indépendantes de la complexité linguistique (LPL). Ceci est en accord avec nos hypothèses puisque les aires visuelles sont sollicitées de manière identique pour chaque condition et donc niveau de LPL, l'information transite alors vers les aires intermédiaires du modèle de façon constante et quelque soit la

nature du stimulus. Nous montrons également une forte relation entre la force du lien LPS→GFI et le score LPL. Ainsi plus la charge linguistique du stimulus est forte plus cette voie est empruntée. Ce résultat est complémentaire avec la participation (d'un point de vue activité neuronale) du GFI proportionnellement au LPL. Nous pouvons alors déduire que l'activité de cette région est étroitement liée à l'influence de la région LPS à travers le lien LPS→GFI.

#### IV-7.2 b Mise en évidence du modèle à « double voie »

La comparaison de groupe entre la condition Mot et Pseudo-mot met en évidence un chemin préférentiel pour chaque condition (Figure 54). Ce résultat est en adéquation avec le modèle théorique à « deux voies » : le chemin MOG→OT→LPS est clairement plus utilisé dans la lecture de pseudo-mots que de mots ce qui correspond à l'utilisation de la voie indirecte/non-lexicale alors que la voie directe (MOG→LPS) est significativement plus empruntée lors de la lecture de mots.

Nous remarquons en plus que dans la condition *Mot*, MOG sollicite à un même degré les régions LPS et OT ( $\beta_1=0.44$  et  $\beta_2=0.43$ ), alors que dans la condition Pseudo-Mot, l'influence de MOG est presque exclusivement dirigée vers OT ( $\beta_1=0.75$  et  $\beta_2=-0.04$ ). L'utilisation des deux voies en parallèle lors de la lecture de mot (régulier et irrégulier) a déjà été avancé dans la littérature (Coltheart, Curtis et al. 1993; Coltheart, Rastle et al. 2001; Binder, Medler et al. 2005). Ceci illustre probablement une situation de compétitivité entre les deux voies lors de la lecture de mots fréquents, la région LPS étant leur point de convergence.

Pour résumer, l'étude de groupe permet d'une part de soutenir la plausibilité du modèle à double voie de la lecture et d'autre part de confirmer l'engagement progressif postéro-antérieure des régions spécialisées dans la lecture en fonction de la charge linguistique des stimuli.

#### IV-7.2 c Prédictibilité des performances comportementales en lecture

Comme nous l'avons souligné lors de la présentation de cette étude, les tests comportementaux ont été menés dans le principal but d'exclure de l'étude les sujets présentant certaines inaptitudes à la lecture. Ces tests ont donc été réalisés avant le protocole

expérimental. Nous nous sommes servi de ces résultats comportementaux, notamment ceux des tests de lecture de mots (LM) et de pseudo-mots (LPM) pour étudier une potentielle relation avec les coefficients structuraux représentant la force des liens caractérisant notre modèle.

Nos résultats montrent que les sujets réalisant les plus mauvais scores en lecture de pseudo-mots (LPM) sont ceux qui ont le plus emprunté la voie lexicale ou directe (MOG→LPS) lors de la condition *Mot* du protocole expérimental. De la même manière nous montrons que les sujets réalisant les plus petits scores en lecture de mots (LM) sont ceux qui utilisent le plus la voie non-lexicale (MOG→OT). Les mesures (tests comportementaux et acquisition des images fonctionnelles) étant indépendantes (nous pouvons également affirmer que les sujets empruntant de manière plus importante la voie lexicale (non-lexicale) sont ceux qui réalisent les plus petits scores en LPM (LM). Autrement dit nous sommes capable de prédire le score aux tests LM et LPM en observant avec quelle importance le sujet adopte un chemin théoriquement inadapté (direct ou indirect) : plus il s'engagera dans la mauvaise voie (directe/indirecte) moins bonne sera son aptitude à lire efficacement l'item présenté (pseudo-mots/mots).

Nous notons de plus le fait que lorsque le sujet emprunte la « bonne » voie ou celle qui semble la mieux adaptée (lexicale pour traiter les mots / non-lexicale pour traiter les pseudo-mots), le poids de cette dernière ne corrèle pas significativement avec le score du test (LM /LPM). Autrement dit, ce n'est pas parce que le sujet s'engagera dans la bonne voie que le traitement optimal de l'item sera garanti. Ceci impliquerait donc d'autres processus nécessaires à la bonne réalisation du traitement et qui ne sont pas pris en compte par notre modèle.

### Perspectives de l'étude

L'étude individuelle nous a permis de mettre en évidence une logique entre les chemins neuronaux empruntés (coefficients structuraux) caractérisant le modèle à double voies et les scores neuropsychologiques évaluant l'aptitude à la lecture. Une analyse plus fine, sujet par sujet, pourrait nous amener à grouper les sujets suivant les stratégies de lecture : ceux qui se sont spécialisés en optimisant leur accès lexical (voie directe), ceux qui se sont spécialisés en utilisant la représentation phonologique du mot pour accéder à son sens (voie indirecte) et enfin ceux qui utilisent l'une ou l'autre des stratégies suivant le cas. Cette

répartition est supportée par l'hypothèse sous-jacente que les lecteurs adoptent une stratégie de lecture au cours de leur apprentissage et y reste fidèle par la suite. Ce travail est actuellement en court de réalisation et n'a pas pu être intégré à ce jour au rapport de thèse. Il constitue cependant la perspective principale à cette étude qui peut apporter des éléments de réponse dans le débat sur l'apprentissage de la lecture entre la méthode dite globale et la méthode syllabique.



# V- DISCUSSION SUR LA CONNECTIVITÉ EFFECTIVE

---

Dans l'étude de la connectivité effective, le but est de spécifier si l'activité d'une aire donnée est sous la dépendance de l'activité d'une autre aire. Ceci renvoie à la notion de causalité, notion qui a été popularisée par Clive Granger (en fait l'idée initiale provient des travaux de Wiener) durant les années 70, dans le domaine de l'économétrie<sup>1</sup>. Cette notion a été très souvent utilisée pour obtenir la prédiction d'une variable à l'aide d'une autre. Le problème est résolu par des modèles autorégressifs (VAM ou vecteur autorégressif) en supposant que les variables sont stationnaires. Les premiers essais que nous avons effectués sur cette modélisation à l'aide de données IRMf simulées n'ont pas été concluants et c'est pour cette raison que nous nous avons opté pour la modélisation par équation structurelle (SEM). Cette méthode ne prend pas en compte la dimension chronologique comme peut le faire la VAM ou la modélisation dynamique causale (DCM). Le type de causalité, pour autant qu'on puisse parler de causalité, que la SEM prend en compte est une causalité instantanée, ce

---

<sup>1</sup> Clive Granger a obtenu le Prix Nobel d'économie en 2003 pour ses travaux sur « des méthodes d'analyse de séries temporelles économiques avec une tendance commune (cointégration)».

qui est tout à fait plausible, étant donné l'intervalle temporel d'échantillonnage que nous avons dû prendre (2,1 s) et qui est long comparé à la rapidité d'échange des informations entre aires cérébrales (en centaines de ms). Par ailleurs comme nous l'avons vu, la SEM se base uniquement sur les signaux hémodynamiques (ainsi que la VAM), reflets de l'activité neuronale réelle. En ce sens elle ne permet pas de faire de déductions précises sur le comportement neuronal (Penny, Stephan et al. 2004). Seule la DCM tente de modéliser tout le processus, de l'activité cérébrale jusqu'à la réponse hémodynamique mais au prix d'un nombre plus important d'hypothèses et de coefficients à estimer. Cependant un prolongement probable de cette étude serait une application de la DCM sur ce jeu de données afin de comparer les résultats aux nôtres.

### Limites inhérentes aux modèles

Dans chaque étude nous nous sommes confrontés à des phénomènes inexplicables par nos modèles témoignant ainsi de leurs limites. Les modèles une fois établis définissent intrinsèquement des frontières aux connaissances qu'ils peuvent apporter. Leur nature même reste d'expliquer une partie des faits observés (généralement la plus grande possible) de façon à synthétiser les connaissances disponibles. Étant donné la complexité du fonctionnement cérébral, les modèles SEM et plus généralement de connectivité effective ne dérogent pas à la règle. En effet les limites générales des modèles SEM sont définies dans un premier temps lors du choix des régions qui y seront incluses, puis deuxièmement par le sens des relations spécifiées.

Le choix des régions est une étape cruciale, elle est guidée en grande majorité par des études d'activations antérieures, révélant les régions cérébrales mises en jeu lors des processus étudiés. Ces études sont également en partie limitées par la résolution spatiale des imageurs, le choix des paradigmes ou les contrastes statistiques utilisés pour révéler les régions pertinentes. De ce fait il existe dès le départ une incertitude relative sur la localisation de ces régions qui sont de plus définies généralement à l'aide d'une analyse de groupe gommant par cette occasion les spécificités individuelles. Par ailleurs dans la volonté d'opter pour des modèles les plus simples possible, nous nous ouvrons au risque de ne pas intégrer des régions considérées comme de « second ordre » mais suffisamment pertinentes pour apporter les informations nécessaires à l'explication de certains phénomènes. Ce même risque existe également lorsque nous déterminons le sens des relations entre les régions : nous

pouvons omettre des connexions (ou des directions) de second ordre dans le but de fournir un modèle le plus simple possible (avec le moins de connexions possible). Le choix des aires à inclure dans le modèle, ainsi que le sens des connexions restent du ressort de l'expertise basée sur le large corpus de ce qui est déjà connu au niveau anatomique et fonctionnel du cerveau. A ceci se rajoute, bien entendu, le type d'hypothèses que l'investigateur souhaite tester. Notons toutefois que l'IRM de diffusion peut être une aide puisqu'elle permet de déterminer l'importance des faisceaux de fibres qui relient deux aires cérébrales, mais sans donner le sens de connexions.

Il est donc bien évident que ces modèles ne dépeignent pas le fonctionnement réel du cerveau mais bien une approximation du comportement fonctionnel du celui-ci.

### Influence des prétraitements

D'une manière générale nous avons dû effectuer une série de prétraitements (extraction, concaténation, filtrages) avant de calculer les corrélations entre les signaux des régions incluses dans le modèle. Même si ces traitements nous semblent nécessaires, nous ne mesurons pas quantitativement avec quel impact ils agissent sur la justesse du calcul. Afin d'en évaluer l'importance nous pourrions nous appuyer sur des signaux simulés dont les corrélations et les coefficients de connectivité sont définies au préalable. Deux conditions pourraient être envisagées afin de reproduire, d'une part des signaux représentant une seule condition (signaux uni-conditionnels) et d'autre part des signaux intégrant plusieurs conditions à la fois (signaux mixtes ou pluri-conditionnels). Nous pourrions alors comparer les résultats obtenus<sup>1</sup> à partir des signaux mixtes et uni-conditionnel afin d'évaluer véritablement l'impact des méthodes d'extraction puis de concaténation.

---

<sup>1</sup> Corrélations, connectivités effective, qualité de l'ajustement des modèles SEM et comparaison de ces modèles entre conditions

---

*DISCUSSION*

*GENERALE*

---

*'Pour inspecter notre cerveau, nous n'avons que nos propres cerveaux.'*

Gordon Rattray Taylor

Extrait de *Le cerveau et ses mystères*

L'étude du fonctionnement du cerveau humain a débuté par une approche qui peut être qualifiée de « localisationniste », une aire, une fonction. Cette approche, très commode, a permis de grandes découvertes puisque les premières connaissances du fonctionnement cérébral humain proviennent de la méthodologie « anatomo-pathologique », la lésion d'une aire entraîne un déficit spécifique. Les plus connus de ces travaux datent de la fin du XIX<sup>ème</sup> siècle, ce sont ceux de Broca et de Wernicke, qui ont montré que la lésion de l'une ou l'autre des deux aires qui portent maintenant leur nom entraînent des déficits du langage qui, pour la première est dite aphasie non-fluente, où le patient comprend mais ne peut pas parler, et pour la seconde aphasie fluente où le sujet peut parler (ou plutôt jargonner) mais ne comprend pas. Ces découvertes ont été le point de départ d'un grand nombre de travaux étudiant différentes fonctions du cerveau, et la méthodologie s'est affinée avec la naissance de la neuropsychologie moderne qui a recours au principe de la double dissociation, qui est définie par :

*' la double dissociation exige que le symptôme A apparaisse lors de lésions dans une structure mais non dans une autre, et que le symptôme B apparaisse lors de lésions dans la*

*dernière structure mais non dans la première. Chaque fois qu'une telle dissociation manque, la spécificité des effets des lésions n'a pas été démontrée.*' (Teuber, 1959)<sup>1</sup>.

La « double-dissociation » était devenu l'outil de la neuropsychologie moderne. L'entrée en jeu de la Neuroimagerie Fonctionnelle n'a, au début, pas changé cette approche localisationniste, bien qu'il soit apparu très tôt que les connexions entre les aires cérébrales sont au moins aussi importantes que la spécificité fonctionnelle de ces aires elle-même, comme le souligne Geschwind :

*'Wernicke était l'un des premiers à voir clairement l'importance des connexions entre différentes parties du cerveau dans la construction des activités complexes. Il a rejeté les deux approches du système nerveux qui encore aujourd'hui sont souvent présentées comme les seules possibles. D'une part, il s'est opposé à la théorie de l'équipotentialité du cerveau ; de l'autre il a rejeté le point de vue phrénologique qui considérait le cerveau comme une mosaïque d'innombrables centres distincts. Il a affirmé que les activités complexes sont apprises au moyen des connexions entre un petit nombre de régions fonctionnelles qui s'occupent des activités sensorielles et motrices primaires'* Geschwind (1967).

La question n'était donc pas sur l'intérêt d'étudier les relations entre les aires cérébrales, mais de trouver une méthodologie pour le faire. C'est ainsi que sont apparues les notions de connectivité fonctionnelle et de connectivité effective. Ces dernières ont constitué le sujet principal de ce travail de thèse.

### Connectivité fonctionnelle

Dans ce premier aspect, nous nous sommes intéressés à un cas d'étude particulier que constitue le cerveau au repos. En effet les méthodes classiques d'activation possèdent des limites dans ce domaine puisqu'elles nécessitent la définition d'une fonction d'entrée (design expérimental) afin de cartographier les régions cérébrales présentant des différences significatives d'activation entre conditions. L'analyse de la connectivité fonctionnelle ne requiert pas ce genre de spécification et demeure donc particulièrement bien adaptée à l'étude

---

<sup>1</sup> Citation tirée du cours du Professeur José JUNCA DE MORAIS, Université Libre de Laval, Belgique  
<http://www.ulb.ac.be/cours/morais/>

du cerveau au repos. En utilisant une approche corrélacionnelle nous avons pu mettre en évidence une adaptation fonctionnelle du cerveau lors de la focalisation attentionnelle à l'exécution d'une tâche motrice. Ce résultat est innovant dans le sens où jusqu'alors aucune étude, à notre connaissance, n'a montré comment le cerveau bascule d'un état de repos à un état cognitif actif.

### Connectivité effective

Le deuxième aspect de ce travail s'est focalisé sur la connectivité effective. Nous avons choisi d'appliquer la modélisation par équations structurelles pour rendre compte de la connectivité au travers de deux études : l'une sur l'apprentissage moteur et l'autre sur la lecture. Ces deux applications apportent des résultats complémentaires à ceux obtenus durant une analyse classique d'activation (voir les discussions liées à chaque étude). Plus étonnant nous avons pu mettre en évidence dans l'étude sur la lecture une notion de prédictibilité de la connectivité effective sur les résultats comportementaux obtenus préalablement. Il est à noter que cette notion est réciproque et que donc l'observation des résultats comportementaux nous indique également la force de certaine connectivité effective. Malheureusement nous n'avons pu observer un résultat comparable dans l'étude sur l'apprentissage moteur. Une recherche bibliographique nous montre que ce type de relation est relativement rare : Seul deux études témoignent d'une prédictibilité avec la connectivité effective. La première est celle de Buchel en 1999 qui montrent que le degré d'apprentissage est inversement proportionnel à la connectivité effective entre deux régions. Très récemment une autre équipe (Sonty, Mesulam et al. 2007) montre que la baisse d'une connexion entre l'aire de Wernicke et de Broca est prédictive de l'exactitude de la tâche sémantique chez les aphasiques progressifs primaire (démence neuro-dégénérative caractérisée principalement par une dissolution graduelle des fonctions du langage). Pourquoi existe-t-il si peu, dans la littérature, d'études mettant en évidence une relation linéaire entre les mesures comportementales et la connectivité effective ? Une première réponse pourrait être que finalement très peu d'analyses considèrent ces deux aspects en parallèle. La majorité des études portant sur la connectivité effective se focalisent principalement sur des comparaisons inter-conditions. Ainsi il est possible qu'il n'existe pas de mesure comportementale adaptée pour ce type de comparaison. Une deuxième réponse pourrait être tout simplement que la recherche de telles relations a été souvent infructueuse.

Connectivité – Activité : deux notions complémentaires

Au travers de ce travail de thèse nous avons pu nous rendre compte de la dichotomie existante et réelle qui peut exister entre la notion de connectivité et d'activation. L'exemple le plus frappant est bien entendu l'étude du cerveau au repos. Bien que des réseaux ne soient pas activés durant un état de repos (ex : le réseau moteur) ils conservent une cohérence intrinsèque (Xiong, Parsons et al. 1999). Autrement dit, le fait qu'une région ne soit pas significativement activée n'empêche aucunement une connectivité dynamique.

Cette dichotomie s'observe également pour la connectivité effective. Nous avons vu par exemple que l'effet d'un apprentissage moteur se traduit par une diminution de l'activité des régions motrices et d'une augmentation de la connectivité effective entre ces mêmes aires. Ceci se traduit également par une baisse du nombre d'erreurs effectuées et donc une optimisation du processus de traitement. Ce résultat a été précédemment montré dans l'apprentissage associatif d'objet visuel et de leur position (Buchel, Coull et al. 1999). Ainsi l'amélioration des performances à travers l'apprentissage se traduirait par une meilleure intégration fonctionnelle des ensembles neuronaux mis en jeu. L'apprentissage offre donc un comportement antagoniste entre la notion d'activité et de connectivité. Ce dernier peut être cependant considéré comme un cas particulier, en effet toute baisse de l'activité n'est pas forcément compensée par une augmentation de la connectivité sous-jacente.

D'autre part l'augmentation de la connectivité peut s'apparenter simplement à une augmentation de l'activité des régions associées. Nous avons pu par exemple voir dans ce travail que la sollicitation progressive d'une région (GFig) est suivie par une augmentation proportionnelle de la connectivité effective entrante. Il a été également montré qu'une plus grande activité d'une région peut engendrer une influence plus importante de celle-ci (Bavelier, Tomann et al. 2000). De la même manière il est possible qu'il n'existe aucune relation directe entre ces deux notions. Comme exemple une étude récente qui montre que des activations de régions particulières peuvent s'accroître avec l'âge sans qu'il y ait pour autant une modification de leur connectivité (Bitan, Cheon et al. 2007).

Cette dichotomie entre activité et connectivité peut s'expliquer par les différentes caractéristiques du signal hémodynamique sur lesquels s'appuient ces notions. En effet l'activité se traduit dans l'amplitude du signal mesuré entre deux conditions expérimentales. La connectivité (fonctionnelle ou effective) se mesure à travers la corrélation observée entre



les signaux de deux régions cérébrales. Il apparaît alors normal que ces deux grandeurs différentes engendrent des concepts différents et complémentaires. Ceci constitue un argument important que peut apporter une analyse en connectivité fonctionnelle quant à sa complémentarité quelle peut fournir avec une étude d'activation classique.

### Connectivité et paradigme expérimental

Existe-t-il un paradigme expérimental « idéal » pour pouvoir appliquer sereinement une analyse en connectivité ? Quels sont les paramètres à optimiser pour améliorer la qualité des résultats ? Ces questions sont importantes car les approches liées à la connectivité deviennent de plus en plus présentes dans le paysage des études en neuro-imagerie. Nous pouvons avancer deux pistes de réflexions : la première est liée à la structure expérimentale du paradigme, la seconde concerne plus simplement les paramètres physiques d'acquisition.

Les paradigmes expérimentaux sont généralement pensés et constitués de façon à contraster différents états cognitifs. Plusieurs modes peuvent être utilisés afin de contraster les conditions : mode bloqué, mixte ou encore événementiel. Evidemment l'étude de la connectivité fonctionnelle dans un état de repos constitue un cas particulier, puisqu'il n'existe finalement qu'un seul état cognitif. Au vu de la littérature existante et de travail, l'analyse en connectivité semble être applicable à une grande majorité des cas d'étude. La nature du paradigme expérimental ne paraît donc pas présenter de contraintes insurmontables.

La deuxième façon potentielle d'améliorer les conditions d'études en connectivité est d'optimiser les paramètres d'acquisitions. La connectivité se base sur une notion de corrélation temporelle entre les signaux fonctionnels. De ce fait la qualité de l'information comprise dans le coefficient de corrélation pourrait être optimisée en augmentant la résolution temporelle des signaux. Nous pouvons librement fixer cette durée (TR) mais elle reste limitée par sa borne inférieure liée à des contraintes physique. Afin de diminuer cette borne nous pouvons soit utiliser des imageurs plus puissants (3 tesla ou plus) soit restreindre le nombre de coupes constituant le volume fonctionnel. La justesse de la corrélation dépend également du nombre de mesure constituant les signaux temporels. : plus ces dernières seront importantes plus la corrélation sera juste.

---

*CONCLUSION ET  
PERSPECTIVES*

---

Ce travail de thèse a eu pour but d'étudier la connectivité dans son sens le plus large autrement dit en abordant parallèlement connectivité fonctionnelle et effective. Nous nous sommes attachés à mener ces études en englobant à la fois l'aspect méthodologique et l'aspect applicatif afin de tirer des conclusions sur ce que peut réellement apporter l'analyse de la connectivité à l'étude du fonctionnement cérébral. Il a donc fallu s'appropriier ces différentes notions, techniques et méthodes dédiées tout en essayant de cerner au mieux comment les utiliser de manière rigoureuse, ainsi que les connaissances nécessaires aux domaines d'application que nous avons choisis.

L'étude de la connectivité fonctionnelle nous a confronté à des problèmes de filtrage du signal ainsi que celui de l'analyse des corrélations d'un point de vue méthodologique. Elle nous a aussi permis d'aborder sur le plan applicatif l'étude des modifications du fonctionnement cérébral lors du passage d'un état d'inactivité à un état de réalisation d'une tâche motrice. Nous avons abouti ainsi à des résultats inédits puisque pour la première fois, à notre connaissance, il a été mis en évidence l'interaction entre le réseau appelé « default-mode » qui est en activité lors du repos et le réseau moteur. Cette interaction est obtenue durant un état cognitif intermédiaire entre repos et exécution de la tâche. Ce résultat soutiendrait l'hypothèse que le réseau du « default mode » jouerait un rôle d'initiateur à la réalisation d'une tâche cognitive. Lorsque la tâche est commencée, le rôle du « default-mode » s'efface puisque, et cela est connu depuis longtemps, l'activité du « default-mode » est plus basse durant l'exécution d'une tâche que durant le repos ; c'est d'ailleurs en utilisant ce critère que le réseau du « default-mode » est mis en évidence. Avec ce travail, nous sommes passés, en réalité, de l'étude de l'interaction entre aires, qui était le but initial de la connectivité, à l'interaction entre réseaux. C'est probablement vers cette nouvelle problématique d'interaction entre réseaux qu'il faudrait maintenant orienter l'analyse du fonctionnement cérébral. Il serait certainement très intéressant de mener l'étude pour d'autres systèmes comme le système visuel, le système auditif et même des tâches cognitives plus élaborées touchant au langage ou à la mémoire.

L'autre approche de la connectivité, dite connectivité effective, commence par définir un modèle anatomique de connexions orientées. Elle introduit de ce fait une connaissance a priori qu'il n'est pas toujours facile d'acquérir. La définition du modèle joue un rôle crucial car certains auteurs considèrent que le modèle étant bon, l'ajustement au sens des différents

critères ( $\chi^2$ , RMSEA,...) doit l'être aussi, et pour cela ils modifient les erreurs résiduelles du modèle progressivement jusqu'à arriver à un ajustement significatif. Pour d'autres, les erreurs sont estimées en même temps que les coefficients de connectivité et si l'ajustement n'est pas significatif, alors le modèle est rejeté, mais ceci ne permet pas de savoir pourquoi, est-ce le modèle anatomique qui n'est pas bon ? ou est-ce un problème de bruit de mesure ? Les deux causes sont effectivement liées car les termes d'erreurs prennent en compte à la fois les erreurs de mesure et les connexions qui ne sont pas prises en compte par le modèle (insuffisance du modèle). Nous avons, pour notre part, opté pour une solution intermédiaire en procédant d'abord à un ajustement incluant le calcul des erreurs résiduelles du modèle puis réduit ces erreurs d'un pourcentage fixe de la variance des données si l'ajustement n'est pas significatif de manière à rendre le modèle valide.

Nous avons mené les études de connectivité effective dans le cadre de deux travaux différents: l'un portant sur l'apprentissage moteur et l'autre sur la lecture. Dans les deux cas, cette analyse a permis d'apporter un éclairage nouveau et complémentaire aux études d'activations simples. Plus particulièrement, les résultats liés à la seconde étude ont été interprétés dans le cadre du modèle de lecture à double voie (la voie directe lexicale et la voie indirecte non lexicale ou phonologique). Ceci nous a permis de mettre en évidence des relations entre la voie neuronale empruntée (déterminée à partir des coefficients de connectivité) et les scores neuropsychologiques évaluant l'aptitude à la lecture. Ces résultats préliminaires, s'ils se confirment, peuvent apporter des éléments significatifs au débat sur les méthodes d'apprentissage de la lecture.

Les perspectives liées à chacune des études réalisées dans ce travail de thèse ont été abordées dans les parties correspondantes. Nous ne les répéterons pas ici et nous présenterons donc les perspectives plus globales de ce travail.

D'un point de vue méthodologique d'abord, nous sommes conscients que nos calculs de corrélation sont susceptibles d'être améliorés afin de mieux cerner les possibilités de corrélation fortuites. L'idée que nous avons développée en connectivité fonctionnelle peut être généralisée. Elle avait consisté à définir le filtrage optimal en considérant deux réseaux dont on sait que la corrélation est faible. Ce prétraitement devra tenir compte des conditions de recueil des signaux (design expérimental, temps de répétition, nombre d'acquisitions, etc...).

En ce qui concerne le modèle anatomique, il serait intéressant d'exploiter les données issues des techniques d'IRM de perfusion, qui permettent de quantifier, en terme de quantité de fibres les connexions entre aires, et pas seulement de préciser la présence ou l'absence de connexion. En effet la force d'une connexion fonctionnelle ou effective devrait certainement être modulée par l'importance de la connexion anatomique.

Ces perspectives méthodologiques, pour être validées, devraient s'appuyer bien évidemment sur un large nombre d'applications de la connectivité. En ce sens nous préconisons de manière idéale un recours systématique à des études en connectivité en parallèle de celles menées en activation. Ceci d'une part afin de servir les objectifs méthodologiques cités plus haut et d'autre part fournir aux neuroscientifiques des éclairages complémentaires sur le fonctionnement cérébral.

Un champ d'investigation conséquent de la connectivité pourrait être la neuropharmacologie. Si on considère que les substances neuropharmacologiques (comme les médicaments par exemple) agissent principalement sur les neuromédiateurs, on peut alors en déduire que la communication entre les régions cérébrales et donc la connectivité s'en trouve modifiée. Ce moyen permettrait alors de mieux comprendre l'action de ces médicaments sur le fonctionnement cérébral et donc d'améliorer et mieux cibler l'action de ces derniers.

L'automatisation des traitements (notamment des prétraitements) liés à la connectivité est aussi une perspective intéressante car elle permettrait de créer à long terme un outil utilisable en clinique si les étapes de validation sont concluantes. En effet, comme nous avons pu le voir, dans la revue de la littérature, la connectivité est capable de déceler des états pathologiques et même de suivre l'évolution de certaines d'entre elles (maladies neurodégénératives) dans la perte de connexion entre certaines régions. L'idée serait ici de mieux comprendre le mode d'action de ces maladies et de peut être leur opposer un traitement pharmacologique adapté.

## Liste des Figures

FIGURE 1: RÉGIONS DU CERVEAU MONTRANT HABITUELLEMENT UNE DIMINUTION DE LEUR ACTIVITÉ AU COURS D'UNE TÂCHE ACTIVE.....	11
FIGURE 2: CARTE DE LA CONNECTIVITÉ FONCTIONNELLE LIÉE AU PCC.....	13
FIGURE 3: PLUSIEURS RÉSEAUX RÉVÉLÉS PAR DES COMPOSANTES INDÉPENDANTES DIFFÉRENTES.....	15
FIGURE 4: DESSIN DE LA SURFACE MÉDIANE DU CERVEAU HUMAIN.....	20
FIGURE 5: REPRÉSENTATION SCHÉMATIQUE DES AIRES MOTRICES ET DES AIRES IMPLIQUÉES DANS LA PLANIFICATION ET L'EXÉCUTION DES MOUVEMENTS.....	22
FIGURE 6: SCHÉMATISATION DU TRACTUS CORTICO-SPINAL ANTÉRIEUR ET LATÉRAL DEPUIS SON ORIGINE JUSQU'AU NIVEAU MÉDULLAIRE .....	23
FIGURE 7: SCHÉMATISATION DU TRACTUS CORTICO-SPINAL VENTROMÉDIAN DEPUIS SON ORIGINE JUSQU'AU NIVEAU MÉDULLAIRE .....	25
FIGURE 8: VUE LATÉRALE DU CERVEAU HUMAIN, MONTRANT LA LOCALISATION DU CORTEX MOTEUR PRIMAIRE ET PROPORTIONS DE L'HÉMONCULUS MOTEUR.....	26
FIGURE 9: GANGLIONS DE LA BASE ET LES STRUCTURES QUI LEUR SONT ASSOCIÉES .....	29
FIGURE 10: SCHÉMATISATION DE L'ORGANISATION DE LA BOUCLE MOTRICE AU TRAVERS DES GANGLIONS DE LA BASE.....	30
FIGURE 11: REPRÉSENTATION SCHÉMATIQUE DES BOUCLES MOTRICES PASSANT PAR LE CERVELET .....	31
FIGURE 12: CONNECTIVITÉ FONCTIONNELLE DU RÉSEAU MOTEUR AU REPOS DÉTECTÉ PAR XIONG ET AL. (1999). .....	32
FIGURE 13: ILLUSTRATION DU PARADIGME EXPÉRIMENTAL.....	38
FIGURE 14: COUPE SAGITTALE MONTRANT LA POSITION DES COUPES D'ACQUISITION .....	40
FIGURE 15: COUPES SAGITTALES ANATOMIQUES D'UN SUJET.....	41
FIGURE 16: COUPES SAGITTALES ANATOMIQUES APRÈS NORMALISATION. ....	43
FIGURE 17: COUPE FONCTIONNELLE AVANT ET APRÈS LISSAGE D'UN FILTRE GAUSSIEN 6×6×6 MM.....	44
FIGURE 18: CONTRIBUTION DES TROIS BANDES DE FRÉQUENCES (0-0.1 HZ ; 0.1-0.5 HZ ; 0.6-1.1 HZ).....	48
FIGURE 19: SIGNAUX MOYENNÉS PROVENANT DE ROI CENTRÉES SUR LE PCC/PRÉCUNEUS ET L'AIRE MOTRICE MOYENNÉS SUR LES DIX SUJETS.....	49
FIGURE 20: EFFET DE LA FRÉQUENCE DE COUPURE SUR LA CORRÉLATION AU REPOS ENTRE M1 ET PCC/PRÉCUNEUS. ....	50
FIGURE 21: SIGNAL IRMF BRUT. ET MÊME SIGNAL APRÈS FILTRAGE PASSE BAS .....	50
FIGURE 22: COEFFICIENT DE CORRÉLATION ENTRE LES SIGNAUX DE PCC/PCU ET M1 EN FONCTION DE L'ORDRE DE LA DCT APPLIQUÉ. ....	53
FIGURE 23: EFFET DE LA DCT D'ORDRE 3 SUR LE SIGNAL DE M1.....	54
FIGURE 24: PRINCIPE DE L'ÉTAPE DU CALCUL DE CORRÉLATION .....	55

FIGURE 25: RÉGIONS SIGNIFICATIVEMENT ACTIVÉES DURANT LA SESSION DE MOUVEMENT ET RÉGIONS MONTRANT UNE DÉSACTIVATION SIGNIFICATIVE DURANT CETTE MÊME TÂCHE .....	60
FIGURE 26: CARTES DE CORRÉLATION À PCC/PCU ET M1 GAUCHE.....	62
FIGURE 27: CARTES D'ANTICORRÉLATIONS .....	65
FIGURE 28: COMPARAISON ENTRE LA CONDITION DE REPOS (A) ET CELLE DE PRÉPARATION AU MOUVEMENT (B). .....	67
FIGURE 29: COMPARAISON ENTRE LA CONDITION DE REPOS (D) ET CELLE DE PRÉPARATION AU MOUVEMENT (E).....	68
FIGURE 30: RÉGIONS COMMUNES RÉVÉLÉES PAR LES COMPARAISONS D-E ET B-A .....	69
FIGURE 31: DIAGRAMME REPRÉSENTANT LES CONNEXIONS FONCTIONNELLES DES RÉGIONS CERCLÉES : COMPLEXE PCC/PCU INFÉRIEUR (BA 23, 29, 30, 31) ET S1M1 GAUCHE, POUR L'ÉTAT DE REPOS (A) ET L'ÉTAT DE PRÉPARATION AU MOUVEMENT (B). .....	72
FIGURE 32: DIAGRAMME SYNTHÉTISANT LES ÉTAPES SUCCESSIVES MISES EN ÉVIDENCE DANS LE PROCESSUS DE PRÉPARATION AU MOUVEMENT.....	75
FIGURE 33: EXEMPLE DE MODÈLE GÉNÉRAL DE LA SEM. ....	85
FIGURE 34: REPRÉSENTATION GRAPHIQUE D'UN MODÈLE ILLUSTRANT LES SIMPLIFICATIONS LIÉES AUX NEUROSCIENCES.....	109
FIGURE 35: REPRÉSENTATION GRAPHIQUE SIMPLIFIÉE D'UN DES DEUX MODÈLES DE BULLMORE. ....	109
FIGURE 36: (A) SÉQUENCE MOTRICE UTILISÉE. (B) STRUCTURATION TEMPORELLE COMMUNE AUX VARIATIONS TEMPORELLES DE LA SÉQUENCE MOTRICE UTILISÉES DURANT L'EXPÉRIENCE. (C) VARIATIONS TEMPORELLES QUE LES SUJETS DOIVENT REPRODUIRE EN FONCTION DE LEUR GROUPE EXPÉRIMENTAL D'APPARTENANCE. ....	123
FIGURE 37: PARADIGME EXPÉRIMENTAL DE L'ÉTUDE.....	124
FIGURE 38: ERREUR ABSOLUE DU TEMPS (EN MS) PRIS POUR RÉALISER LA TÂCHE MOTRICE ENTIÈREMENT PAR RAPPORT AU TEMPS DEMANDÉ (SOMME DES DURÉES).....	126
FIGURE 39: RÉGIONS MONTRANT UNE DIMINUTION EXCLUSIVE DE LEUR ACTIVITÉ DANS LE GROUPE À PRATIQUE ALÉATOIRE.....	127
FIGURE 40: ANALYSE D'ACTIVATION DE LA PHASE TEST.....	128
FIGURE 41: MODÈLE SEM APPLIQUÉ POUR CETTE ÉTUDE.....	131
FIGURE 42: COMPARAISON INTERGROUPE DE LA CONNECTIVITÉ EFFECTIVE POUR LES BLOCS 1 ET 7 ET LES CONDITIONS B (RÉTENTION) ET T (TRANSFERT).....	144
FIGURE 43: COMPARAISON DU BLOC 7 ET DES CONDITIONS B ET T PAR RAPPORT AU BLOC 1 DANS LES DEUX GROUPES DE PRATIQUE.....	145
FIGURE 44: COMPARAISON DU BLOC 7 AVEC LES CONDITIONS B ET T DANS LES DEUX GROUPES DE PRATIQUE. ....	146
FIGURE 45: MODÈLE DE MORTON ET PATTERSON (1980) REPRÉSENTANT LES DEUX PROCÉDURES DISTINCTES D'ACCÈS AUX MOTS ÉCRITS FAMILIERS ET NON FAMILIERS.....	154

FIGURE 47: SCORE LPL POUR LES HUIT CATÉGORIES DE STIMULI. ....	158
FIGURE 46: ILLUSTRATION DES HUIT CONDITIONS PRÉSENTÉES À CHAQUE SUJET. ....	158
FIGURE 48: DESIGN EXPÉRIMENTAL DE L'ÉTUDE. ....	159
FIGURE 49: ANALYSES SPM DE CONJONCTION POUR LES ÉTAPES COGNITIVES SUIVANTES: VISUELLE (ROUGE), ORTHOGRAPHIQUE (BLEU) ET PHONOLOGIQUE (VERT).. ....	162
FIGURE 50: A GAUCHE : RÉGIONS DONT L'ACTIVITÉ AUGMENTE AVEC LA VALEUR DU LPL. A DROITE : FORTE CORRÉLATION ENTRE L'ACTIVITÉ DES PICS POUR LES RÉGIONS LPSG ET IFGG. ....	164
FIGURE 51: MODÈLE SEM APPLIQUÉ SUR L'ÉTUDE DE LA LECTURE. ....	166
FIGURE 52: DENSITÉ SPECTRALE DE PUISSANCE. EN BLEU DSP MOYENNE POUR UNE RÉGION DES CINQ SESSIONS. EN ROUGE, DSP MOYENNE POUR LA MÊME RÉGION DES HUIT CONDITIONS CONCATÉNÉES DANS UN SIGNAL RECOMPOSÉ. ....	169
FIGURE 53: DENSITÉ SPECTRALE DE PUISSANCE MOYENNÉE SUR LES CONDITIONS POUR UNE RÉGION DES SIGNAUX CONCATÉNÉS ET FILTRÉ PAR UN FILTRE PASSE-HAUT BUTTERWOTH. ....	170
FIGURE 54: EN HAUT : REPRÉSENTATIONS DES MODÈLES OBTENUS POUR LES CONDITIONS MOT ET PSEUDO- MOT. EN BAS : COMPARAISON DES LIENS PAR LA MÉTHODE DES MODÈLES EMPILÉS. ....	175



**Liste des Tableaux**

TABLEAU 1: BANDES FRÉQUENTIELLES UTILES, OBSERVÉES DANS LA LITTÉRATURE DU CERVEAU AU REPOS (LISTE NON EXHAUSTIVE)..... 46

TABLEAU 2: LOCALISATION DES PICS D’ACTIVATION POUR LE CORTEX MOTEUR PRIMAIRE (M1) ET DE DÉSACTIVATION POUR LE COMPLEXE PCC/PCU..... 60

TABLEAU 3: COORDONNÉES EN MM (MNI) DES PICS CORRÉLATIONNELS OBSERVÉS DANS LES RÉGIONS ILLUSTRÉES DANS LA FIGURE 26..... 64

TABLEAU 4: LOCALISATION ET SIGNIFICATIVITÉ DES RÉGIONS MONTRANT UNE CORRÉLATION SIGNIFICATIVEMENT PLUS IMPORTANTE DANS UNE SESSION QUE DANS L’AUTRE À L’UNE DES DEUX RÉGIONS DE RÉFÉRENCE (FIGURE IV-4 ET -5). ..... 68

TABLEAU 5: COORDONNÉES DU CENTRE DES ROI FORMÉES POUR LES RÉGIONS APPARTENANT AU MODÈLE. .... 132

TABLEAU 6: RÉSULTATS OBTENUS POUR LE MODÈLE SEM ILLUSTRÉ AU DESSUS..... 136

TABLEAU 7: RÉSULTATS OBTENUS POUR LE MÊME MODÈLE EN AYANT FIXÉ LES VARIANCES RÉSIDUELLES À 50% DE LA VARIANCE TOTALE OBSERVÉE. .... 137

TABLEAU 8: INDICES D’AJUSTEMENT OBTENUS POUR UNE VARIANCE RÉSIDUELLE FIXÉE À 60, 70 ET 80% DE LA VARIANCE TOTALE. .... 138

TABLEAU 9: VARIANCES RÉSIDUELLES ESTIMÉES LORS DE L’AJUSTEMENT DU MODÈLE ..... 139

TABLEAU 10: INDICES D’AJUSTEMENT OBTENUS PAR LA « MÉTHODE MIXTE » AVEC DES TAUX SEUILS À 50 ET 60%. ..... 141

TABLEAU 11: INDICES D’AJUSTEMENT OBTENUS PAR LA « MÉTHODE MIXTE » AVEC DES TAUX SEUILS À 70 ET 80%. ..... 142

TABLEAU 12: COORDONNÉES MNI EN MM DU CENTRE DES ROI FORMÉES DANS CHAQUE AIRE CÉRÉBRALE INTÉGRANT LE MODÈLE SEM..... 167

TABLEAU 13: CORRÉLATION OBTENUES ENTRE LES DIFFÉRENTES RÉGIONS DU MODÈLE ET POUR TOUTES LES CONDITIONS EXPÉRIMENTALES..... 171

TABLEAU 14: RÉSULTATS POUR LES HUIT CONDITIONS DU MODÈLE SEM..... 173

TABLEAU 15: AJUSTEMENTS DU MODÈLE OBTENUS POUR CHAQUE SUJET DURANT LA CONDITION DE LECTURE DE MOTS..... 177

TABLEAU 16: AJUSTEMENTS DU MODÈLE OBTENUS POUR CHAQUE SUJET DURANT LA CONDITION DE LECTURE DE PSEUDO-MOTS. .... 178

TABLEAU 17: CORRÉLATION DE SPEARMAN ENTRE LA CONNECTIVITÉ EFFECTIVE DES LIENS MOG→LPS, MOG→OT ET OT→LPS MESURÉE À PARTIR DES CONDITIONS IRMF MOT ET PSEUDO-MOT AVEC LES SCORES COMPORTEMENTAUX OBTENUS EN LECTURE DE MOT (LM) OU PSEUDO-MOT (LPM). ..... 179

**BIBLIOGRAPHIE**

- Akaike, H. (1974). "A new look at the statistical identification model." IEEE Transactions on Automatic Control **19**(716-723).
- Akaike, H. (1987). "Factor analysis and AIC." Psychometrika **52**: 317-332.
- Andersson, J. L., H. Onoe, et al. (1998). "Brain networks affected by synchronized sleep visualized by positron emission tomography." J Cereb Blood Flow Metab **18**(7): 701-15.
- Aron, A. R., S. Monsell, et al. (2004). "A componential analysis of task-switching deficits associated with lesions of left and right frontal cortex." Brain **127**(Pt 7): 1561-73.
- Aron, A. R. and R. A. Poldrack (2006). "Cortical and subcortical contributions to Stop signal response inhibition: role of the subthalamic nucleus." J Neurosci **26**(9): 2424-33.
- Astafiev, S. V., G. L. Shulman, et al. (2003). "Functional organization of human intraparietal and frontal cortex for attending, looking, and pointing." J Neurosci **23**(11): 4689-99.
- Au Duong, M. V., K. Boulanouar, et al. (2005). "Modulation of effective connectivity inside the working memory network in patients at the earliest stage of multiple sclerosis." Neuroimage **24**(2): 533-8.
- Bandettini, P. A., A. Jesmanowicz, et al. (1993). "Processing strategies for time-course data sets in functional MRI of the human brain." Magn Reson Med **30**(2): 161-73.
- Bavelier, D., A. Tomann, et al. (2000). "Visual attention to the periphery is enhanced in congenitally deaf individuals." J Neurosci **20**(17): RC93.
- Bear, M., B. Connors, et al. (2002). Neurosciences - A la découverte du cerveau.
- Bechara, A., H. Damasio, et al. (1997). "Deciding advantageously before knowing the advantageous strategy." Science **275**(5304): 1293-5.
- Beckmann, C. F., M. DeLuca, et al. (2005). "Investigations into resting-state connectivity using independent component analysis." Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci **360**(1457): 1001-13.
- Bentler, P. M. and D. G. Bonnet (1980). "Significance tests and goodness fit in the analysis of covariance structures." Psychological Bulletin **88**: 588-606.
- Binder, J. R., J. A. Frost, et al. (1999). "Conceptual processing during the conscious resting state. A functional MRI study." J Cogn Neurosci **11**(1): 80-95.
- Binder, J. R., D. A. Medler, et al. (2005). "Some neurophysiological constraints on models of word naming." Neuroimage **27**(3): 677-93.
- Bioulac, B., P. Burbaud, et al. (2004). "Fonctions Motrices - Motor Functions." EMC-Neurologie **1**: 277-329.
- Birn, R. M., J. B. Diamond, et al. (2006). "Separating respiratory-variation-related fluctuations from neuronal-activity-related fluctuations in fMRI." Neuroimage **31**(4): 1536-48.

- Biswal, B., A. E. DeYoe, et al. (1996). "Reduction of physiological fluctuations in fMRI using digital filters." Magn Reson Med **35**(1): 107-13.
- Biswal, B., F. Z. Yetkin, et al. (1995). "Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI." Magn Reson Med **34**(4): 537-41.
- Bitan, T., J. Cheon, et al. (2007). "Developmental changes in activation and effective connectivity in phonological processing." Neuroimage.
- Bollen, K. A. (1989a). "A new Incremental fit index for general structural equation Models." Sociological Methods and Research **17**: 303-316.
- Bollen, K. A. (1989b). Structural equations with latent variables. New York, John Wiley & Sons, Inc.
- Boulanouar, K., J. F. Demonet, et al. (1997). "Use of the fMRI hemodynamic response to characterize temporal sequence involvement of cerebral areas in a motor task. ." J. Cereb. Blood Flow Metabol **17**: (suppl. 1) : S166 A.
- Boutmans, J., M. Buekers, et al. (1985). Schema theory : "Variability of practice". bij een doeworpin basketball. Hermes. **18**: 37-44.
- Bozdogan, H. (1987). "Model selection and Akaike's information criterion(AIC): the general theory and its analytical extensions." Psychometrica **52**(3): 345-370.
- Brooks, V. B. (1986). The neural basis of motor control. New York ; Oxford, Oxford University Press.
- Browne, M. W. (1982). Topics in applied multivariate analysis. Covariance structures. I. D. M. Hawkins. Cambridge, UK : Cambridge University: 72-141.
- Browne, M. W. (1984). "Asymptotically distribution-free methods for the analysis of covariance structures." British Journal of Mathematical and Statistical Psychology **37**: 1-21.
- Browne, M. W. and R. Cudeck (1993). Alternative ways of assessing model fit. Testing Structural Equation Models. K. A. Bollen and S. Long, Sage publications.
- Buchel, C., J. T. Coull, et al. (1999). "The predictive value of changes in effective connectivity for human learning." Science **283**(5407): 1538-41.
- Buchel, C. and K. J. Friston (1997). "Modulation of connectivity in visual pathways by attention: cortical interactions evaluated with structural equation modelling and fMRI." Cereb Cortex **7**(8): 768-78.
- Bullmore, E., M. Brammer, et al. (1996). "Statistical methods of estimation and inference for functional MR image analysis." Magn Reson Med **35**(2): 261-77.
- Bullmore, E., B. Horwitz, et al. (2000). "How good is good enough in path analysis of fMRI data?" Neuroimage **11**(4): 289-301.
- Buonomano, D. V., M.M. Merzenich (1998). "Cortical plasticity: from synapses to maps." Annu Rev Neurosci **21**: 149-186.
- Cabeza, R., F. Dolcos, et al. (2002). "Similarities and differences in the neural correlates of episodic memory retrieval and working memory." Neuroimage **16**(2): 317-30.
- Caplan, L. R., J. D. Schmahmann, et al. (1990). "Caudate infarcts." Arch Neurol **47**(2): 133-43.

- Cavanna, A. E. and M. R. Trimble (2006). "The precuneus: a review of its functional anatomy and behavioural correlates." Brain **129**(Pt 3): 564-83.
- Colheart, L., B. Curtis, et al. (1993). "Models of reading aloud: dual-route and parallel-distributed-processing approaches." Psychological Review **100**: 1256-1270.
- Colheart, M., B. Curtis, et al. (1993). "Models of reading aloud: dual-route and parallel-distributed-processing approaches." Psychol. Rev. **100**: 589-608.
- Colheart, M., K. Rastle, et al. (2001). "DRC: a dual route cascaded model of visual word recognition and reading aloud." Psychol. Rev. **108**(204-256).
- Comon, P. (1994). "Independent Component Analysis. A new concept ?" Signal Processing **36**(3): 287-314.
- Cordes, D., V. M. Haughton, et al. (2001). "Frequencies contributing to functional connectivity in the cerebral cortex in "resting-state" data." AJNR Am J Neuroradiol **22**(7): 1326-33.
- Cordes, D., V. M. Haughton, et al. (2000). "Mapping functionally related regions of brain with functional connectivity MR imaging." AJNR Am J Neuroradiol **21**(9): 1636-44.
- D'Argembeau, A., F. Collette, et al. (2005). "Self-referential reflective activity and its relationship with rest: a PET study." Neuroimage **25**(2): 616-24.
- Damoiseaux, J. S., S. A. Rombouts, et al. (2006). "Consistent resting-state networks across healthy subjects." Proc Natl Acad Sci U S A **103**(37): 13848-53.
- De Luca, M., C. F. Beckmann, et al. (2006). "fMRI resting state networks define distinct modes of long-distance interactions in the human brain." Neuroimage **29**(4): 1359-67.
- de Marco, G., M. de Bonis, et al. (2006). "Changes in effective connectivity during incidental and intentional perception of fearful faces." Neuroimage **30**(3): 1030-7.
- Della-Maggiore, V., A. B. Sekuler, et al. (2000). "Cortic limbic interactions associated with performance on a short-term memory task are modified by age." J Neurosci **20**(22): 8410-6.
- Dilharreguy, B., R. A. Jones, et al. (2003). "Influence of fMRI data sampling on the temporal characterization of the hemodynamic response." Neuroimage **19**(4): 1820-8.
- Duque, J., N. Murase, et al. (2007). "Intermanual Differences in Movement-related Interhemispheric Inhibition." J Cogn Neurosci **19**(2): 204-13.
- Eichenbaum, H. (2001). "The hippocampus and declarative memory: cognitive mechanisms and neural codes." Behav Brain Res **127**(1-2): 199-207.
- Erdler, M., C. Windischberger, et al. (2001). "Dissociation of supplementary motor area and primary motor cortex in human subjects when comparing index and little finger movements with functional magnetic resonance imaging." Neurosci Lett **313**(1-2): 5-8.
- Erickson, K. I., M. H. Ringo Ho, et al. (2005). "A structural equation modeling analysis of attentional control: an event-related fMRI study." Brain Res Cogn Brain Res **22**(3): 349-57.
- Fair, D. A., B. L. Schlaggar, et al. (2007). "A method for using blocked and event-related fMRI data to study "resting state" functional connectivity." Neuroimage **35**(1): 396-405.

- Ferrand, L. (2001). Cognition et lecture. Bruvelles, De Boeck Université.
- Fingelkurts, A. A., A. A. Fingelkurts, et al. (2005). "Functional connectivity in the brain--is it an elusive concept?" Neurosci Biobehav Rev **28**(8): 827-36.
- Fiset, P., T. Paus, et al. (1999). "Brain mechanisms of propofol-induced loss of consciousness in humans: a positron emission tomographic study." J Neurosci **19**(13): 5506-13.
- Fletcher, P., C. Buchel, et al. (1999). "Learning-related neuronal responses in prefrontal cortex studied with functional neuroimaging." Cereb Cortex **9**(2): 168-78.
- Fox, M. D. and M. E. Raichle (2007). "Spontaneous fluctuations in brain activity observed with functional magnetic resonance imaging." Nat Rev Neurosci **8**(9): 700-11.
- Fox, M. D., A. Z. Snyder, et al. (2005). "The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks." Proc Natl Acad Sci U S A **102**(27): 9673-8.
- Frank, L. R., R. B. Buxton, et al. (2001). "Estimation of respiration-induced noise fluctuations from undersampled multislice fMRI data." Magn Reson Med **45**(4): 635-44.
- Friman, O., M. Borga, et al. (2004). "Detection and detrending in fMRI data analysis." Neuroimage **22**(2): 645-55.
- Friston, K. (1994). "Functional and effective connectivity in neuroimaging: A synthesis." Hum Brain Mapp **2**: 56-78.
- Friston, K. (1997). "Imaging cognitive anatomy." Trends Cogn Sci **1**: 21-27.
- Friston, K., C. D. Frith, et al. (1993). "Time-dependent changes in effective connectivity measured with PET." Hum Brain Mapp **1**(69-80).
- Friston, K. J., C. D. Frith, et al. (1991). "Investigating a network model of word generation with positron emission tomography." Proc Biol Sci **244**(1310): 101-6.
- Friston, K. J., C. D. Frith, et al. (1993). "Functional connectivity: the principal-component analysis of large (PET) data sets." J Cereb Blood Flow Metab **13**(1): 5-14.
- Friston, K. J., L. Harrison, et al. (2003). "Dynamic causal modelling." Neuroimage **19**(4): 1273-302.
- Frith, U. and C. D. Frith (2003). "Development and neurophysiology of mentalizing." Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci **358**(1431): 459-73.
- Fu, C. H., A. R. McIntosh, et al. (2006). "Modulation of effective connectivity by cognitive demand in phonological verbal fluency." Neuroimage **30**(1): 266-71.
- Fujii, T., J. Okuda, et al. (2002). "The role of the basal forebrain in episodic memory retrieval: a positron emission tomography study." Neuroimage **15**(3): 501-8.
- Garrity, A. G., G. D. Pearlson, et al. (2007). "Aberrant "default mode" functional connectivity in schizophrenia." Am J Psychiatry **164**(3): 450-7.
- Glabus, M. F., B. Horwitz, et al. (2003). "Interindividual differences in functional interactions among prefrontal, parietal and parahippocampal regions during working memory." Cereb Cortex **13**(12): 1352-61.
- Goncalves, M. S. and D. A. Hall (2003). "Connectivity analysis with structural equation modelling: an example of the effects of voxel selection." Neuroimage **20**(3): 1455-67.

- Goncalves, M. S., D. A. Hall, et al. (2001). "Can meaningful effective connectivities be obtained between auditory cortical regions?" Neuroimage **14**(6): 1353-60.
- Greicius, M. D., B. H. Flores, et al. (2007). "Resting-state functional connectivity in major depression: abnormally increased contributions from subgenual cingulate cortex and thalamus." Biol Psychiatry **62**(5): 429-37.
- Greicius, M. D., B. Krasnow, et al. (2003). "Functional connectivity in the resting brain: a network analysis of the default mode hypothesis." Proc Natl Acad Sci U S A **100**(1): 253-8.
- Greicius, M. D., G. Srivastava, et al. (2004). "Default-mode network activity distinguishes Alzheimer's disease from healthy aging: evidence from functional MRI." Proc Natl Acad Sci U S A **101**(13): 4637-42.
- Gusnard, D. A., E. Akbudak, et al. (2001). "Medial prefrontal cortex and self-referential mental activity: relation to a default mode of brain function." Proc Natl Acad Sci U S A **98**(7): 4259-64.
- Gusnard, D. A., M. E. Raichle, et al. (2001). "Searching for a baseline: functional imaging and the resting human brain." Nat Rev Neurosci **2**(10): 685-94.
- Haber, S. N. (2003). "The primate basal ganglia: parallel and integrative networks." J Chem Neuroanat **26**(4): 317-30.
- Harris-Love, M. L. and L. G. Cohen (2006). "Noninvasive cortical stimulation in neurorehabilitation: a review." Arch Phys Med Rehabil **87**(12 Suppl): 84-93.
- Haxby, J. V., B. Horwitz, et al. (1994). "The functional organization of human extrastriate cortex: a PET-rCBF study of selective attention to faces and locations." J Neurosci **14**(11 Pt 1): 6336-53.
- Hirano, Y., M. Fujita, et al. (2006). "Effect of unpleasant loud noise on hippocampal activities during picture encoding: an fMRI study." Brain Cogn **61**(3): 280-5.
- Hoelter, J. W. (1983). "The analysis of covariance structures: Goodness of fit indices." Sociological Methods and Research **11**: 325-344.
- Honey, G. D., C. H. Fu, et al. (2002). "Effects of verbal working memory load on corticocortical connectivity modeled by path analysis of functional magnetic resonance imaging data." Neuroimage **17**(2): 573-82.
- Horwitz, B. (2003). "The elusive concept of brain connectivity." Neuroimage **19**(2 Pt 1): 466-70.
- Horwitz, B., K. J. Friston, et al. (2000). "Neural modeling and functional brain imaging: an overview." Neural Netw **13**(8-9): 829-46.
- Horwitz, B., A. R. McIntosh, et al. (1995). "Network analysis of PET-mapped visual pathways in Alzheimer type dementia." Neuroreport **6**(17): 2287-92.
- Hu, L. and P. M. Bentler (1998). "Fit indices in covariance structure modeling: Sensitivity to underparameterization model misspecification." Psychological Methods **3**: 424-453.
- Hu, L. and P. M. Bentler (1999). "Cutoff criteria for indices in covariance structure analysis: Conventional criteria versus new alternatives." Structural Equation Modeling **6**: 1-55.

- Jacoby, L. L., Craik, F.I.M. (1979). Effects of elaboration of processing at encoding and retrieval: trace of distinctiveness and recovery of initial context. Levels of processing in human memory. C. F. I. M. Craik, Hillsdale, NJ: Erlbaum: 1-21.
- Jennings, J. M., A. R. McIntosh, et al. (1998). "Mapping neural interactivity onto regional activity: an analysis of semantic processing and response mode interactions." Neuroimage **7**(3): 244-54.
- Jezzard, P., D. LeBihan, et al. (1993). An investigation of the contribution of physiologic noise in human functional MRI studies at 1.5 tesla and 4 tesla. In Proceedings, Society of Magnetic Resonance in Medicine 12th Annual Meeting, New York.
- Jiang, T., Y. He, et al. (2004). "Modulation of functional connectivity during the resting state and the motor task." Hum Brain Mapp **22**(1): 63-71.
- Jöreskog, K. and D. Sörbom (1989). LISREL 7: A guide to the program and applications, 2nd Edn., SPSS Inc.
- Jöreskog, K. and D. Sörbom (1993). LISREL 8: Structural equation modeling with the SIMPLIS command language. Erlbaum, Scientific Software International
- Kohler, S., A. R. McIntosh, et al. (1998). "Functional interactions between the medial temporal lobes and posterior neocortex related to episodic memory retrieval." Cereb Cortex **8**(5): 451-61.
- Kondo, H., N. Osaka, et al. (2004). "Cooperation of the anterior cingulate cortex and dorsolateral prefrontal cortex for attention shifting." Neuroimage **23**(2): 670-9.
- Kumral, E., D. Evyapan, et al. (1999). "Acute caudate vascular lesions." Stroke **30**(1): 100-8.
- Kuriyama, N., Y. Yamamoto, et al. (1997). "[Bilateral caudate head infarcts]." Rinsho Shinkeigaku **37**(11): 1014-20.
- Laureys, S., C. Lemaire, et al. (1999). "Cerebral metabolism during vegetative state and after recovery to consciousness." J Neurol Neurosurg Psychiatry **67**(1): 121.
- Laureys, S., A. M. Owen, et al. (2004). "Brain function in coma, vegetative state, and related disorders." Lancet Neurol **3**(9): 537-46.
- Lee, T. D., R. A. Magill, et al. (1985). "Influence of practice schedule on testing schema theory predictions in adults." J Motor Behavior **17**(3): 283-299.
- Logothetis, N. K. (2003). "MR imaging in the non-human primate: studies of function and of dynamic connectivity." Curr Opin Neurobiol **13**(5): 630-42.
- Lowe, M. J., B. J. Mock, et al. (1998). "Functional connectivity in single and multislice echoplanar imaging using resting-state fluctuations." Neuroimage **7**(2): 119-32.
- Ma, L., B. Wang, et al. (2007). "Detecting functional connectivity in the resting brain: a comparison between ICA and CCA." Magn Reson Imaging **25**(1): 47-56.
- Maddock, R. J., A. S. Garrett, et al. (2001). "Remembering familiar people: the posterior cingulate cortex and autobiographical memory retrieval." Neuroscience **104**(3): 667-76.
- Maguire, E. A. and C. J. Mummery (1999). "Differential modulation of a common memory retrieval network revealed by positron emission tomography." Hippocampus **9**(1): 54-61.

- Mantini, D., M. G. Perrucci, et al. (2007). "Electrophysiological signatures of resting state networks in the human brain." Proc Natl Acad Sci U S A **104**(32): 13170-5.
- Maquet, P., C. Degueldre, et al. (1997). "Functional neuroanatomy of human slow wave sleep." J Neurosci **17**(8): 2807-12.
- Maquet, P., M. E. Faymonville, et al. (1999). "Functional neuroanatomy of hypnotic state." Biol Psychiatry **45**(3): 327-33.
- Marsh, H. W., K. Hau, et al. (2004). "In search of golden rules: Comment on hypothesis-testing approaches to setting cutoff values for fit indexes and dangers in overgeneralized Hu & Bentler's findings." Structural Equation Modeling **11**: 320-341.
- Maruyama (1998). Basics of Structural Equation Modeling. Thousand Oaks, Sage Publications.
- Masaki, Y., T. Nishikawa, et al. (2006). "Neural substrates of emotionally valenced episodic memory: A PET study using film stimuli." Psychiatry Clin Neurosci **60 Suppl 1**: S46-51.
- Mattay, V. S., J. A. Frank, et al. (1996). "Whole-brain functional mapping with isotropic MR imaging." Radiology **201**(2): 399-404.
- Mazoyer, B., L. Zago, et al. (2001). "Cortical networks for working memory and executive functions sustain the conscious resting state in man." Brain Res Bull **54**(3): 287-98.
- McArdle, J. J. and R. P. McDonald (1984). "Some algebraic properties of the Reticular Action Model for moment structures." Brit. J. Math. Statist. Psych. **37**: 234-251.
- McCracken, H. D. and G. E. Stelmach (1977). "A test of the schema theory of discrete motor learning." J Motor Behavior **11**: 193-201.
- McIntosh, A. R., R. E. Cabeza, et al. (1998). "Analysis of neural interactions explains the activation of occipital cortex by an auditory stimulus." J Neurophysiol **80**(5): 2790-6.
- McIntosh, A. R. and F. Gonzalez-Lima (1994). "Structural equation modeling and its application to network analysis in functional brain imaging." Human Brain Mapping **2**(1-2): 2-22.
- Minoshima, S., B. Giordani, et al. (1997). "Metabolic reduction in the posterior cingulate cortex in very early Alzheimer's disease." Ann Neurol **42**(1): 85-94.
- Morcom, A. M. and P. C. Fletcher (2006). "Does the brain have a baseline? Why we should be resisting a rest." Neuroimage.
- Morton, J. and K. Patterson (1980). A new attempt at an interpretation, or, and attempt at a new interpretation. Deep Dyslexia. M. Coltheart, K. Patterson and J. C. Marshall. London, Routledge: 91-118.
- Mulaik, S. A., L. R. James, et al. (1989). "Evaluation of Goodness-of-fit indices for structural equation models." Psychological Bulletin **105**: 430-445.
- Murase, N., J. Duque, et al. (2004). "Influence of interhemispheric interactions on motor function in chronic stroke." Ann Neurol **55**(3): 400-9.
- Murre, J. M. and D. P. Sturdy (1995). "The connectivity of the brain: multi-level quantitative analysis." Biol Cybern **73**(6): 529-45.



- Muthén, B. and D. Kaplan (1985). "A comparison of methodologies for the factor analysis of non-normal Likert variables." British Journal of Mathematical and Statistical Psychology **38**: 171-189.
- Muthén, B. and D. Kaplan (1992). "A comparison of some methodologies for the factor analysis of non-normal Likert variables: A note on the size of the model." British Journal of Mathematical and Statistical Psychology **45**: 19-30.
- Newton, A. T., V. L. Morgan, et al. (2007). "Task demand modulation of steady-state functional connectivity to primary motor cortex." Hum Brain Mapp **28**(7): 663-72.
- Nyberg, L., A. R. McIntosh, et al. (1996). "Network analysis of positron emission tomography regional cerebral blood flow data: ensemble inhibition during episodic memory retrieval." J Neurosci **16**(11): 3753-9.
- Olsson, U. Henning, et al. (2000). "The performance of ML, GLS, and WLS estimation in structural equation modeling under conditions of misspecification and nonnormality." Structural Equation Modeling **7**(4): 557-595
- Penny, W. D., K. E. Stephan, et al. (2004). "Modelling functional integration: a comparison of structural equation and dynamic causal models." Neuroimage **23 Suppl 1**: S264-74.
- Price, C. J., M. L. Gorno-Tempini, et al. (2003). "Normal and pathological reading: converging data from lesion and imaging studies." Neuroimage **20 Suppl 1**: S30-41.
- Raichle, M. E., A. M. MacLeod, et al. (2001). "A default mode of brain function." Proc Natl Acad Sci U S A **98**(2): 676-82.
- Raichle, M. E. and A. Z. Snyder (2007). "A default mode of brain function: A brief history of an evolving idea." Neuroimage.
- Rainville, P., R. K. Hofbauer, et al. (1999). "Cerebral mechanisms of hypnotic induction and suggestion." J Cogn Neurosci **11**(1): 110-25.
- Ridge, R. M. and W. J. Betz (1984). "The effect of selective, chronic stimulation on motor unit size in developing rat muscle." J Neurosci **4**(10): 2614-20.
- Rizzolatti, G., G. Luppino, et al. (1998). "The organization of the cortical motor system: new concepts." Electroencephalogr Clin Neurophysiol **106**(4): 283-96.
- Roland, P. E. and K. Zilles (1996). "Functions and structures of the motor cortices in humans." Curr Opin Neurobiol **6**(6): 773-81.
- Rolls, E. T. (1994). "Neurophysiology and cognitive functions of the striatum." Rev Neurol (Paris) **150**(8-9): 648-60.
- Rombouts, S. A., F. Barkhof, et al. (2005). "Altered resting state networks in mild cognitive impairment and mild Alzheimer's disease: an fMRI study." Hum Brain Mapp **26**(4): 231-9.
- Rosenzweig, M., A. Leiman, et al., Eds. (1998). Psychobiologie.
- Roy, C. S. and C. S. Sherrington (1890). "On the Regulation of the Blood-supply of the Brain." J Physiol **11**(1-2): 85-158 17.

- Schlosser, R., T. Gesierich, et al. (2003). "Altered effective connectivity during working memory performance in schizophrenia: a study with fMRI and structural equation modeling." Neuroimage **19**(3): 751-63.
- Schlosser, R. G., G. Wagner, et al. (2006). "Assessing the working memory network: studies with functional magnetic resonance imaging and structural equation modeling." Neuroscience **139**(1): 91-103.
- Schmidt, R. A. (1975). "A schema theory of discrete motor skill learning." Psychol Rev **82**: 225-260.
- Schmidt, R. A. and T. D. Lee (1999). Motor control and learning. A behavioral emphasis, Human Kinetics.
- Seidenberg, M. S. and J. L. McClelland (1989). "A distributed, developmental model of word recognition and naming." Psychol Rev **96**(4): 523-68.
- Shapiro, D. C. and R. A. Schmidt (1982). The schema theory; recent evidence and developmental implications. The development of movement control and coordination. I. A. K. J. Clark. New York, Wiley and sons.
- Shea, C. H. and R. M. Kohl (1990). "Specificity and variability of practice." Research Quarterly for Exercise and Sport **61**: 169-177.
- Shea, J. B. and G. Wulf (2005). "Schema theory: A critical appraisal and reevaluation." J Motor Behavior **37**(2): 233-243.
- Shulman, G. L., J. A. Fiez, et al. (1997). "Common blood flow changes across visual tasks .2. Decreases in cerebral cortex." Journal of Cognitive Neuroscience **9**(5): 648-663.
- Smith, A. M., B. K. Lewis, et al. (1999). "Investigation of low frequency drift in fMRI signal." Neuroimage **9**(5): 526-33.
- Sonty, S. P., M. M. Mesulam, et al. (2007). "Altered effective connectivity within the language network in primary progressive aphasia." J Neurosci **27**(6): 1334-45.
- Stanberry, L. I., T. L. Richards, et al. (2006). "Low-frequency signal changes reflect differences in functional connectivity between good readers and dyslexics during continuous phoneme mapping." Magn Reson Imaging **24**(3): 217-29.
- Steiger, J. H. and J. C. Lind (1980). Statistically based tests for the number of common factor. Annual meeting of the Psychometric Society, Iowa City.
- Tanabe, J., D. Miller, et al. (2002). "Comparison of detrending methods for optimal fMRI preprocessing." Neuroimage **15**(4): 902-7.
- Tanaka, J. S. (1993). Multifaceted conceptions of fit in structural equation models. In K.A. Bollen, & J.S. Long (eds.), Testing structural equation models.
- Teyler, T. J. and J. W. Rudy (2007). "The hippocampal indexing theory and episodic memory: Updating the index." Hippocampus.
- Thierry, G., K. Boulanouar, et al. (1999). "Temporal sorting of neural components underlying phonological processing." Neuroreport **10**(12): 2599-603.
- Tononi, G., G. M. Edelman, et al. (1998). "Complexity and coherency: Integrating information in the brain." Trends Cogn Sci **2**: 474-484.

- Tononi, G., O. Sporns, et al. (1994). "A measure for brain complexity: relating functional segregation and integration in the nervous system." Proc Natl Acad Sci U S A **91**(11): 5033-7.
- Tucker, L. R. and C. Lewis (1973). "A reliability coefficient for maximum likelihood factor analysis." Psychometrika **38**: 1-10.
- Turner, R., A. Howseman, et al. (1997). Functional imaging with magnetic resonance. Human brain mapping. San Diego: pp. 467-486.
- van de Ven, V. G., E. Formisano, et al. (2004). "Functional connectivity as revealed by spatial independent component analysis of fMRI measurements during rest." Hum Brain Mapp **22**(3): 165-78.
- Van Hout, A. (2001). Les dyslexies. Paris, Masson.
- van Ooyen, A. (2001). "Competition in the development of nerve connections: a review of models." Network **12**(1): R1-47.
- Van Rossum, J. H. A. (1990). "Schmidt's theory: the empirical base of the variability of practice hypothesis: a critical analysis." Hum Mov Sci **9**: 387-435.
- Wagner, A. D., B. J. Shannon, et al. (2005). "Parietal lobe contributions to episodic memory retrieval." Trends Cogn Sci **9**(9): 445-53.
- Waites, A. B., A. Stanislavsky, et al. (2005). "Effect of prior cognitive state on resting state networks measured with functional connectivity." Hum Brain Mapp **24**(1): 59-68.
- Wang, L., Y. Zang, et al. (2006). "Changes in hippocampal connectivity in the early stages of Alzheimer's disease: evidence from resting state fMRI." Neuroimage **31**(2): 496-504.
- Wannier, T., E. Schmidlin, et al. (2005). "A unilateral section of the corticospinal tract at cervical level in primate does not lead to measurable cell loss in motor cortex." J Neurotrauma **22**(6): 703-17.
- Warrington, E. K. and T. Shallice (1980). "Word-form dyslexia." Brain **103**(1): 99-112.
- Weisskoff, R. M., J. Baker, et al. (1993). Power spectrum analysis of functionally-weighted MR data : What's in the noise?. Society of Magnetic Resonance in Medicine 12th Annual Meeting, New York.
- White, N. S. and M. T. Alkire (2003). "Impaired thalamocortical connectivity in humans during general-anesthetic-induced unconsciousness." Neuroimage **19**(2 Pt 1): 402-11.
- Willingham, D. B. (1998). "A neuropsychological theory of motor skill learning." Psychol Rev **105**(3): 558-84.
- Xiong, J., L. M. Parsons, et al. (1999). "Interregional connectivity to primary motor cortex revealed using MRI resting state images." Hum Brain Mapp **8**(2-3): 151-6.
- Yung, Y.-F. and P. M. Bentler (1994). "Bootstrap-corrected ADF test statistics in covariance structure analysis." British Journal of Mathematical and Statistical Psychology **47**(63-84).
- Zhou, Y., M. Liang, et al. (2007). "Functional dysconnectivity of the dorsolateral prefrontal cortex in first-episode schizophrenia using resting-state fMRI." Neurosci Lett **417**(3): 297-302.

Zhuang, J., S. LaConte, et al. (2005). "Connectivity exploration with structural equation modeling: an fMRI study of bimanual motor coordination." Neuroimage **25**(2): 462-70.

---

# *ANNEXES*

---

## Table des annexes

### Partie connectivité fonctionnelle

<b>Annexe I</b> : Précisions complémentaires.....	212
---	-----

### Partie connectivité effective

<b>Annexe II</b> : Démonstration de l'égalité : $\sum_{i=1}^N \eta_i^T A \eta_i = \text{trace}(\eta \eta^T A)$ .....	215
--	-----

#### Etude sur l'apprentissage moteur

<b>Annexe III</b> : Ajustements du modèle en ayant fixé les variances résiduelles aux valeurs estimées.....	216
--	-----

<b>Annexe IV</b> : P-values obtenues lors de la comparaison des coefficients de connectivité suivant l'approche des modèles empilés.....	217
---	-----

#### Etude sur la lecture

<b>Annexe V</b> : Précisions sur les stimuli employés dans l'étude.....	218
---	-----

<b>Annexe VI</b> : Organisation des différentes conditions au cours des 5 blocs du paradigme. ....	219
--	-----

<b>Annexe VII</b> : Matrices de corrélations individuelles obtenues pour les conditions <i>Mot</i> et <i>Pseudo-Mot</i> .....	220
--	-----

## **Annexe I: Précisions complémentaires**

**MCI ou « Mild cognitive impairment » :** Les patients MCI sont également atteints de troubles portant sur la mémoire épisodique, premier symptôme apparaissant dans ce type de dégénérescence. Cet état est d'ailleurs souvent considéré comme un stade précoce de la maladie d'Alzheimer.

**Sommeil à ondes lentes :** Le sommeil est composé de plusieurs phases dont le sommeil à ondes lentes (ou sommeil profond). Le sommeil à ondes lentes est appelé ainsi car les "ondes" électriques émises par le cerveau sont lentes et de faible amplitude (fréquences comprises entre 4 et 7 Hertz). La majorité de notre temps de sommeil est consacré au sommeil à ondes lentes, puisqu'il occupe 80% de notre temps de sommeil.

**Etat végétatif persistant :** Processus pathologique d'abolition de la conscience, liée à une disparition exclusive des expériences perceptives (« wakefulness without awareness » selon Jennett et Plum, 1972). Le sujet conserve des cycles de veille-sommeil avec des périodes d'ouverture spontanées des yeux. Les fonctions respiratoire et cardiovasculaire sont conservées. Malgré la persistance de certains comportements plus ou moins élaborés tels que le mouvement des membres (Kinney, 1994) ou l'émission des phonèmes (Strauss, 1999), aucune activité cognitive reproductible ne permet de conclure à l'intégration des stimuli externes dans un référentiel individuel (Multi-Society Task Force on PVS, 1994a).

*Jennett B., Plum F. (1972). "Persistent vegetative state after brain damage". Lancet. 1: 734-7.*

*Kinney H., Samuels M. (1994) "Neuropathology of the persistent vegetative state. A review." J Neuropathol Exp Neurol. 53 (6): 548-58.*

*Strauss, D. J., R. M. Shavelle, et al. (1999). "Life expectancy and median survival time in the permanent vegetative state." Pediatr Neurol 21(3): 626-31.*

*(1994) The Multi-Society Task Force on PVS. « Medical aspects of the persistent vegetative state ». NEJM, May 26, 1994; Vol 330: 1499-1508.*

## Annexe II: Démonstration de l'égalité : $\sum_{i=1}^N \eta_i^T A \eta_i = \text{trace}(\eta \eta^T A)$

Première partie de l'égalité : Posons  $B = \eta \eta^T A$ , on a alors pour tout élément  $B_{ij}$  de la matrice B la relation suivante :

$$B_{ij} = \sum_{k=1}^N \eta_{ik} A_{kj}$$

Si on pose maintenant  $C = B \eta^T$ , on a de la même manière:  $C_{ii} = \sum_{l=1}^N \sum_{k=1}^N \eta_{ik} A_{kl} \eta_{li}$

D'où :

$$\sum_{i=1}^N \eta_i^T A \eta_i = \sum_{i=1}^N \sum_{l=1}^N \sum_{k=1}^N \eta_{ik} A_{kl} \eta_{li} \quad (\text{a})$$

Seconde partie de l'égalité : Posons  $D = \eta \eta^T$ , on a alors :  $D_{ij} = \sum_{k=1}^N \eta_{ik} \eta_{kj}$

De la même façon en posant:  $E = B . A$ , on trouve :  $E_{ij} = \sum_{l=1}^N B_{il} A_{lj}$  , soit encore :

$$E_{ij} = \sum_{l=1}^N \left( \sum_{k=1}^N \eta_{ik} \eta_{kl} \right) \times A_{lj}$$

Puisque :  $\text{trace}(E) = \sum_{i=1}^N E_{ii}$  , on a :

$$\text{trace}(E) = \text{trace}(\eta \eta^T A) = \sum_{i=1}^N \sum_{l=1}^N \sum_{k=1}^N \eta_{ik} \eta_{kl} A_{li}$$

En réalisant une permutation des indices ( $l \rightarrow k$ ,  $k \rightarrow i$ ,  $i \rightarrow l$ ), on trouve :

$$\text{trace}(\eta \eta^T A) = \sum_{i=1}^N \sum_{l=1}^N \sum_{k=1}^N \eta_{li} \eta_{ik} A_{kl} \quad (\text{b})$$

Pour conclure, nous déduisons bien de la comparaison entre (a) et (b) que :

$$\sum_{i=1}^N \eta_i^T A \eta_i = \text{trace}(\eta \eta^T A)$$



**Annexe III: Ajustements du modèle en ayant fixé les variances résiduelles aux valeurs estimées.**

	Bloc & Séquences	Coefficients structuraux $\beta$						Variances résiduelles fixées $\psi$				Indices d'ajustements		
		IFG-d->SMA	IFG-d->PM	IFG-d->M1	SMA->PM	SMA->M1	PM->M1	M1	PM	SMA	GFI	chi2	RMSEA	p
Groupe à pratique Aléatoire	bloc1	0,47	0,09	0,21	0,83	0,18	0,60	0,22	0,24	0,78	1	0,000000	0,00	<b>1,00</b>
	bloc2	0,36	-0,09	0,17	0,88	0,33	0,48	0,29	0,27	0,87	1	0,000008	0,00	<b>1,00</b>
	bloc3	0,24	0,02	0,26	0,89	0,38	0,38	0,30	0,20	0,94	1	0,000052	0,00	<b>1,00</b>
	bloc4	0,39	-0,02	0,26	0,87	0,24	0,45	0,35	0,25	0,85	1	0,000001	0,00	<b>1,00</b>
	bloc5	0,31	0,04	0,24	0,85	0,21	0,56	0,27	0,25	0,90	1	0,000000	0,00	<b>1,00</b>
	bloc6	0,43	0,01	0,22	0,84	0,29	0,49	0,25	0,29	0,82	1	0,000002	0,00	<b>1,00</b>
	bloc7	0,39	-0,12	0,23	0,84	0,36	0,37	0,37	0,35	0,85	1	0,000000	0,00	<b>1,00</b>
	B	0,50	-0,08	0,22	0,59	0,33	0,47	0,34	0,69	0,75	1	0,000000	0,00	<b>1,00</b>
T	0,67	0,02	0,21	0,54	0,41	0,46	0,17	0,69	0,54	1	0,000006	0,00	<b>1,00</b>	
Groupe à pratique constante	bloc1	0,28	-0,09	0,05	0,59	0,16	0,29	0,83	0,67	0,92	1	0,000000	0,00	<b>1,00</b>
	bloc2	0,12	0,14	0,16	0,43	0,16	0,36	0,74	0,78	0,99	1	0,000000	0,00	<b>1,00</b>
	bloc3	0,20	0,08	0,07	0,46	0,37	0,35	0,59	0,76	0,96	1	0,000000	0,00	<b>1,00</b>
	bloc4	0,49	0,13	0,10	0,40	0,42	0,33	0,51	0,77	0,76	1	0,000000	0,00	<b>1,00</b>
	bloc5	0,61	0,13	0,13	0,72	0,26	0,52	0,31	0,35	0,63	1	0,000001	0,00	<b>1,00</b>
	bloc6	0,38	0,01	0,12	0,64	0,18	0,47	0,58	0,59	0,85	1	0,000000	0,00	<b>1,00</b>
	bloc7	0,34	0,05	0,13	0,54	0,40	0,20	0,64	0,69	0,89	1	0,000000	0,00	<b>1,00</b>
	B	0,50	0,24	0,00	0,42	0,38	0,12	0,80	0,66	0,75	1	0,000000	0,00	<b>1,00</b>
T	0,66	0,24	0,14	0,49	0,40	0,03	0,73	0,54	0,56	1	0,000000	0,00	<b>1,00</b>	

**Annexe IV : P-values obtenues lors de la comparaison des coefficients de connectivité suivant l'approche des modèles empilés.**

GPA-bloc1							GPC-bloc1						
	IFG-d->SMA	IFG-d->PM	IFG-d->M1	SMA->PM	SMA->M1	PM->M1		IFG-d->SMA	IFG-d->PM	IFG-d->M1	SMA->PM	SMA->M1	PM->M1
<b>GPA-bloc7</b>	0,538	0,03*	0,806	0,862	0,262	0,137	<b>GPC-bloc7</b>	0,680	0,301	0,522	0,671	0,132	0,566
<b>GPA-T</b>	0,108	0,655	1,000	0,046*	0,071	0,245	<b>GPC-B</b>	0,088	0,017**	0,764	0,219	0,190	0,267
<b>GPA-B</b>	0,791	0,164	0,888	0,044*	0,265	0,327	<b>GPC-T</b>	0,002***	0,019**	0,554	0,475	0,185	0,110
GPA-bloc7							GPC-bloc7						
<b>GPA-B</b>	0,359	0,729	0,888	0,038	0,806	0,450	<b>GPC-B</b>	0,196	0,175	0,354	0,420	0,862	0,566
<b>GPA-T</b>	0,018	0,299	0,806	0,027	0,718	0,458	<b>GPC-T</b>	0,007***	0,180	1,000	0,764	1,000	0,275
GPA-B							GPC-B						
<b>GPA-T</b>	0,163	0,527	0,920	0,752	0,446	0,920	<b>GPC-T</b>	0,181	1,000	0,410	0,647	0,920	0,597

(\*p<0,05, \*\*p<0,03, p<0,01)

## **Annexe V: Précisions sur les stimuli employés dans l'étude**

- Pseudo-lettre unique : elles ont été formées en manipulant et réorientant les lettres alphabétiques de façon à garder la même complexité et surface visuelle.
- Lettre : elles sont de police de type "Courier" minuscule
- Chaîne de consonnes : constituée de 3 lettres ne possédant aucune valeur sémantique.
- Syllabe : créée à en remplaçant la lettre du milieu de la catégorie précédente par une voyelle.
- Non-mot : les stimuli choisis sont des chaînes de 5 lettres imprononçables sans aucune valeur sémantique.
- Pseudo-mot : Les items de cette condition sont des ensembles de 5 lettres constituant deux syllabes sans aucune valeur sémantique et n'étant pas des prénoms.
- Mot : composé de 5 lettres et de 2 syllabes dont la conversion graphème-phonème est régulière (50% complètement réguliers et 50% avec des irrégularités non significatives). 26 mots ont été sélectionnés, ayant une même fréquence élevée.
- 5 pseudo-lettres : Chacun de ces 26 stimuli contient une chaîne de pseudo-lettres correspondant aux lettres de chacun des 26 mots de la « condition mot »

Chacune des conditions est présentée de manière enchâssée entre des pseudo-lettres de façon à ce que la longueur totale de la chaîne de caractère présentée soit identique.

**Annexe VI: Organisation des différentes conditions au cours des 5 blocs du paradigme.**

<i>BLOC</i>	<i>Identifiant de la condition</i>	<i>Condition (n° volume du début de la condition)</i>	<i>BLOC</i>	<i>Identifiant de la condition</i>	<i>Condition (n° volume du début de la condition)</i>
bloc1	4	syllabe (2)	bloc4	3	consonnes (2)
bloc1	7	mot (14)	bloc4	4	syllabe (14)
bloc1	4	syllabe (26)	bloc4	1	Pseudolettre (26)
bloc1	2	lettre (38)	bloc4	3	consonnes (38)
bloc1	8	motpseudolettre (50)	bloc4	7	mot (50)
bloc1	5	nonmot (62)	bloc4	2	lettre (62)
bloc1	8	motpseudolettre (74)	bloc4	5	nonmot (74)
bloc1	3	consonnes (86)	bloc4	7	mot (86)
bloc1	1	pseudolettre (98)	bloc4	2	lettre (98)
bloc1	6	pseudomot (110)	bloc4	5	nonmot (110)
bloc2	3	consonnes (2)	bloc5	6	pseudomot (2)
bloc2	5	nonmot (14)	bloc5	1	pseudolettre (14)
bloc2	1	pseudolettre (26)	bloc5	6	pseudomot (26)
bloc2	3	consonnes (38)	bloc5	5	nonmot (38)
bloc2	6	pseudomot (50)	bloc5	4	syllabe (50)
bloc2	2	lettre (62)	bloc5	8	motpseudolettre (62)
bloc2	7	mot (74)	bloc5	3	consonnes (74)
bloc2	8	motpseudolettre (86)	bloc5	4	syllabe (86)
bloc2	2	lettre (98)	bloc5	1	pseudolettre (98)
bloc2	4	syllabe (110)	bloc5	5	nonmot (110)
bloc3	7	mot (2)			
bloc3	5	nonmot (14)			
bloc3	6	pseudomot (26)			
bloc3	7	mot (38)			
bloc3	6	pseudomot (50)			
bloc3	1	Pseudolettre (62)			
bloc3	8	motpseudolettre (74)			
bloc3	2	lettre (86)			
bloc3	1	Pseudolettre (98)			
bloc3	8	motpseudolettre (110)			

**Annexe VII : Matrices de corrélations individuelles obtenues pour les conditions *Mot* et *Pseudo-Mot*.**

Elles sont présentées sous forme de tableaux.

**Corrélations individuelles pour la condition *Mot***

	MOG - OT	MOG-LPS	MOG- GFI	OT-LPS	OT-GFI	LPS-GFI
Sujet 1	0,2607	0,37	-0,0332	-0,0168	0,0546	-0,0555
Sujet 2	0,5137	0,3986	-0,0241	0,4253	0,2142	0,5136
Sujet 3	0,4368	0,3654	-0,3171	0,4562	-0,056	0,2
Sujet 4	0,3681	0,2111	0,2437	0,2903	0,2279	0,048
Sujet 5	0,25	0,3243	0,2116	-0,0769	0,5274	0,0968
Sujet 6	0,2427	0,4818	0,3262	0,361	0,1403	0,2675
Sujet 7	0,1455	0,1558	0,0292	0,354	0,1	0,14
Sujet 8	0,3306	0,1267	-0,15	0,0311	0,1383	-0,199
Sujet 9	0,2778	0,3971	0,1196	0,4261	0,5889	0,3139
Sujet 10	0,4567	0,2132	0,1541	0,1947	0,2042	-0,0103
Sujet 11	0,4647	0,2313	0,1911	0,4416	0,1379	0,009
Sujet 12	0,3703	0,2809	0,3066	0,0861	0,1142	0,2491
Sujet 13	0,3622	0,2814	0,4676	0,0777	0,2564	0,0895
Sujet 14	0,3763	0,4889	0,1137	0,5924	0,1769	0,3424
Sujet 15	0,3796	0,127	0,1871	0,1653	0,3024	0,2438

**Corrélations individuelles pour la condition *Pseudo-Mot***

	MOG - OT	MOG-LPS	MOG- GFI	OT-LPS	OT-GFI	LPS-GFI
Sujet 1	-0,1308	0,0016	0,3789	0,0907	0,2537	0,0024
Sujet 2	0,4037	0,3679	0,2448	0,4227	0,3493	0,4483
Sujet 3	0,443	0,2416	0,3033	0,3863	0,3169	0,2255
Sujet 4	0,5034	0,2181	0,2419	0,2013	0,2195	0,4248
Sujet 5	0,4705	0,1326	0,285	0,0532	0,5904	0,2938
Sujet 6	0,7304	0,3341	0,5031	0,3169	0,5297	0,3328
Sujet 7	0,4807	0,2323	-0,1565	0,4694	0,2187	0,4405
Sujet 8	-0,0472	0,1271	0,1231	-0,0014	-0,0677	-0,1731
Sujet 9	0,3208	0,5185	0,3518	0,2252	0,2126	0,5511
Sujet 10	0,2176	-0,0001	-0,1416	0,2292	0,1783	-0,0598
Sujet 11	0,2443	0,4784	-0,0116	-0,287	-0,2395	0,1765
Sujet 12	0,5185	0,1914	0,5201	0,2121	0,4154	0,2682
Sujet 13	0,3356	-0,1198	0,1949	-0,0721	0,0797	0,3056
Sujet 14	0,6395	0,5757	0,451	0,4547	0,3207	0,6333
Sujet 15	0,0157	0,1174	0,2087	0,2734	0,2369	0,4053

## Abstract :

The cerebral connectivity implemented in functional neuroimaging, allows to better understand the relations between cortical areas. Two approaches may be used to study these relations: functional and effective connectivity. The present thesis deals about both theory of these methods and their applications to various cognitive situations using fMRI. Functional connectivity was chosen to study modification of cerebral activity during the transition from the resting to an activated state. We showed that two networks (resting state network and motor system network) that were independent during the resting state happened to be connected during a movement readiness state. This result suggests that default-mode network plays a role triggering the cognitive network dedicated to perform the task (motor). Effective connectivity was used to describe influences among brain regions. We applied structural equation modeling (SEM) on two different studies: one focused on motor learning and the other on the reading skill. For the first one, we showed that different learning strategies correspond to different modulation of connections between solicited areas; for the second one we demonstrated that the linguistic load of presented items was correlated with the connection weight between Broca area and the left superior parietal lobule.

As well as methodologic aspect, this thesis work confirms the potential of an cerebral connectivity analysis in functional neuroimaging studies.

Key words: Functional and effective connectivity, fMRI, Neuroimaging, default-mode, motor learning, reading skill.

AUTEUR : Sébastien Treserras

TITRE : Etudes sur la connectivité cérébrale: aspects méthodologiques et applications au cerveau au repos, à la motricité et à la lecture

DIRECTEUR DE THESE : Isabelle Loubinoux et Abdel-Kader Boulanouar

LIEU ET DATE DE SOUTENANCE : Toulouse, le 29 février 2008

---

RESUME en français :

La connectivité cérébrale permet, dans le domaine de la neuroimagerie fonctionnelle de mieux comprendre les relations qu'entretiennent des aires corticales activées par une tâche ou une stimulation. Deux approches sont possibles pour analyser ces relations : la connectivité fonctionnelle et la connectivité effective. Cette thèse a porté à la fois sur les aspects théoriques de ces méthodes et sur leur application à des situations cognitives variées utilisant l'IRM fonctionnelle. La connectivité fonctionnelle a servi à l'étude des modifications de l'activité cérébrale lors du passage du repos à l'état actif. Nous avons montré que le réseau cérébral actif au repos et celui du système moteur se retrouvent liés lors d'un état d'attention dirigée au mouvement. Ceci suggère que le réseau basal joue un rôle d'activateur en sélectionnant le réseau cognitif adéquat pour remplir la tâche demandée (moteur). La connectivité effective mesure l'influence qu'exerce une aire cérébrale sur une autre. Nous avons appliqué la méthode « Modélisation par équations structurelles » (SEM) sur deux études différentes: l'une portant sur l'apprentissage moteur et l'autre sur l'aptitude à la lecture. Dans le premier cas nous montrons que les différentes stratégies d'apprentissage se traduisent par des modulations différentes des connexions entre les régions sollicitées; dans le second nous montrons que la charge linguistique des items présentés est corrélée au poids des connexions entre l'aire de Broca et le lobule pariétal supérieur gauche. Ce travail, outre son aspect méthodologique, confirme le potentiel d'une analyse de la connectivité cérébrale dans les études de neuroimagerie fonctionnelle.

---

MOTS-CLES : Connectivité fonctionnelle et effective, neuroimagerie, IRMf, état de repos, modèle à double voie, apprentissage, lecture, Modélisation par équations structurelles

---

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Radiophysique et Imagerie médicale

INTITULE ET ADRESSE DU LABORATOIRE : Inserm U825  
Service de Neurologie  
CHU Purpan  
31059 Toulouse Cedex