

UNIVERSITÉ PAUL CEZANNE
Faculté des Sciences et Techniques
ÉCOLE DOCTORALE EN MATHÉMATIQUES ET INFORMATIQUE E.D.184

THÈSE

présentée pour obtenir le diplôme de
DOCTORAT AIX-MARSEILLE UNIVERSITÉ
DÉLIVRÉ PAR L'UNIVERSITÉ PAUL CÉZANNE (AIX-MARSEILLE III)

Spécialité : Informatique

par

Grégory OPERTO

sous la direction de Rémy BULOT et d'Olivier COULON

Titre:

ANALYSE STRUCTURELLE SURFACIQUE DE DONNÉES FONCTIONNELLES CÉRÉBRALES

soutenue publiquement le 16 septembre 2009

JURY

M. Habib BENALI	(Directeur de Recherche INSERM)	<i>Président</i>
M. Philippe CIUCIU	(Chargé de Recherche CEA / HDR)	<i>Rapporteur</i>
M. Rachid DERICHE	(Directeur de Recherche INRIA)	<i>Rapporteur</i>
M. Bertrand THIRION	(Ingénieur Spécialiste INRIA / HDR)	<i>Examineur</i>
M. Jean-Luc ANTON	(Ingénieur de Recherche CNRS)	<i>Examineur</i>
Pr. Rémy BULOT	(Professeur Aix-Marseille III)	<i>Directeur</i>
M. Olivier COULON	(Chargé de Recherche CNRS)	<i>Co-directeur</i>

Remerciements

Enfin la rédaction des remerciements ! Un moment un peu mythique avant et jusqu'à la soutenance mais tellement empreint de sens et de souvenirs. Presque de solennité.

Je remercie tout d'abord les membres du Jury pour leur intérêt porté à mon travail : M. Habib BÉNALI, Directeur de Recherche INSERM, qui a présidé ce Jury, M. Rachid DERICHE, Directeur de Recherche à l'INRIA Sophia-Antipolis, et M. Philippe CIUCIU, Chargé de Recherche à NeuroSpin/CEA Saclay, mes rapporteurs, M. Bertrand THIRION, Ingénieur Spécialiste INRIA, Directeur de l'équipe PARIETAL à NeuroSpin/CEA Saclay, et M. Jean-Luc ANTON, Ingénieur de Recherche CNRS, Directeur du Centre IRMf de Marseille.

Je remercie sincèrement chacun d'eux de m'avoir fait cet honneur.

Mes remerciements chaleureux et ma reconnaissance vont ensuite à mes directeurs de thèse : Rémy BULOT et Olivier COULON. Merci à Rémy pour sa gentillesse et ses encouragements. Olivier COULON a été, quant à lui, mon encadrant principal et j'ai pu profiter de sa part d'un appui constant du tout début, même avant, et jusqu'à la toute fin. Toujours disponible et avenant, ses encouragements suivis, sa compétence et son dynamisme sont autant de qualités pour un directeur dont un grand nombre de thésards peuvent rêver. Grâce à lui, j'ai pu intégrer la communauté de neuro-imagerie et je ne puis assez lui exprimer ma gratitude pour sa confiance, au long de ce travail, comme en conférences, et d'avance pour les perspectives futures de travaux de recherche.

Je souhaite également remercier le laboratoire LSIS de m'avoir accueilli, en particulier l'équipe I&M (ex LXAO). Merci à eux de m'avoir accompagné au cours de ces quatre années : je pense à Rémy, Bernard, Jean-Marc, Arnaud, JLuc, Manny, JC, Véro, Marc et ceux que j'oublie. Merci aussi aux ESILiens qui m'hébergeaient déjà depuis mon arrivée sur Marseille, trois ans auparavant. En particulier, merci à G, Marie, et un grand merci à Fred pour le temps passé, depuis RAMBO jusqu'à *incoming*/ entre discussions de fond, musique, concerts, séances de course à pied, tennis, de même que pour son aide lors de pépins en tout genre. Les thésard(e)s (ex- pour certains) du rez-de-chaussée doivent se sentir pleinement concerné(e)s par ces lignes : je pense à Alaa, Guigui, Mariette, Ludo, Dim, Chris. Je garde ici une place à part pour Cédric (à

présent à McGill) pour les moments vécus ensemble au *Bureau 22*, parfois jusqu'à tard, peut-être surfaciques, mais toujours *funky*. Une deuxième place à part pour *Shams* et Céline, car on ne rencontre pas ce genre d'amis deux fois dans une vie. Courage et à très bientôt peut-être sur la route!

Ce travail de thèse a été réalisé en étroite collaboration avec l'équipe de l'Unité de Neuro-imagerie Anatomique et Fonctionnelle du Service Hospitalier Frédéric Joliot d'Orsay, maintenant devenue Laboratoire de Neuro-imagerie Assistée par Ordinateur du centre NeuroSpin de Saclay. Je souhaite les remercier pour l'adoption naturelle de mes travaux au sein de leurs thématiques de recherche, pour leur accueil lors de mes quelques, toujours passionnantes, visites Franciliennes, ou encore pour les nombreux coups de main lorsqu'à Marseille *p4 sync* ou *build-config* ne répondaient plus. Ces mots résonnent d'une manière particulière puisqu'à l'heure de rédaction de ces lignes, j'ai intégré cette même équipe comme post-doc. A ce titre, je remercie particulièrement mon nouveau boss Jean-François MANGIN et bien sûr Denis RIVIÈRE, précisément pour chacune des raisons énoncées ci-dessus. Merci aussi à Arnaud, Alan, Yann, Alexis, Cyril, et j'adresse un chaleureux «Salut!» à mes nouveaux co-bureaux et talentueux collaborateurs avec qui j'ai depuis récemment plaisir à passer mes journées (soirées, et pauses café).

Si j'évoque maintenant les Marseillais du centre IRMf et des laboratoires de neurosciences associés, c'est bien sûr pour souligner leur amitié, leur implication et leur accueil spontané au sein des réunions de groupes de travail : les deux Jean-Lucs, Muriel, les deux Brunos, Jozina, Daniele, Sylvain, merci à vous!

Enfin, on oublie trop souvent que le bon déroulement d'une thèse est largement favorisé, voire conditionné, par l'état de forme physique, mentale et psychologique du sujet. Cet état est directement relié, hors de tout contexte scientifique, à la présence d'un entourage exceptionnel, dont chacun des membres ignore la plupart du temps sa réelle importance. Ces quelques lignes sont donc une occasion rêvée de les remercier et de leur rendre un hommage personnel et sincère. Les membres du Dojo d'Aïkido RTM **Léo Lagrange** doivent tout d'abord se reconnaître. Ils m'ont fait découvrir cet art et je leur suis reconnaissant pour leur enseignement, pour leur esprit d'équipe et leur amitié. Le contrôle de son équilibre, de son énergie, peuvent en effet prendre une place centrale dans le cadre de la vie d'un doctorant. Merci aux professeurs Julien, Christophe, Sebastien, Jean-Paul, Pascal et à Fred, Jimmy, Roger, Alain, Jean-Pierre, Joris, Christophe, et tous les membres du Dojo.

Une énorme place doit ensuite être réservée pour rendre hommage aux membres du groupe **Normak'owl**. Le lecteur sera immanquablement sensible à la chance et l'importance de pouvoir compter sur des amis aussi ouverts, dévoués, fidèles et passionnés. Un très grand merci à Pat', Christine, Ben, Aline, Christian, Yann, Alex le *Jemboy*, Seb et Nico : *Keep on Rockin', my Dear Hard-Rockin' Amigos!*

Que le clan **Vagma** ne se sente surtout pas en reste, car même éparpillés entre Paris, Menton et Bratislava, leur constante amitié a été un facteur énorme de soutien depuis le début de ce travail. Alors, *AD6*, Marjo, *dju*, Vincenzo *Duf'*, Clem *Patator*,

Tonio, Gui *Brian The One*, Mel, Brice *Trichosaure*, Cyril, Stouf et Alex, merci d'être et d'avoir été là. Et puis, il y a ces amis, ces valeurs sûres qui demeurent pourtant invisibles pendant plusieurs mois et qui réapparaissent, le temps de faire le point, et de reprendre des marques par rapport à un monde où l'on peut finir par s'oublier. Je pense ici très sérieusement à Fred *cam* de Singapour, Martin de Prague, Tanya *Tibi* de Londres, Olivier *Leader*, et bien sûr Pepe *Stanohe* depuis l'Indonésie, le Soudan ou la RCA.

Enfin, je choisis de dédier ce mémoire en premier lieu à mes parents. Ils méritent d'être salués pour la confiance, le soutien, tout l'amour dont ils font preuve depuis le tout début. Je souhaite leur témoigner de tout mon amour et de ma fierté pour tout le travail accompli grâce à eux. Vient ensuite toute la famille, ma grand-mère, mes frère et sœur, tantes et oncles, cousins, cousines. L'ambiance qui a régné le jour de la soutenance de thèse aura fini de montrer, comme s'il en eût été besoin, le bonheur de sentir aimé et épaulé. Pour cela et pour tout le reste, je leur en suis sincèrement et infiniment reconnaissant. Je tiens aussi à exprimer une pensée émue pour ceux qui n'était présents qu'en pensée, d'un peu plus haut.

La lecture de ces remerciements peut se faire en écoutant le morceau *Nothing Else Matters* de METALLICA, version *S&M*.

A mes parents,

Résumé

Ce sujet traite d'analyse de données cérébrales fonctionnelles acquises par imagerie par résonance magnétique au travers de protocoles d'études neuroscientifiques. L'objectif de ces protocoles d'études est, dans le sens le plus large, la compréhension du fonctionnement du cerveau et de la relation entre anatomie et fonctions. Ces protocoles génèrent un grand nombre d'images dites «fonctionnelles» puisqu'elles contiennent une mesure de l'activité cérébrale en chaque point. Si un grand nombre de méthodes ont été présentées dans la littérature, l'analyse automatique de ces données est encore un problème ouvert. En particulier, l'énorme majorité des méthodes existantes considèrent ces données de manière volumique, c'est-à-dire définies dans le domaine tri-dimensionnel d'acquisition. Pourtant, l'essentiel de l'activité cérébrale a lieu dans le cortex, qui à notre échelle d'observation peut être considéré comme une surface. Le travail de cette thèse a donc consisté à fusionner deux cadres généraux de techniques d'analyse, d'une part les techniques surfaciques, et d'autre part les techniques structurales, pour mettre en oeuvre une méthode d'analyse de groupe qui rassemble les avantages de deux cadres surfacique et structurel.

This topic deals with analyzing functional brain data acquired by magnetic resonance through neuroscience studies protocols. The aim of these protocols is, in its global meaning, the comprehension of the brain and of the relationship between anatomy and functions. These protocols create a lot of «functional images», which describe the brain activity in each point. If many methods were developed in literature, the automatic analysis of these data is still an open problem. In particular, the huge majority of existing methods consider these data as volumic, i.e. defined in the original 3D acquisition domain. However, brain activity is essentially located in the cortex, which can be considered, in our model, as a surface. This thesis work aimed at bringing together two general frameworks of analysis techniques, on one hand, surface-based, and on the other, structural, so as to implement a method for fMRI data group analysis which would gather the advantages of both frameworks.

Table des matières

Introduction	9
1 L'analyse de données fonctionnelles cérébrales	13
1.1 Formation des images fonctionnelles	13
1.1.1 Le signal IRM	14
1.1.2 Le signal BOLD	15
1.1.3 Acquisition des images	16
1.1.4 Artéfacts IRMf	18
1.1.5 Prétraitements classiques	20
1.2 L'analyse statistique fonctionnelle volumique	23
1.2.1 Classification des méthodes d'analyse classiques	23
1.2.2 Méthodes exploratoires	25
1.2.3 L'approche univariée par Modèle Linéaire Général	27
1.2.3.1 Le Modèle Linéaire Général	27
1.2.3.2 La matrice de dessin expérimental	28
1.2.3.3 Estimation des paramètres	30
1.2.3.4 Construction des cartes statistiques	31
1.2.3.5 Tests d'hypothèse et détection	32
1.2.4 Méthodes bayésiennes	33
1.2.5 Analyses par régions d'intérêt	34
1.2.5.1 Méthodes automatiques basées sur atlas anatomique	34
1.2.5.2 Méthodes manuelles	35
1.2.5.3 Méthodes basées sur l'information fonctionnelle	35
1.2.5.4 Conclusions sur les méthodes à base de régions d'intérêt	36
1.3 L'analyse de groupe	37
1.3.1 Atlas et normalisation	38
1.3.1.1 Normalisation spatiale	38
1.3.1.2 Atlas standard utilisés en neuroimagerie : Talairach et MNI	39
1.3.1.3 Problèmes et limites de la normalisation spatiale	41
1.3.2 Variabilités du cerveau humain	42
1.3.2.1 Variabilité morphologique	43

1.3.2.2	Variabilité anatomique et anatomie sulcale	43
1.3.2.3	Valeur fonctionnelle des structures sulcales	45
1.3.2.4	Variabilité fonctionnelle	47
1.3.2.5	Lien entre les différentes variabilités	48
1.3.3	Les analyses multi-sujets	49
1.3.3.1	Modèle à effets fixes	49
1.3.3.2	Modèle à effets aléatoires	50
1.3.3.3	Modèle hiérarchique à deux niveaux	51
1.3.4	Conclusion	52
1.4	L'approche structurale en imagerie cérébrale	52
1.4.1	Comprendre l'architecture du cerveau	54
1.4.2	Une approche à base d'objets	55
1.4.3	Représentation structurale des images fonctionnelles	55
1.4.4	Mise en correspondance inter-sujets	57
1.4.5	Validation et contrôle du taux d'erreur	59
1.5	Conclusion	60
2	Analyses restreintes au ruban cortical	63
2.1	Le cortex dans l'architecture cérébrale	64
2.1.1	Anatomie du cortex cérébral	64
2.1.2	Organisation du ruban cortical	65
2.1.3	Reconstruction de la surface corticale	66
2.1.4	Intérêt de l'approche surfacique en analyse d'images fonctionnelles	70
2.2	Les analyses fonctionnelles surfaciques	71
2.2.1	Méthodes à base de voxels	72
2.2.2	Méthodes basées sur les maillages	73
2.3	Se repérer sur la surface corticale	75
2.3.1	Parcellisation de la surface corticale en gyri	75
2.3.2	Transformer la surface corticale en une surface facilement pa- ramétrable	76
2.3.2.1	Mise-à-plat de la surface corticale	76
2.3.2.2	Sphérisation de la surface corticale	78
2.3.3	Transformer le cortex vers un modèle	79
2.3.4	Paramétrisation de la surface corticale anatomiquement contrainte	81
2.3.4.1	La théorie des racines sulcales	81
2.3.4.2	Paramétrisation de la surface corticale par diffusion des coordonnées	83
2.4	Conclusion	84
3	Représentation des données fonctionnelles sur la surface corticale	85
3.1	Problème et méthodes existantes	86
3.1.1	Les méthodes géométriques	86
3.1.2	Les méthodes basées sur l'anatomie	87

3.1.3	Un modèle de distribution attendue du signal	89
3.2	Projection par noyaux de convolution	90
3.2.1	Calcul des noyaux de convolution	90
3.2.2	Projection des données fonctionnelles	94
3.3	Expériences	94
3.3.1	Cartes fonctionnelles simulées	94
3.3.2	Métrique de comparaison	96
3.4	Résultats	97
3.5	Discussion	100
3.5.1	Choix du critère d'orthogonalité	100
3.5.2	Comparaisons avec d'autres méthodes	102
3.6	Projection par résolution d'un problème inverse	104
3.7	Conclusion	106
4	Représentation et analyse de groupe surfaciques structurelles	107
4.1	L'approche multi-échelles	108
4.1.1	Introduction	108
4.1.2	Une approche «vision par ordinateur»	108
4.1.3	Notion d'«espace-échelle»	110
4.1.4	L'espace-échelle linéaire	111
4.1.4.1	Définition axiomatique	111
4.1.4.2	Primitives et structures profondes : évolution dans les échelles	112
4.1.5	Diffusion anisotrope	113
4.2	Espace-échelle d'une image discrète	114
4.2.1	Grille discrète régulière plane	114
4.2.2	Grille discrète irrégulière non-plane	115
4.2.2.1	Estimation du Laplacien sur la surface corticale	116
4.2.2.2	Implémentation numérique de l'Equation aux Dérivées Partielles	118
4.2.3	Construction de l'espace-échelle surfacique	118
4.3	Le primal sketch de l'espace-échelle surfacique	118
4.3.1	Le primal sketch : une description hiérarchique structurelle	118
4.3.2	Blobs en niveaux de gris	119
4.3.2.1	Définition	119
4.3.2.2	Construction	120
4.3.2.3	Sensibilité au bruit	121
4.3.2.4	Mesures associées	122
4.3.3	Blobs multi-échelles	123
4.3.3.1	Définition	123
4.3.3.2	Mise en correspondance de blobs entre échelles	124
4.3.3.3	Echantillonnage adaptatif des échelles	125
4.3.3.4	Durée de vie et paramètre d'échelle	126

4.3.3.5	Mesures associées	127
4.3.4	Elagage	127
4.3.5	Filtrage	128
4.4	Applications aux cartes d'activation individuelles	129
4.4.1	Pertinence des blobs comme descripteurs d'activations	129
4.4.2	Distribution des mesures associées aux blobs	130
4.5	Mise en correspondance des primal-sketches	131
4.5.1	Problème général et motivations	131
4.5.2	Une approche à base de graphes	134
4.5.3	Construction du graphe d'entrée	135
4.5.4	Mise en correspondance spatiale sur la surface corticale	136
4.5.5	Contexte markovien	138
4.5.5.1	Pertinence du cadre markovien appliqué à l'analyse struc- turelle	138
4.5.5.2	Interactions entre nœuds du graphe	138
4.5.5.3	Définition du champ d'étiquettes	139
4.5.5.4	Modèle de détection	139
4.5.5.5	Cadre général théorique	140
4.5.5.6	Définition des probabilités $P(X)$ et $P(Y X)$	141
4.5.5.7	Potentiel d'attache aux données	142
4.5.5.8	Potentiel de similarité spatiale	144
4.5.5.9	Potentiel de plus basse échelle	145
4.5.5.10	Potentiel de clique maximale intra- <i>primal sketch</i>	147
4.5.6	Minimisation de l'énergie	147
4.5.6.1	Initialisation	148
4.5.6.2	Régionalisation des étiquettes	149
4.5.6.3	Recuit simulé avec échantillonneur de Gibbs	150
4.5.6.4	Problème des transitions locales et approches alternatives	151
4.6	Estimation de la significativité des résultats	153
4.6.1	Validation de résultats structurels : problèmes et motivations	153
4.6.2	Résultats d'analyse structurelle : nature générale	154
4.6.3	Echantillonnage de la population	155
4.6.4	Estimation de la significativité par analyse du rang	156
4.7	Conclusion	158
5	Résultats	161
5.1	Problèmes et motivations	161
5.2	Paramètres du système	162
5.2.1	Paramètres du recuit simulé	162
5.2.2	Paramètres du modèle	162
5.3	Expériences sur données simulées	164
5.3.1	Création de cartes simulées	165
5.3.2	Expériences	167

5.3.3	Résultats sur données simulées	168
5.3.4	Discussion des résultats sur données simulées	170
5.4	Expériences sur données réelles	172
5.4.1	Base <i>NMR</i> – Protocole <i>Localizer</i> – Préparation des données . . .	172
5.4.2	Expériences	173
5.4.3	Résultats sur données réelles	174
5.4.3.1	Contraste <i>Moteur Droite</i> – <i>Moteur Gauche</i>	174
5.4.3.2	Contraste <i>Moteur</i> – <i>Cognitif</i>	174
5.4.4	Discussion des résultats sur données réelles	174
5.4.5	Conclusions et perspectives	177
	Conclusion	185
	Bibliographie	190

Introduction

La neuro-imagerie a vu son développement s'accélérer il y a maintenant une vingtaine d'années. Les enjeux scientifiques de la discipline, en particulier au niveau méthodologique, ont à présent gagné en maturité et complexité. Au stade de nos connaissances actuelles où de nombreuses questions subsistent autour du cerveau, de son développement, de sa variabilité, les analyses multi-sujets offrent le moyen d'aborder des questions fondamentales concernant le mode de fonctionnement du cerveau humain, à l'échelle de populations entières. L'analyse de groupe forme en cela une approche très importante permettant une meilleure compréhension du cerveau dans son ensemble.

Depuis l'essor de l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) au cours de ces dernières décennies, la communauté neuroscientifique s'est construit les outils pour mesurer et localiser de manière non-invasive l'activité du cerveau en réponse à des stimulations externes. Elle dispose à ce jour d'un vaste ensemble de techniques permettant de produire de manière efficace des images du cerveau d'un individu en fonctionnement. Toutefois, une approche singulière s'est développée et répandue dans la communauté en réponse au problème de la comparaison entre individus d'un groupe. Cette approche regroupe, au sens large, une transformation, ou *normalisation spatiale*, de l'anatomie de chaque individu vers un espace de référence précis, généralement suivie d'une étape de lissage spatial afin d'améliorer les correspondances entre sujets, qui conduit finalement à la production d'une carte unique de l'activité moyenne au sein du groupe. De nombreuses études ont été menées suivant cette approche et ont ainsi éclairé autant de questions neuroscientifiques, en négligeant l'information individuelle au profit de l'analyse au niveau du groupe. Cette perte d'information a pour cause principale l'utilisation de la grille de voxels en guise de support aux comparaisons inter-sujets, et la représentation des résultats sur celle-ci est de ce fait problématique. Il est à ce jour parfaitement possible d'abandonner la grille de voxels au profit de *descriptions structurelles* du contenu des images. En effet, l'approche structurelle, encore à l'aube de son développement, en particulier pour les analyses fonctionnelles, défend les analyses à base d'objets plutôt que de coordonnées et permet, au travers de descriptions individuelles plus proches de

l'objet d'étude, de remédier à cette détérioration.

Dans le cadre plus général de l'analyse fonctionnelle, le cortex cérébral occupe en principe une place théorique essentielle, en constituant le siège majeur de l'activité mesurée dans le cerveau. De plus, à ce stade de développement des systèmes d'imagerie et des techniques d'analyse, il est possible de se consacrer à l'étude, à une échelle beaucoup plus fine, de sa structure, et d'appréhender ses propriétés géométriques, anatomiques avec beaucoup plus de détails, en tenant compte notamment des sillons et gyri qui le forment. Ces considérations soulignent l'intérêt de considérer le cortex de manière indépendante du reste du cerveau et forment le point de départ des techniques dites *surfaiques*. La nature bidimensionnelle du cortex, sa géométrie aux nombreux replis, en font alors un domaine particulier, nécessitant des traitements spécifiques, par rapport aux traitements classiques dédiés à la nature *volumique* des images cérébrales brutes. La littérature «surfaique» ne regroupe à ce jour qu'un nombre limité de méthodes et encore moins de méthodes pour l'analyse fonctionnelle confinée au cortex cérébral. Or, les problèmes soulevés par l'analyse de groupe de données fonctionnelles prennent une toute autre dimension dès lors qu'on s'intéresse exclusivement au cortex. En particulier, les travaux consacrés au repérage sur sa surface [Clouchoux, 2008, Fischl et al., 1999, Van Essen et Drury, 1997, Toro et Burnod, 2003] ouvrent la voie à des descriptions plus pertinentes de l'anatomie corticale et des données qui y sont représentées.

Ces considérations motivent ainsi le développement d'une méthode d'analyse qui réponde à chacun des problèmes soulevés, en s'appliquant directement sur la surface corticale (et non pas sur le volume cérébral), en privilégiant l'information anatomique individuelle plutôt que celle d'un espace de référence tiers, et dont les résultats produits conserveraient une dimension individuelle en plus de leur dimension de groupe. L'objectif de cette thèse et des travaux présentés dans ce mémoire a ainsi consisté à fusionner deux cadres de techniques, par le développement d'une technique d'analyse de groupe qui rassemble les avantages à la fois des approches *structurelles* et *surfaiques*.

Ce mémoire s'organise en cinq chapitres. Les deux premiers chapitres sont dédiés à une étude bibliographique du contexte de travail. Tout d'abord, le premier chapitre «Analyse de données fonctionnelles cérébrales donne une description des mécanismes de formation des images fonctionnelles cérébrales et présente l'approche classique de l'analyse de données fonctionnelles. Le fil de cette présentation amènera plusieurs discussions sur les inconvénients liés à la variabilité du cerveau, à la normalisation spatiale des images, aux représentations / analyses à base de voxels, au mode de représentation des résultats de groupe classiques, et conduira à une introduction aux méthodes *structurelles*. Le deuxième chapitre est consacré aux techniques *surfaiques* et

détaillera l'intérêt porté par ces analyses sur le cortex, sur son anatomie et sa géométrie particulières, au travers des travaux existants sur le sujet, en matière d'analyse fonctionnelle et de localisation.

Le troisième chapitre traite d'un problème peu présent dans la littérature et pourtant essentiel aux analyses fonctionnelles réalisées sur la surface corticale. Les données fonctionnelles, sous forme de volumes tridimensionnels, doivent nécessairement être représentées sur la surface corticale, donc sous forme bidimensionnelle, avant de pouvoir donner lieu à toute analyse. Le chapitre évoque donc la question de la *projection de données fonctionnelles sur la surface corticale* et présente les travaux réalisés pour y répondre de manière pertinente en tenant compte de la géométrie particulière du domaine d'étude.

Le quatrième chapitre aborde la *représentation structurelle* des données fonctionnelles sur la surface et l'analyse de groupe consécutive. La représentation des données fonctionnelles se fait à l'aide d'un *primal sketch de l'espace échelle* construit à partir des données IRMf sur la surface corticale. L'analyse repose sur une modélisation markovienne de ces *primal sketches* et donc sur un processus d'étiquetage à partir d'un modèle de détection. Suite à cette analyse, la méthode procède à une estimation de la significativité des résultats générés au travers d'une approche non-paramétrique à base de rang-percentiles permettant de contrôler le risque d'erreur de type I.

Le cinquième chapitre présente et discute enfin les résultats produits par la méthode, au travers d'expériences sur données réelles issues d'un protocole de localisation fonctionnelle, et sur données simulées générées en permettant le contrôle de divers paramètres tels qu'intensité du bruit de fond ou variabilité spatiale des foyers d'activation.

En conclusion, le lecteur trouvera un récapitulatif des contributions propres de ces travaux, notamment au travers de la méthode de projection de données fonctionnelles sur la surface corticale, de la définition d'un modèle de détection d'activations appliqué au domaine cortical via un outil de mise en correspondance surfacique, de l'estimation de la significativité des résultats structurels. De même, au terme de cette partie, seront détaillées une série de perspectives de développement, ouvertes par ces mêmes travaux.

Chapitre 1

L'analyse de données fonctionnelles cérébrales

L'analyse de données cérébrales et en particulier l'analyse de données fonctionnelles est un domaine en pleine évolution. En marge des progrès liés aux données et aux connaissances, on observe l'émergence de nouvelles techniques se distinguant de l'approche classique, basée principalement sur une représentation du signal indexée par des coordonnées. Ces nouvelles techniques analysent les mêmes images et font, à la différence des autres, état d'objets présents dans ces images, et de relations existant entre ces objets. Cette distinction est cruciale lorsqu'on s'attache à l'étude d'un objet à l'architecture aussi complexe que le cerveau. Elle caractérise ainsi les analyses dites «structurelles».

Ce chapitre a pour objectif de présenter l'approche structurelle en analyse de données cérébrales fonctionnelles au travers de ses principes de base, de sa représentation dans la littérature et de son importance pour mieux comprendre le fonctionnement du cerveau. En préalable, la première section énoncera brièvement les principes physiques, physiologiques et de traitement d'image permettant l'acquisition des images IRMf sous forme de voxels, ainsi que le paradigme classique de l'analyse de données fonctionnelles. La deuxième présentera l'analyse de groupe, ses problématiques, ainsi que des méthodes classiques exposant naturellement les avantages des méthodes structurelles. La troisième section sera alors consacrée à l'approche structurelle en imagerie cérébrale et en particulier son application en analyse de données fonctionnelles.

1.1 Formation des images fonctionnelles

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) et en particulier l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) offrent le moyen d'acquérir différents signaux en provenance du cerveau humain. On parle d'images IRM anatomiques

lorsque ces signaux sont descripteurs de l'anatomie de l'organe, ou bien d'images IRM fonctionnelles lorsqu'ils sont reliés à son activité. Cette dernière modalité d'image est récente [Ogawa et al., 1990], si bien que l'ensemble des mécanismes, depuis le stimulus jusqu'à l'acquisition des *voxels*¹ n'ont pas entièrement été élucidés. En effet, le système formé par le sujet allongé dans le scanner et le scanner lui-même forme une boîte noire d'une complexité certaine. L'analyse de données IRMf revient approximativement à analyser la réponse de ce système en ayant connaissance des données en entrée – le paradigme expérimental – et celles en sortie – les images fonctionnelles – [Thirion, 2003] pour en extraire l'information relative au cerveau du sujet, indépendamment du reste. Malgré cette complexité et en dépit des limitations des modèles utilisés, la technique est à ce jour abondamment utilisée par la communauté neuroscientifique.

1.1.1 Le signal IRM

La résonance magnétique nucléaire (RMN) est le phénomène physique à la base de l'imagerie par résonance magnétique. Les noyaux d'hydrogène ^1H constituant le cerveau, soumis à un bref rayonnement électromagnétique, en présence d'un champ magnétique, subissent une modification transitoire de l'orientation de leurs *spins*. A la base placés dans un champ magnétique supposé homogène B_0 , ces noyaux sont dans un état dit de précession, lorsque tous les spins oscillent autour de l'axe du champ magnétique à une fréquence dite «de Larmor» ω dépendant de l'intensité du champ et du rapport gyromagnétique ν_0 caractéristique de la nature du noyau.

$$\omega = \nu_0 \cdot |B_0| \quad (1.1)$$

Pour $B_0 = 3\text{T}$, ω approche 128 MHz pour le noyau d'hydrogène. Sous l'effet d'une onde radiofréquence (RF) de même fréquence dirigée dans une direction perpendiculaire à l'axe du champ magnétique, les protons passent d'un état de précession à un état d'excitation, avant d'entrer dans une phase de relaxation, au cours de laquelle les spins retournent à la normale. Cette relaxation correspond à la perte progressive de l'aimantation instantanée donnée par l'onde RF, due d'une part à des échanges d'énergie avec le milieu et d'autre part à des interactions spin-spin entre noyaux. Les deux phénomènes donnent lieu de part et d'autre à la variation des composantes longitudinale et transversale de l'aimantation. La relaxation *longitudinale* (associée aux échanges avec le milieu) est caractérisée par un temps T_1 , tandis que la relaxation *transversale* (associée au déphasage progressif entre spins) présente une durée caractéristique T_2 . Ces deux durées T_1 et T_2 varient localement en fonction de la constitution moléculaire des différents tissus et sont ainsi utilisées, de même que la densité en noyaux d'hydrogène, pour caractériser chaque tissu présent. T_1 est de l'ordre de la seconde et donc

¹contraction de *volumetric pixels*, désigne les éléments de l'image

généralement utilisé pour les images anatomiques, T_2 de l'ordre de la centaine de milliseconde est plutôt utilisé en imagerie fonctionnelle.

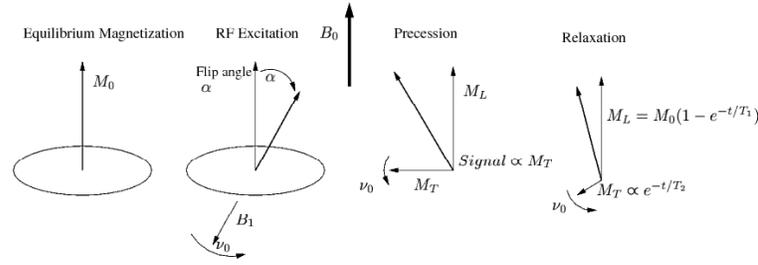


FIG. 1.1 – Les différents états successifs rencontrés par les protons : les protons suite à l'excitation d'une onde radiofréquence entament une phase de relaxation caractérisée par des temps T_1 et T_2 (extrait de [Thirion, 2003])

De même, ce temps T_2 est souvent parasité par des facteurs d'imperfection liés à la fabrication de l'aimant, la présence d'éléments métalliques dans le corps du sujet ainsi que les différences de susceptibilités magnétiques entre tissus environnants comme au niveau des interfaces tissu-air. Dans ce cas, le déphasage entre spins est accéléré et le temps de relaxation réel mesuré est plus court et noté T_2^* . Ce temps T_2^* peut être relié au temps T_2 par la relation :

$$\frac{1}{T_2^*} = \frac{1}{T_2} + \frac{1}{T_2'} \quad \text{avec} \quad \frac{1}{T_2'} = \frac{1}{T_{2M}} + \frac{1}{T_{2NS}} \quad (1.2)$$

où T_2' représente toutes les inhomogénéités parasites, T_{2M} est associé aux inhomogénéités de champ et T_{2NS} aux effets de susceptibilité intrinsèques au patient. Du choix du paramètre observé T_1 , T_2 ou T_2^* dépend le contraste de l'image produite. Les séquences IRM – en d'autres termes, les applications séquentielles d'ondes et de gradients de champs appliqués aux protons pour l'acquisition des signaux – génèrent des images *pondérées* T_1 ou T_2 car les différences de signal mesurées sont dues, de façon majoritaire, mais non-exclusive, à un type précis de relaxation (longitudinale pour T_1 , transversale pour T_2). Du type de pondération souhaitée dépendent les paramètres de temps d'écho (TE) et de temps de répétition (TR) de la séquence.

1.1.2 Le signal BOLD

L'activité cérébrale se manifeste par de nombreux phénomènes, entre autres métaboliques, électriques ou biomécaniques. Les techniques d'imagerie fonctionnelle se basent généralement sur ces phénomènes pour mesurer – indirectement – l'activité du cerveau. Le principe de l'imagerie par Tomographie par Emission de Positons (TEP) repose par exemple sur le lien entre l'activité des neurones

et l'accumulation d'un radiotracer. L'électro-encéphalographie (EEG) détecte à l'aide d'électrodes les variations électriques à la surface du crâne, tandis que la magnéto-encéphalographie (MEG) mesure les champs magnétiques induits par l'activité électrique des neurones.

La technique d'IRMf s'appuie quant à elle sur les variations locales d'apport en oxygène aux neurones [Ogawa et al., 1990, Kwong et al., 1992], ainsi que sur les propriétés magnétiques de la protéine d'hémoglobine [Turner et al., 1993, Frahm et al., 1992]. Cette protéine responsable de l'alimentation du cerveau en oxygène, se trouve dans le sang sous deux formes, soit chargée en dioxygène O_2 (on parle d'oxyhémoglobine) soit libre (désoxyhémoglobine). Les deux formes montrent des propriétés magnétiques différentes : la désoxyhémoglobine est paramagnétique tandis que l'oxyhémoglobine est diamagnétique. Le signal IRM associé au flux sanguin – et en particulier son temps T_2^* – varie donc en fonction du rapport entre concentrations en oxyhémoglobine et désoxyhémoglobine : ces variations forment le signal BOLD (*Blood Oxygen-Level Dependent*).

Lorsqu'une région du cerveau est activée, celle-ci utilise l'énergie produite par consommation de glucose et de dioxygène O_2 . Cette consommation de O_2 est alors suivie d'une augmentation locale réflexe du débit sanguin (CBF pour *Cerebral Blood Flow*). Cette augmentation, appelée «réponse hémodynamique», s'accompagne d'une série complexe de phénomènes, partiellement élucidés et induisant parfois des variations antagonistes des taux d'oxy- et de désoxyhémoglobine, en fonction du flux sanguin (CBF), de la consommation locale d'oxygène (CMRO₂ pour *Cerebral Metabolic Rate of Oxygen*), du volume sanguin total (CBV pour *Cerebral Blood Volume*) [Buxton et al., 1998]. Le signal BOLD apparaît ainsi comme un effet résultant de la combinaison de ces différents phénomènes. Etant donné que 40% de l'oxygène transitant par les réseaux capillaires du cerveau est consommé [Ogawa et al., 1990], les variations du taux de désoxyhémoglobine permettent alors par contraste de distinguer *in fine* les régions cérébrales actives de celles inactives.

L'effet BOLD désigne donc cet ensemble complexe de mécanismes commandés par la concentration locale du sang en oxygène. Ces phénomènes résultent en des variations sensibles du rapport entre concentrations locales en oxyhémoglobine et désoxyhémoglobine, et par conséquent du signal IRM. Le signal BOLD désigne ces variations, qui reflètent la quantité d'oxygène transportée par les protéines d'hémoglobine et, indirectement, l'activité neuronale. Malgré la nature indirecte de ce lien, la quasi-totalité des études en IRMf exploitent le signal BOLD pour la localisation des régions cérébrales activées au cours de protocoles expérimentaux.

1.1.3 Acquisition des images

Les signaux mesurés en IRMf correspondent à des temps de réponse des noyaux d'hydrogène présents dans le cerveau à une onde électromagnétique de

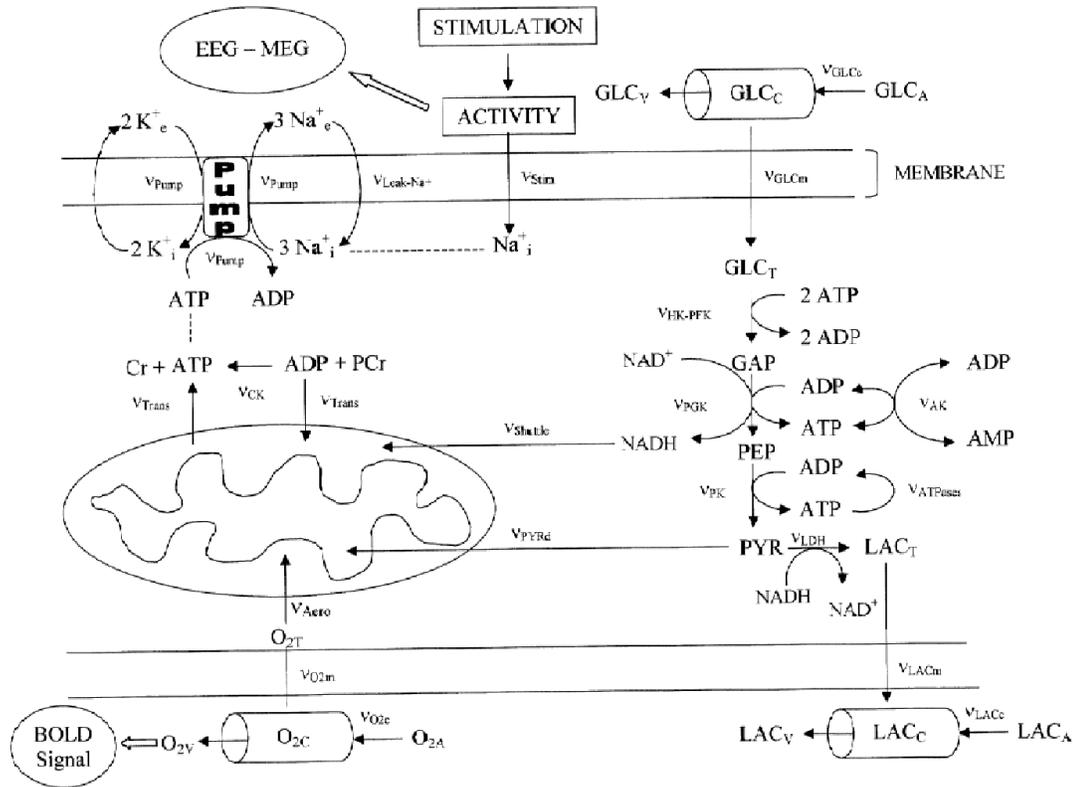


FIG. 1.2 – Modèle proposé par [Aubert et al., 2001] décrivant les mécanismes impliqués dans la génération du signal BOLD à partir d’une stimulation (extrait de [Aubert et al., 2001])

courte durée. Ces temps de réponse sont mesurés par une antenne radiofréquence disposée autour de la tête du sujet, avant d’être échantillonnés, stockés puis traités numériquement pour donner l’image, ou les images, du cerveau. À l’aide d’une séquence, c’est-à-dire une succession, dans un laps de temps de courte durée, d’applications d’ondes électromagnétiques et de gradients de champs magnétiques, on produit un volume 3D constitué de voxels, représentant un signal en tout point du cerveau. La durée de la séquence est fonction de l’application : une séquence d’acquisition d’image T_1 anatomique peut durer plusieurs minutes pour un volume de $8 \cdot 10^6$ voxels de $1 \times 1 \times 1 \text{ mm}^3$.

En imagerie fonctionnelle, les enjeux sont différents de ceux de l’imagerie anatomique : le sujet placé dans le scanner est sollicité dans une tâche motrice, cognitive ou sensorielle pendant le temps de l’acquisition. En enregistrant le signal BOLD en chaque voxel de son cerveau, le volume 3D produit par le scanner décrit ainsi l’activité cérébrale du sujet au moment de l’acquisition. La

tâche demandée au sujet a recruté certaines régions spécifiques de son cerveau. Or, comment identifier les ensembles de voxels ayant été activés au cours de la tâche en ne se basant que sur un seul échantillon temporel de l'activité? On a souligné au paragraphe précédent que le lien entre le signal BOLD et l'activité cérébrale d'une région reposait principalement sur la dynamique de ce signal d'où la nécessité de répéter plusieurs fois les mesures du signal BOLD au cours de chaque *condition comportementale* (par exemple, la ou les tâches en question et la condition repos). En imagerie fonctionnelle, une image (*i.e.* un volume 3D) du cerveau est donc acquise à chaque temps de répétition (TR). Cette fréquence définit la résolution temporelle de la séquence d'images, et règle indirectement, par le nombre d'échantillons acquis, la pertinence des détections réalisées. Par exemple, en séquence *Echo Planar Imaging* (EPI) [Mansfield, 1977, Stehling et al., 1990], un volume contenant de l'ordre de 10^5 voxels de $3 \times 3 \times 3 \text{ mm}^3$ est acquis approximativement toutes les 3 secondes. Cette bonne résolution temporelle fait d'elle une séquence utilisée de manière classique lors des études IRMf. Il est possible d'améliorer la résolution spatio-temporelle de ces images, à l'aide de techniques d'acquisition parallèle. L'IRM parallèle (pMRI) consiste à acquérir simultanément sur un réseau d'antennes aux sensibilités complémentaires un ensemble d'images [Pruessmann et al., 1999]. Chaque élément du réseau est associé à une chaîne radiofréquence dédiée et l'ensemble des signaux peuvent ensuite être traités et combinés les uns aux autres [Chaari et al., 2009], donnant lieu à un meilleur rapport signal sur bruit par rapport à une antenne standard couvrant le même volume.

1.1.4 Artéfacts IRMf

Comme pour toute technique d'imagerie, une acquisition de bonne qualité passe toujours par l'observation de compromis et le respect de certaines conditions. Par exemple, les images IRMf font l'objet de compromis entre de nombreux critères interdépendants : la taille du volume acquis, la résolution spatiale de l'image, la résolution temporelle, le rapport signal sur bruit des images, le bruit acoustique durant l'enregistrement (autour de 110-120 dB en EPI), la durée de l'enregistrement, etc... En plus de cela, les images acquises présentent souvent des effets non-désirés, difficilement contrôlables. Parmi les exemples les plus connus, on peut citer les suivants :

Effets de volume partiel : la formation des images dans leur espace tridimensionnel constitué de voxels est permise par la séquence d'acquisition et la commutation rapide de gradients de champs magnétiques par le scanner IRM, permettant le codage spatial des images. Les images obtenues grâce à elle peuvent parfois montrer de très bonnes résolutions spatiales, toujours au prix d'autres critères (longue durée de session). En imagerie fonctionnelle, l'intérêt est porté sur la dynamique des signaux ; on est donc contraint de sacrifier sensiblement

la résolution spatiale au profit de la résolution temporelle. Ainsi, chaque voxel de $3 \times 3 \times 3 \text{ mm}^3$ est le résultat d'un mélange de signaux provenant d'un volume de même taille. Ce volume peut renfermer différentes microstructures cytoarchitectoniques, ou même être traversé par une frontière entre deux régions cérébrales de plus grande échelle : dans ce cas, les signaux émanant de ces régions différentes se retrouvent mélangés et le voxel ne représentera qu'un signal moyenné entre ceux-ci.

Stabilisation du signal : au début de chaque acquisition, le signal met un certain temps à se stabiliser (généralement une dizaine de secondes). Pendant ce laps de temps, les volumes fonctionnels contiennent donc des données biaisées et il est nécessaire de supprimer ces premiers volumes avant de procéder à l'analyse.

Dérive temporelle du signal : lorsque les volumes acquis d'une même session sont mis à la suite, la moyenne des voxels de chaque volume suit généralement une déviation lente au cours du temps. Cette déviation n'est qu'un exemple de bruit contenu dans les images. Des signaux parasites d'ordre physiologique, comme les battements cardiaques ou la respiration du sujet, peuvent également transparaître au travers des volumes.

Décalage temporel intra-coupe : le temps d'acquisition d'un volume IRMf entier étant généralement de l'ordre de la seconde, les voxels le constituant ne sont pas acquis rigoureusement au même instant et décrivent par conséquent l'activité du cerveau à des moments proches mais distincts.

Biais des images dû aux inhomogénéités de champ : au paragraphe 1.1.1, on explique que la tête du sujet est plongée dans un champ magnétique transitoire B_1 dû à une impulsion électromagnétique radiofréquence. Cependant, l'homogénéité de ce champ magnétique est d'un point de vue physique difficile à obtenir et le champ souffrant d'inhomogénéités locales crée souvent des biais au sein même des coupes. A cause de ces biais, un voxel appartenant à la matière grise en un point d'une coupe peut présenter la même intensité qu'un voxel appartenant à la matière blanche à un autre endroit de la coupe. Ce biais fait notamment obstacle aux analyses classiques des images par histogrammes car une intensité de voxel n'est dans ce cas plus caractéristique d'un tissu. Les effets de ce biais sont d'autant plus accentués que le champ est d'intensité importante.

Distorsion aux interfaces à fort gradient de susceptibilité : un artefact spécifique aux images acquises par séquence EPI apparaît au niveau des régions à fort gradient de susceptibilité magnétique. On observe à ces endroits une perte du signal due à une diminution locale du temps T_2 . Ces endroits correspondent généralement aux interfaces tissus-air ou tissus-os [Jezzard et Clare, 1999]. Les

régions temporales (proches des tempes) ou orbito-frontales (proches des yeux) montrent classiquement les effets de cette distorsion. Il s'agit d'un artefact de localisation, traduit par des effets de distorsions géométriques ainsi qu'une perte de signal.

Mouvements de la tête du sujet : malgré le système de contention, la tête du sujet effectue de petits mouvements, y compris sous l'effet de phénomènes physiologiques (battements cardiaques, respiration, ...) et ces mouvements sont causes d'erreurs futures dans le traitement et l'analyse des données acquises.

Erreurs de recalage anatomo-fonctionnel : lorsqu'un sujet se soumet à une expérience d'IRMf, celle-ci comporte usuellement une phase d'acquisition d'image T_1 , d'habitude de l'ordre de quelques minutes en début ou en fin d'expérience, afin d'enregistrer l'anatomie du sujet. Ainsi, les données fonctionnelles du sujet des images EPI (de résolution spatiale bien inférieure aux images T_1 classiques) peuvent être mises en correspondance avec les données anatomiques. Toutefois, cette image provenant d'une session différente de celle de l'expérience IRMf proprement dite, celle-ci se trouve donc dans un référentiel spatial différent de celui des images EPI, et il est donc difficile de rapprocher les images de l'activité du sujet à son anatomie.

Les images acquises en IRMf sont donc empreintes de divers effets non-désirés liés soit à la technique, soit à l'équipement, soit au sujet. Voyons maintenant les techniques de correction utilisées de manière classique en prétraitements d'une analyse de données fonctionnelles.

1.1.5 Prétraitements classiques

Lorsque l'utilisateur extrait les images IRMf du scanner pour procéder à leur analyse, celui-ci a conscience que les images ne sont pas prêtes à cause de la présence d'artéfacts, et que celles-ci doivent subir une série de prétraitements afin d'éliminer ces effets non-désirés.

Correction du biais et distorsions géométriques : pour corriger le biais dû aux inhomogénéités du champ magnétique B_0 ainsi que les distorsions géométriques aux interfaces à fort gradient de susceptibilité magnétique, une méthode proposée par [Jezzard et Balaban, 1995] procède par calcul d'une carte de phase (*phase map*), pour ensuite déterminer les corrections de positions à appliquer aux voxels de l'image. Une hétérogénéité de champ déplace les voxels de leur position réelle, mais leurs intensités sont aussi mal interprétées. Connaître le déphasage permet alors de corriger la distorsion des gradients (les hétérogénéités du champ), donc la distorsion de l'image.

Correction des mouvements de la tête (réalignement) : les mouvements de la tête du sujet étant inévitables, on procède à une correction de ceux-ci par recalage des volumes acquis entre eux par rapport à une référence choisie. Celle-ci peut être par exemple un volume acquis en début de session ; ainsi, pour chaque volume, on estime 6 paramètres correspondant aux transformations rigides (3 translations et 3 rotations selon les 3 axes de l'espace euclidien) nécessaires pour faire correspondre au mieux ses intensités à celles du volume pris pour référence. Ensuite, une fois ces mouvements estimés tout au long de l'acquisition, on transforme les volumes en leur affectant les transformations inverses à celles estimées. Différentes méthodes existent, toutefois il est important de mesurer en premier lieu l'amplitude des mouvements à corriger afin de minimiser l'introduction de biais par les interpolations spatiales de la correction. On choisit souvent en pratique, en plus de cette correction, d'introduire les courbes de mouvements dans le modèle statistique lié à l'expérience², de sorte que les effets du « bougé » soient pris en compte *a posteriori* lors de l'analyse des données.

Recalage temporel intra-coupe ou « *slice timing* » : l'acquisition d'un volume, ou même d'une coupe, ne se fait pas instantanément et sa durée est fonction notamment du temps de répétition TR évoqué au paragraphe 1.1.1. Par conséquent, les signaux véhiculés par les voxels d'une même coupe montrent un décalage dans le temps. Le recalage temporel des voxels consiste donc à estimer le signal qui aurait été mesuré en chaque voxel si tous les voxels du volume avaient été acquis en un instant de référence. En procédant donc par interpolation temporelle, on arrive à synchroniser les voxels d'un volume, simplifiant de la sorte le modèle statistique de l'expérience à fournir à l'analyse.

Recalage anatomo-fonctionnel : pour mettre en correspondance des données fonctionnelles avec les données anatomiques du sujet, celles-ci subissent une transformation qui les place dans le même référentiel que le volume T_1 , ou toute autre image anatomique. Dans le cas des études multi-sujets classiques et en préalable de l'étape de normalisation dont le but est de transformer l'ensemble des sujets vers un modèle unique, on procède au recalage anatomo-fonctionnel. Ainsi, ce recalage est réalisé de façon similaire à la correction des mouvements de la tête par minimisation de la différence entre les images fonctionnelles et l'image anatomique « cible ».

Normalisation spatiale : la normalisation spatiale est un prétraitement appliqué aux images IRMf issues de différents sujets que l'on souhaite impliquer dans une analyse dite *de groupe*. Les thèmes de la normalisation ainsi que des

²la notion de modèle sera détaillée au paragraphe 1.2.

analyses de groupe feront ultérieurement l'objet de paragraphes dédiés dans ce mémoire. Chaque sujet présentant des caractères anatomiques propres, distincts de ceux des autres sujets, la normalisation spatiale permet de placer les images IRMf dans un même référentiel de nature anatomique, de façon à maximiser la correspondance entre voxels présents à la même position spatiale chez différents sujets. Ainsi, il devient possible de mesurer d'éventuels effets moyens collectifs à travers le groupe de sujets pour des régions cérébrales précises, puisque ces régions sont supposées avoir été recalées dans le même espace de référence. Cette étape, essentielle car permettant de comparer des sujets d'un même groupe tout en se confrontant aux problèmes issus des différences entre ces sujets, est détaillée au paragraphe 1.3.1.

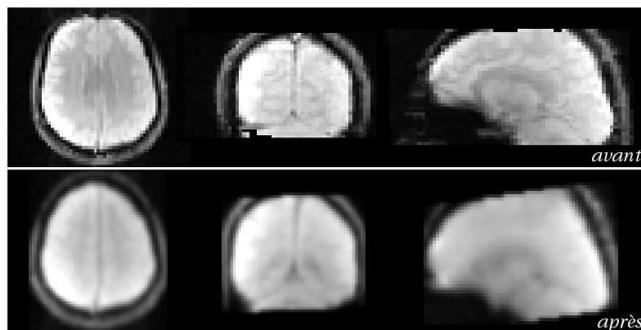


FIG. 1.3 – Prétraitements classiques : exemples de coupes d'images fonctionnelles avant et après réalignement spatial, «*slice timing*» et lissage spatial

Lissage spatial : les images d'IRMf souffrent généralement d'un faible rapport signal sur bruit. Celui-ci admet notamment comme origine les artefacts sus-cités, les faibles résolutions spatiale et temporelle ou encore le bruit d'acquisition du scanner. Pour augmenter ce rapport signal sur bruit, un lissage spatial est habituellement appliqué sur les images fonctionnelles en préalable de leur analyse. L'objectif de ce lissage est double : d'une part, il augmente le rapport signal sur bruit par décorrélation spatiale entre le bruit de l'image et le signal d'intérêt ; d'autre part, il améliore le recouvrement des régions homologues d'un sujet à un autre – lesquelles malgré la normalisation spatiale conservent un certain degré de variabilité irréductible – et donc le pouvoir statistique des mises en correspondance dans les analyses de groupe. Ce lissage consiste en l'application sur tous les volumes IRMf d'un filtre spatial gaussien de largeur à mi-hauteur spécifiée par l'utilisateur.

1.2 L'analyse statistique fonctionnelle volumique

Au cours de tout protocole expérimental d'IRMf, un ou plusieurs sujets sont soumis à un exercice, sensoriel, moteur ou cognitif, à l'intérieur du scanner, pendant que sont acquis, toutes les 3 secondes environ, des volumes 3D décrivant en chaque voxel le signal BOLD mesuré au cours du temps en chaque point du cerveau. Une fois appliqués les traitements de correction appropriés, la construction de cartes de détection des régions activées par la/les tâche(s) est possible pour chaque sujet de l'étude.

1.2.1 Classification des méthodes d'analyse classiques

Les analyses statistiques réalisées sur les images fonctionnelles permettent la détection d'activations cérébrales chez chaque sujet soumis à l'expérience. Les analyses sont confrontées à différents obstacles, comme le grand nombre de voxels impliqués dans l'analyse³, le faible rapport signal sur bruit de ces voxels, le manque de connaissances sur le signal véritable à mesurer (cf §1.1.2), ainsi que les différents biais évoqués précédemment au paragraphe 1.1.4. Ainsi, on trouve dans la littérature :

- d'une part, des techniques d'*analyses univariées*, qui considèrent l'ensemble des voxels du volume comme différentes variables et traitent chaque variable de façon séparée. Chaque voxel présente un décours temporel (Fig. 1.5) écrit par les valeurs prises dans chacun des volumes fonctionnels acquis et on détermine ainsi pour chaque voxel s'il a ou non été activé.
- d'autre part, des analyses *multivariées*, qui abordent les données de façon globale, sur l'ensemble du domaine spatial et temporel, et mettent en évidence à partir de ces données d'éventuels motifs ou formes ressortant du bruit. L'approche multivariée semble d'abord plus appropriée pour traiter des voxels qui effectivement sont corrélés spatialement. Pourtant, les méthodes univariées, montrant un bon compromis entre rapidité et efficacité, sont davantage utilisées.

De manière générale, on distingue deux approches du problème de la détection d'activations chez un individu :

- l'approche à *base de tests d'hypothèses* [Friston et al., 1994a, Kiebel et Holmes, 2004, Friston, 2003] : les données sont acquises suivant un protocole bien précis, mettant en jeu le sujet et l'instrument d'acquisition. Le sujet, placé dans le scanner, répond sur demande à une ou plusieurs tâches – motrice, cognitive ou sensorielle – à des moments connus de la session d'enregistrement. Les méthodes à base de tests d'hypothèses, également appelées

³Une session standard peut par exemple contenir de l'ordre de 10^8 voxels (de l'ordre de 10^5 par volume fonctionnel).

méthodes *inférentielles*, reposent ainsi sur la connaissance (en tout cas la prédiction), entre autres, de ces réponses comportementales, les introduisant comme hypothèses sur la dynamique du signal à détecter. L'approche classique d'analyse des données consiste alors en deux étapes : d'une part, la définition d'un modèle statistique décrivant au mieux le paradigme expérimental, d'autre part, une estimation pour chaque voxel de la corrélation entre sa dynamique et celle prévue par le modèle. Ces estimations servent de bases à une prise de décision au sujet de l'état ou non d'activation de chaque voxel, et à l'établissement d'une carte d'activation chez l'individu. De la sorte, les résultats d'analyse permettent de répondre à une question précise telle que «*la dynamique de ce voxel correspond-elle à la dynamique prédite par le modèle du paradigme expérimental ?*», et de connaître le degré de confiance associé à cette réponse. Il faut souligner que la validité des hypothèses est un préalable important et que dans le cas où celle-ci est discutable, l'inférence devient invalide. Globalement, cette approche concerne l'ensemble des méthodes d'analyses univariées présentes dans la littérature.

– l'approche *exploratoire* [Benali et al., 1995, Thirion, 2003, Thirion et Faugeras, 2003] : cette approche ne repose sur aucune connaissance *a priori* du paradigme expérimental, sur aucun modèle statistique. Les méthodes exploratoires ont pour but de détecter d'éventuelles structures ou formes significatives dans le domaine spatial et/ou temporel des données. Elles ne donnent pas lieu à de décisions sur l'état des voxels et servent en premier lieu à caractériser la nature du signal présent dans les données. En extrayant les formes («*patterns*») principales présentes dans les images, elles sont capables de révéler des régions telles que des activations, ou encore des effets parasites inattendus tels que des pulsations cardiaques, respiratoires, des mouvements de la tête ou des dérives de signal, sans pour autant prendre de décision, d'où leur surnom de méthodes *non-inférentielles*. A ce titre, leur utilisation peut se faire en parallèle d'une méthode inférentielle afin d'améliorer celle-ci : notamment, après l'inférence, elles peuvent confirmer que le modèle utilisé a correctement décrit la dynamique des données [Pettersson et al., 1999]. Ces méthodes s'inscrivent naturellement dans le cadre des méthodes *multivariées* puisque traitant les données sur l'ensemble du domaine spatial, de façon simultanée.

La liste des méthodes d'analyse est longue et ne cesse de s'agrandir. Certains travaux tentent encore de rassembler les avantages des différentes approches comme en se basant sur des modèles linéaires multivariés (MLM) [Worsley et al., 1997, Kherif et al., 2002], ou sur des modèles statistiques moyens [Hansen et al., 2001]. Les approches univariées et multivariées se distinguent au niveau de l'entité élémentaire prise en compte (voxel ou volume entier) : à ce titre, il est important de mentionner l'ensemble des méthodes d'analyse

se basant sur un partitionnement préalable des volumes en sous-ensembles, lesquels se substituent aux voxels comme nouvelles entités élémentaires. Ces méthodes [Tzourio et al., 1997, Nieto-Castanon et al., 2003, Flandin et al., 2002, Thirion et al., 2006a] seront évoquées plus loin dans le mémoire (cf §1.2.5).

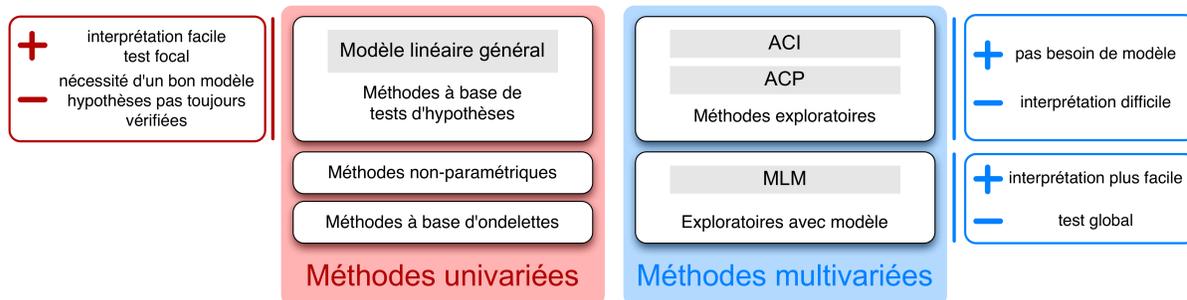


FIG. 1.4 – Classification des principales méthodes d'analyse de données fonctionnelles existantes

1.2.2 Méthodes exploratoires

Les méthodes exploratoires abordent l'analyse des signaux IRMf sans dépendre d'un modèle particulier sur les données. Au contraire, elles permettent de caractériser le contenu des signaux sur la base d'éventuels motifs spatio-temporels existants et d'étudier la structure spatiale / temporelle de ces motifs, à la recherche d'un possible modèle génératif de ces données. A cette fin, elles traitent les voxels, sans inférences statistiques, sur l'ensemble du domaine spatial de manière simultanée, se rangeant ainsi dans le cadre des approches multivariées.

L'*Analyse en Composantes Principales (ACP)* : l'ACP fait partie des techniques classiques d'analyse multivariée [Thirion et Faugeras, 2003, Thirion, 2003]. Son but est de donner une représentation de moindre dimensionnalité d'un vaste ensemble de données, tout en conservant le maximum d'information au sens de la variance-covariance de ces données après projection sur des axes principaux orthogonaux. L'ACP procède par une décomposition en valeurs singulières. De même, l'ACP donne des résultats qui peuvent être mis en rapport avec la connectivité fonctionnelle [Friston et al., 1993], lorsque les signaux de régions cérébrales distinctes se montrent corrélés dans le temps. La méthode peut s'appliquer aux données brutes [Friston et al., 1993] comme à des données normalisées (avec moyenne nulle et variance unitaire), ou encore corrigées sélectivement, soit de l'effet de contrôle [Benali et al., 1995], soit des effets de non-intérêt. Appliquée aux erreurs résiduelles, elle peut détecter des entraves à l'hypothèse de normalité du bruit et suggérer l'existence d'effets

supplémentaires à intégrer au modèle.

L'*Analyse en Composantes Indépendantes* (**ACI**) : l'ACI est généralement reliée au problème de la séparation de sources. Dans la littérature, le problème de la séparation de sources consiste, à partir d'un ensemble d'observations contenant un mélange de différents signaux, à retrouver les sources à l'origine de ces signaux, sur la seule hypothèse de leur indépendance, *i.e.* sans connaissance sur le mélange ni sur les sources. A ce titre, au contraire de l'ACP pour laquelle les composantes sont orthogonales, l'ACI, appliquée aux données IRMf [McKeown et al., 2003, McKeown et al., 1998b] permet d'identifier des composantes indépendantes sans contraintes, en mettant l'accent, au choix, sur l'aspect spatial ou temporel des données. De façon classique, l'hypothèse d'indépendance statistique est plus facilement vérifiée dans le domaine spatial étant donné le plus grand nombre de voxels comparé au nombre de volumes acquis dans le temps, d'où l'intérêt des travaux pour l'«*ACI spatial*» [Aragri et al., 2006, McKeown et al., 1998a, Petersson et al., 1999] plus que l'«*ACI temporel*» [Biswal et Ulmer, 1999].

Ainsi, si les données Y représentent un ensemble de K images S générées par des sources indépendantes, on écrit :

$$Y^T = M \cdot S + e \quad (1.3)$$

où M est une matrice de mélange et e est l'erreur résiduelle. Il s'agit ici d'estimer la matrice de séparation des sources W en même temps que le nombre K de ces sources, tel que :

$$S = W(Y^T - e) \quad (1.4)$$

La résolution de l'équation suppose la définition préalable d'un critère d'indépendance statistique. Dans [McKeown et al., 1998b], l'ACI cherche à maximiser l'entropie mutuelle des composantes, ce qui revient à minimiser l'information mutuelle, *i.e.* la redondance entre les différentes composantes. Ce choix de critère a une influence sur les résultats obtenus [Esposito et al., 2002]. Une fois la séparation réalisée entre les K différentes sources et le bruit, on dispose de K cartes de composantes décrites par des valeurs, une par voxel, signifiant en quelles proportions chaque voxel est influencé par une composante. Chacune de ces cartes constituant la matrice S correspond schématiquement à un effet présent dans les données.

La méthode seule ne permet pas de tirer de conclusions sur les composantes détectées. Les données d'IRMf contiennent de nombreux effets et ces composantes peuvent représenter un mélange de plusieurs d'entre eux. Des travaux tels que [Formisano et al., 2002] donnent le moyen d'interpréter les

résultats de l'ACI. De même, les cartes de composantes peuvent être converties en cartes de scores z afin de déterminer des voxels «*activés*» pour chaque composante [McKeown et al., 1998b]. L'ACI a donc pour but de décomposer les données, sans l'aide d'aucun modèle temporel, sous forme de cartes spatiales statistiquement indépendantes, aux décours temporels propres. Ces cartes représentent dans le cas idéal des composantes d'activation mais sans réellement permettre une interprétation facile ou encore une estimation de la significativité de ces cartes. En comparaison, les techniques d'ACI probabiliste (ACIp) [Beckmann et Smith, 2004] modélise les observations comme des mélanges de signaux non-gaussiens et d'artéfacts en présence de bruit gaussien. En estimant à la fois le taux de bruit gaussien ainsi que le nombre de sources d'activation et de bruit non-gaussien, l'ACIp réduit les problèmes d'interprétation, dans la mesure où chaque composante finale a plus de chances d'être reliée à un phénomène physique ou physiologique. Cette technique est implémentée dans le module *MELODIC* du logiciel FSL.

1.2.3 L'approche univariée par Modèle Linéaire Général

1.2.3.1 Le Modèle Linéaire Général

L'intérêt du signal BOLD vient de sa corrélation présumée avec l'activité neuronale locale [Ogawa et al., 1990]. Ainsi, par cette hypothèse, on suppose que l'intensité d'un voxel se trouvant dans une région impliquée dans le processus cognitif étudié présente un décours temporel (Fig. 1.5) en corrélation avec le paradigme expérimental. La détection des régions activées consiste donc à identifier les voxels montrant les meilleures corrélations avec le paradigme. L'analyse se base donc sur un *modèle* de la réponse BOLD des voxels activés, lui-même basé à la fois sur le paradigme et sur un modèle intermédiaire décrivant le lien entre activité neuronale et signal mesuré. Ce modèle est essentiel et doit décrire de façon exhaustive l'expérience et les différents facteurs capables d'influencer le signal BOLD au cours de celle-ci. Cette approche caractérise les méthodes existantes à base de tests d'hypothèses, généralement univariées.

L'approche linéaire est apparue dans la littérature au travers de la méthode des cartes statistiques paramétriques [Friston et al., 1994b, Kiebel et Holmes, 2004, Friston, 2003]. Cette méthode devenue référence en analyse univariée de données fonctionnelles, est implémentée dans le logiciel *SPM* permettant le traitement et l'analyse des données cérébrales depuis la sortie du scanner jusqu'à la carte d'activation de groupe (Fig. 1.6). En faisant l'hypothèse de l'existence d'une relation linéaire entre les données mesurées et une dynamique attendue du signal, reliée au paradigme expérimental, le modèle exprime les intensités observées en chaque voxel x_{ij} sous la forme d'une combinaison linéaire de K variables

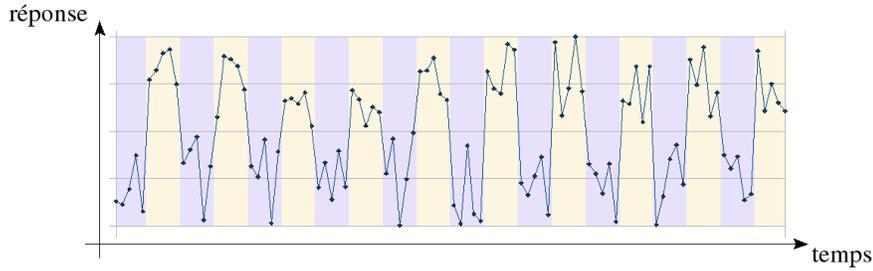


FIG. 1.5 – Exemple de dynamique temporelle d'un voxel au cours d'une tâche – la couleur de fond décrit l'alternance entre les conditions de tâche et de repos

explicatives g_{ik} , appelées *régresseurs*, et d'une erreur résiduelle e_{ij} , que l'on peut écrire :

$$x_{ij} = g_{i1}\beta_{1j} + g_{i2}\beta_{2j} + \dots + g_{iK}\beta_{Kj} + e_{ij} \quad (1.5)$$

avec x_{ij} l'intensité observée au voxel $j = 1, \dots, J$ de l'image $i = 1, \dots, I$, g_{ik} étant les variables explicatives décrivant le paradigme expérimental, β_{kj} étant les paramètres inconnus estimant la contribution des K variables explicatives à l'intensité du voxel x_{ij} , et e_{ij} étant les erreurs résiduelles distribuées selon la loi normale $N(0, \sigma_j^2)$.

Cette equation 1.5 s'écrit généralement sous la forme matricielle :

$$X = G\beta + e \quad (1.6)$$

Sous cette forme, la *matrice d'observations* X représente l'ensemble des données contenues dans les volumes : elle contient une colonne pour chaque voxel j et une ligne pour chaque volume i , *i.e.* correspondant à un instant particulier au cours de l'expérience. La matrice G appelée *matrice de dessin expérimental* contient une colonne pour chaque régresseur g_{ik} et une ligne pour chaque volume i . La matrice β contient l'ensemble des paramètres estimés pour chaque effet (associé à une variable explicative) sur chaque voxel. Elle est donc composée de vecteurs-colonnes β_j de K paramètres pour chaque voxel j . Enfin, la matrice e est la matrice des erreurs, et chaque colonne est un vecteur décrivant pour chaque voxel l'erreur e_{ij} résiduelle de l'estimation associée à ce voxel.

1.2.3.2 La matrice de dessin expérimental

La *matrice de dessin expérimental* («*design matrix*») sert à décrire les effets ayant une influence présumée sur les intensités des voxels en chaque vo-

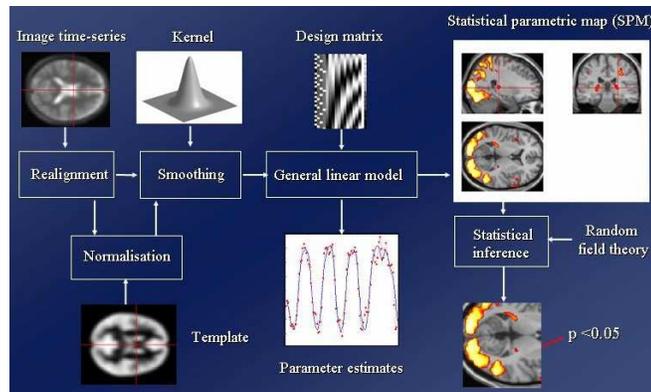


FIG. 1.6 – Schéma synoptique de la méthode *SPM* des étapes de prétraitement jusqu'à l'inférence statistique (extrait de [Kiebel et Holmes, 2004])

lume acquis. C'est au travers de cette matrice que l'on définit le modèle du paradigme expérimental. Les effets concernés peuvent donc correspondre soit aux tâches imposées au sujet, soit à des effets non-désirés mais connus, soit encore à des réponses comportementales non-sollicitées observées chez le sujet [Havrankova et al., 2005]. Chaque vecteur-colonne de la matrice correspond à un effet particulier et à son évolution dans le temps au cours de l'expérience. Chaque vecteur contient les différentes valeurs prises par l'effet à l'instant associé à chaque volume fonctionnel. Il est donc essentiel d'avoir bonne connaissance du paradigme expérimental pour définir un modèle de bonne qualité, facteur à la base-même de la validité des inférences réalisées par la suite. Ainsi, pour les effets correspondant à une tâche imposée, les vecteurs, également appelés régresseurs, peuvent en premier lieu contenir des zéros, puis des 1 aux instants où la tâche était réalisée par le sujet. Le vecteur est alors constitué de créneaux. Afin d'obtenir une description du signal BOLD attendu au niveau des voxels activés par la tâche, on convolue ces créneaux par une fonction de réponse hémodynamique canonique (HRF).

Cette fonction offre un modèle intermédiaire simple de la relation entre activité et signal BOLD. La fonction HRF, telle qu'elle est implémentée dans le logiciel *SPM*, est une différence entre deux fonctions Gamma. Il s'agit d'une manière simple de décrire les caractéristiques d'une réponse hémodynamique canonique, telle que modélisée par exemple dans [Buxton et al., 1998], sous forme d'une activation et d'une légère dépression post-activatoire (*undershoot*).

Lorsqu'on a connaissance d'effets non-désirés correspondant à des artefacts, parasites, ou encore une dérive lente du signal, il est important de les intégrer au modèle pour ne pas finalement les assimiler au bruit résiduel e contenu dans les données. Chaque régresseur décrit la valeur prise par l'effet au cours du temps de l'expérience. Cette façon de procéder permet aussi de corriger certains artefacts – comme les mouvements de la tête du sujet – au moment de l'analyse en intégrant

les estimations de ces mouvements comme régresseurs.

La matrice de dessin expérimental peut décrire autant d'effets que nécessaires, d'où la notion de modèle linéaire *général*. Il faut souligner que dans cette approche, le même modèle est appliqué à tous les voxels du cerveau. Cette modélisation admet les mêmes hypothèses de linéarité de la réponse par rapport à une stimulation, de stationnarité (un délai dans la stimulation induit le même délai dans la réponse), et de causalité (la sortie ne dépend pas des instants futurs) pour l'ensemble des voxels. L'utilisation d'une fonction HRF canonique suggère que la réponse impulsionnelle mesurable au niveau d'un voxel au cours d'une activation est invariable spatialement, ce qu'un certain nombre de travaux met clairement en défaut [Aguirre et al., 1998, Miezin et al., 2000, Goutte et al., 2000, Neumann et al., 2003, Handwerker et al., 2004, Makni, 2006, Marrelec et al., 2004, Ciuciu, 2008] : cette variabilité intra-sujet requiert donc en toute rigueur d'estimer préalablement (ou conjointement à la détection) cette fonction en chaque point du cerveau.

1.2.3.3 Estimation des paramètres

L'estimation des paramètres, *i.e.* de la matrice β , se fait de manière classique par ajustement aux moindres carrés, de manière à ce que le résultat du produit de matrices $G \cdot \beta$ soit le plus proche possible, à une certaine matrice résiduelle près, de la matrice des observations X . On fait l'hypothèse courante que le bruit résiduel en chaque voxel suit une loi normale $N(0, \sigma^2)$. Il est notamment nécessaire de «blanchir» les données artificiellement afin de vérifier cette hypothèse [Worsley et al., 2002].

Soit $\hat{\beta}$ l'estimée aux moindres carrés de β . Elle satisfait [Kiebel et Holmes, 2004] :

$$(G^T G)\hat{\beta} = G^T X \quad (1.7)$$

Si la matrice G est de rang maximum alors $G^T G$ est inversible et on peut écrire :

$$\hat{\beta} = (G^T G)^{-1} G^T X \quad (1.8)$$

La moyenne de l'estimée $\hat{\beta}$ pour le voxel j est donc β_j et la matrice de variance-covariance de $\hat{\beta}$ est $Var\{\hat{\beta}\} = \sigma_j^2 (G^T G)^{-1}$. L'estimateur au sens des moindres carrés est connu pour être le meilleur estimateur linéaire sans biais. Si la matrice G n'est pas de rang maximum, alors $G^T G$ n'est pas inversible et il y a une infinité de solutions aux moindres carrés satisfaisant les *équations normales* (*i.e.* éq. (1.7)). Dans ce cas, on procède par le calcul d'une matrice pseudo-inverse de $G^T G$. De manière générale, ceci permet d'insister sur l'importance de concevoir une bonne matrice de dessin expérimental G contenant les variables explicatives.

On dispose finalement de K cartes d'effets contenant les différents β_j pour chaque image i . On dispose également d'une carte de la variance résiduelle obtenue après estimation.

Les moindres carrés sont une manière d'aborder l'estimation des paramètres du modèle. On peut également procéder par estimation préalable de la matrice de variance du bruit par un modèle de type autorégressif d'ordre 1 ($AR(1)$) [Worsley et al., 2002]. Certaines variantes [Roche et al., 2004, Cox et al., 1995] mettent en œuvre une détection d'activation incrémentale, réalisée volume après volume.

1.2.3.4 Construction des cartes statistiques

Les cartes d'effets décrivent la qualité de la description des observations par le modèle sélectionné. Pour permettre de comparer deux effets (par exemple une tâche et l'état de repos) et déterminer les voxels ayant été activés par l'un des deux effets par rapport à l'autre, on introduit la notion de contraste. Le contraste se définit comme une combinaison linéaire des régresseurs de la matrice de dessin expérimental, dont les coefficients sont alignés dans un vecteur $c = [0 \ 0 \ 1 \ -1 \ 0 \ \dots \ 0]$.

Pour vérifier l'existence d'un effet, on calcule la statistique suivante [Friston et al., 1995, Poline et al., 2004] :

$$\frac{c^T \hat{\beta}_j - c^T \beta}{\sqrt{\hat{\sigma}_j^2 c^T (G^T G)^{-1} c}} \sim t_{I-p} \quad (1.9)$$

où t_{I-p} est une distribution de Student à $I - p$ degrés de liberté, I étant le nombre d'échantillons et p le rang de la matrice G . L'expression de la statistique se base sur la variance estimée de l'erreur résiduelle en chaque voxel après estimation aux moindres carrés. Celle-ci est supposée suivre une loi normale. $\hat{\sigma}_j^2$ s'écrit :

$$\hat{\sigma}_j^2 = \frac{e_j^T e_j}{I - p} \sim \sigma_j^2 \frac{\chi_{I-p}^2}{I - p} \quad (1.10)$$

Dans le cas où il n'y a aucun effet particulier à observer pour le contraste c donné, le produit $c^T \beta$ vaut zéro. On définit donc l'hypothèse nulle \mathcal{H}_0 de la manière suivante :

$$\mathcal{H}_0 : c^T \beta = 0 \quad (1.11)$$

Il s'agit donc, afin de tester la validité de cette hypothèse, de comparer la statistique :

$$T_j = \frac{c^T \hat{\beta}_j}{\sqrt{\hat{\sigma}_j^2 c^T (G^T G)^{-1} c}} \quad (1.12)$$

à une distribution de Student à $I - p$ degrés de liberté. Pour chaque voxel testé, on déterminera alors la vraisemblance que la valeur de son test provienne de cette distribution, afin de confirmer ou infirmer l'hypothèse \mathcal{H}_0 .

T_j calculé pour chaque voxel permet d'avoir une carte statistique t pour chaque contraste et chaque individu, *i.e.* une image représentant un processus statistique spatial reflétant l'importance des effets du contraste c .

1.2.3.5 Tests d'hypothèse et détection

On souhaite distinguer les voxels actifs au cours d'une tâche de ceux qui ne montrent pas d'effet. La méthode classique se base sur les cartes t précédemment calculées et détermine un seuil statistique au-dessus duquel les voxels sont activés, tout en contrôlant la probabilité d'erreur de décision.

Sous l'hypothèse qu'un voxel n'a pas été activé par rapport à un contraste donné, la valeur de son test t appartient à une distribution de Student de degré connu. Il est alors possible de définir un seuil statistique au-delà duquel on a une faible probabilité de trouver une valeur provenant de la distribution. Ainsi, si le test t d'un voxel dépasse ce seuil, il apparaît comme atypique de la distribution et rejette vraisemblablement l'hypothèse nulle : on le compte alors parmi les voxels activés. Chaque voxel reçoit une *p-valeur*, correspondant au seuil sur t auquel on rejetterait l'hypothèse nulle compte tenu de cette observation. Les résultats d'analyses fonctionnelles présentent de manière usuelle des images montrant les voxels avec une *p-valeur* inférieure à un seuil α (généralement égal à $5 \cdot 10^{-2}$ ou 10^{-3}) contrôlant ainsi pour chaque voxel la probabilité de rejeter à tort l'hypothèse nulle \mathcal{H}_0 .

Pour obtenir une carte d'activation, on procède donc au test simultané de l'ensemble des voxels. Or, si l'on fixe en chaque voxel le seuil sur t de sorte que le risque de première espèce α soit $5 \cdot 10^{-2}$, le nombre de faux positifs attendu est égal à αJ avec J égal au nombre de voxels de l'image (de l'ordre de 10^4 par volume fonctionnel). Pour contrôler le taux de faux positifs dans cette situation, la correction de Bonferroni permet de déterminer un seuil global prenant compte du grand nombre de voxels testés en divisant simplement α par le nombre de tests effectués [Abdi, 2007, Holmes, 1994]. Cela revient à multiplier chaque *p-valeur* par ce même nombre et à reproduire le seuillage. Le nouveau seuillage garantira alors une probabilité toujours au moins égale à α contrôlant ainsi la *Family-Wise Error Rate (FWER)*. Cette correction réduit de fait le nombre de faux positifs. Cette correction ne permet toutefois de fixer qu'une borne supérieure du *FWER*, laquelle devient exacte à condition que les tests soient indépendants.

A ce propos, la validité du test de Student repose sur l'hypothèse d'indépendance des échantillons mesurés. Or, du fait de la corrélation spatiale⁴ présente dans les images [Saad et al., 2003], cette hypothèse est mise en défaut. Les tests sur l'ensemble des voxels sont en pratique réalisés sans tenir compte de la «redondance d'information» existant d'un voxel à son voisinage. Une correction peut alors être apportée au seuil de détection en estimant le degré de lissage intrinsèque des images et de cette façon le degré de corrélation des voxels avec le voisinage [Worsley et al., 1992, Worsley, 1994]. L'approche modélise les cartes statistiques comme des champs aléatoires gaussiens, et se base sur les caractéristiques d'Euler de cartes préalablement seuillées. Cette caractéristique associée à la topologie de la carte seuillée, est alors reliée à la probabilité qu'un maximum local dépasse le seuil en question, sous l'hypothèse nulle. Ainsi, la méthode permet d'obtenir une estimation du lissage de la carte, c'est-à-dire du degré de «non-indépendance» des voxels, ainsi qu'un certain nombre de *RESELS*, comme «éléments de résolution». De ce nombre dépend ensuite la correction du seuil à appliquer au champ gaussien.

Le test de Student n'est optimal que si l'hypothèse de normalité des données est vérifiée. L'étape de lissage spatial (cf §1.1.5) a notamment pour but de forcer cette hypothèse. A ce titre, l'utilisation de tests non-paramétriques [Keller et Roche, 2008, Mériaux et al., 2006, Mériaux et al., 2006, Nichols et Holmes, 2002] permet de s'affranchir de cette hypothèse.

De manière générale, les obstacles statistiques évoqués dans ce paragraphe ne font que souligner à nouveau les limites de l'analyse basée sur les voxels. Les méthodes améliorant les tests en intégrant par exemple l'étendue spatiale des clusters seuillés [Friston et al., 1994a, Poline et al., 1997] vont également dans ce sens. Le fait de considérer les voxels de manière individuelle n'est clairement pas consistant avec la véritable nature des données. Le succès de cette approche, associé au cadre du modèle linéaire général, dans la communauté de neuroimagerie, se doit à ce moyen rapide et relativement efficace de réaliser des analyses et de répondre à des questions scientifiques précises.

1.2.4 Méthodes bayésiennes

Plus récemment, des extensions des méthodes à base de modèle ont été développées dans un contexte bayésien, en intégrant des informations *a priori* sur les effets BOLD estimés en chaque voxel [Woolrich et al., 2004, Penny et al., 2005, Flandin et Penny, 2007]. Les méthodes bayésiennes se placent précisément à la croisée des chemins entre les méthodes multivariées et des méthodes à base de modèle. Elles se distinguent des méthodes classiques au niveau de plusieurs points principaux :

⁴dont une partie est introduite par le lissage spatial en prétraitement.

- contrairement aux méthodes de type MLG et leur contrôle exclusif des faux positifs, les méthodes bayésiennes permettent de prendre aussi une décision sur les faux négatifs [Friston et al., 2002].
- le cadre bayésien permet de poser la question crucial du seuil arbitraire de décision, ce qui a donné naissance à des méthodes exemptes de seuil unique [Smith et Nichols, 2007].
- dans le cadre intra-sujet, la détection d'activations peut se faire simultanément à l'estimation de la réponse hémodynamique locale [Vincent et al., 2009, Makni et al., 2008, Smith et al., 2003], ou en intégrant des *a priori* d'ordre spaciaux sur régions fonctionnelles homogènes [Penny et al., 2005].
- dans le cadre de l'analyse de groupe, les méthodes d'inspiration bayésienne peuvent s'affranchir de l'hypothèse de correspondance parfaite d'un voxel à un autre entre sujets et permettent d'introduire par exemple une incertitude liée aux erreurs de normalisation [Keller et al., 2009].

1.2.5 Analyses par régions d'intérêt

Dans la littérature, un certain nombre de travaux défendent une approche des images basée non pas sur des voxels mais sur des ensembles de voxels définis sur certains critères anatomiques, fonctionnels, micro-anatomiques. Ces critères délimitent un ensemble de zones susceptibles d'être le siège d'activations, à partir desquelles les analyses dites *par régions d'intérêt (ROI)* sont réalisées. L'approche classique identifie les voxels montrant un effet significatif à partir d'une carte statistique de tout le volume cérébral. En réduisant le nombre de voxels à un ensemble de zones définies sur la base d'informations neuroscientifiques, l'approche à base de régions d'intérêt travaille sur des objets plus proches des objets à détecter, élimine ainsi une part du bruit des images, réduit le nombre de tests à effectuer, et augmente ainsi le pouvoir de détection. De plus, du point de vue de l'analyse multi-sujets, cette approche aborde le problème de la variabilité interindividuelle par la mise en correspondance des régions d'un sujet à un autre.

1.2.5.1 Méthodes automatiques basées sur atlas anatomique

Les régions d'intérêt peuvent d'abord se définir à partir d'un atlas de référence. En passant par un atlas de régions, lui-même défini sur un atlas anatomique [Lancaster et al., 2000], on peut générer de façon automatique, dans les images des sujets ayant préalablement été normalisés anatomiquement (cf §1.3.1), les régions décrites soit par des critères microanatomiques (comme les aires de Brodmann [Maldjian et al., 2003] à partir de la base de données *Talairach Daemon*) soit par une identification préalable de marqueurs macroanatomiques tels que des sillons [Tzourio-Mazoyer et al., 2002, Tzourio et al., 1997].

1.2.5.2 Méthodes manuelles

Les régions peuvent aussi être créées de façon manuelle par l'utilisateur. La méthode de [Brett et al., 2002] permet de définir des régions directement à partir de résultats issus d'analyses *SPM* précédentes, ou à l'aide de formes géométriques simples. Les contours des régions formées peuvent ainsi se baser sur l'anatomie sulco-gyrale avant d'être reproduits sur les images fonctionnelles. La méthode est disponible dans une boîte à outils *SPM* portant le nom de *Mars-Bar*. [Nieto-Castanon et al., 2003] propose de façon similaire une technique de définition des régions d'intérêt, délimitées par des sillons dessinés manuellement par l'utilisateur sur l'anatomie de chaque sujet. De cette manière, au prix d'une définition manuelle des zones, ces deux méthodes s'affranchissent de l'étape de normalisation (cf §1.3.1) des sujets.

1.2.5.3 Méthodes basées sur l'information fonctionnelle

Dans les travaux tels que [Swallow et al., 2003, Saxe et al., 2006], les méthodes proposées consistent à délimiter des régions à partir d'aires fonctionnelles connues, mises en évidence par un protocole de *localisation fonctionnelle* (*localizer*). Les auteurs se basent sur un premier repérage, chez différents sujets, de zones activées individuellement sur certains contrastes connus et robustes (telles que des aires visuelles) pour guider l'analyse du protocole suivant et prédire les aires d'apparition ainsi que l'étendue des activations reliées à une tâche donnée. Le terme *fROI* désigne ces zones fonctionnelles connues utilisées en repérage. Il faut remarquer que ce type de méthode, en analyse de groupe, implique que l'étape de localisation requiert davantage d'observations : considérer une zone comme un repère fonctionnel à l'échelle du groupe requiert une précision et une fiabilité importantes du repérage, dépassant les problèmes de variabilité interindividuelle. Un certain nombre de protocoles permettant une acquisition rapide et robuste de certaines aires du cerveau se trouvent dans la littérature [Pinel et al., 2007, Drobyshevsky et al., 2006] : ils soulignent l'intérêt porté sur la localisation fonctionnelle et l'importance de la constitution de bases de données à partir de ces informations.

Certains travaux comme [Flandin et al., 2002, Flandin, 2004] suggèrent l'utilisation conjointe d'information anatomique et fonctionnelle dans la définition de parcelles dans un volume d'intérêt à partir d'un algorithme de *k-means* et d'un diagramme de Voronoï sur la matière grise. De cette façon, l'analyse successive se base sur des entités intermédiaires, entre les voxels et les régions d'intérêt classiques. Les parcelles créées suivent ainsi à la fois une règle d'intégrité, de cohésion spatiale, et pavent tout le volume d'intérêt tel que le ruban cortical, en respectant éventuellement des contraintes supplémentaires reliées à des éléments

structuraux (sillons) ou fonctionnels. Le signal contenu dans chaque parcelle est par conséquent supposé homogène, améliorant le pouvoir statistique de l'analyse par rapport à l'approche classique. Par ailleurs, dans [Simon et al., 2004], les aires présentées sont le résultat d'un processus de classification basée sur des profils fonctionnels : les *ROIs* décrites dans le cortex pariétal sont basées sur un ensemble de tâches telles que calcul mental, saccades, attention, saisie, langage et pointage. De manière globale, il est important de souligner le lien de parenté de ces méthodes avec l'ensemble des techniques de type «classification» et «*clustering*» en analyse fonctionnelle [Goutte et al., 1999].

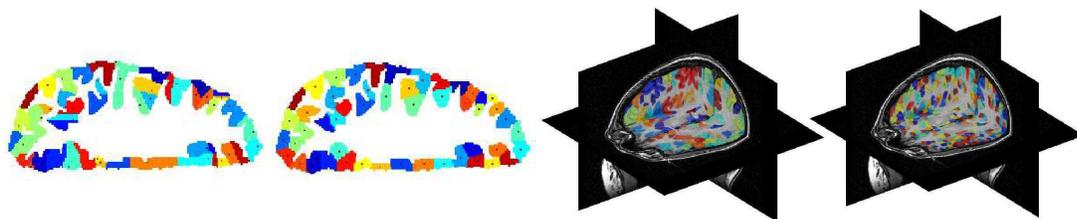


FIG. 1.7 – Parcelsation du ruban cortical sur critères anatomiques et fonctionnels (extrait de [Flandin, 2004])

1.2.5.4 Conclusions sur les méthodes à base de régions d'intérêt

De manière courante, une fois les régions d'intérêt définies, l'analyse statistique est réalisée par l'application d'un test de Student sur les valeurs associées aux différentes *ROIs*. Ces valeurs peuvent correspondre aux moyennes des voxels contenus dans les régions, par exemple dans [Brett et al., 2002]. Dans [Ciuciu et al., 2004], on cherche à rendre le signal associé plus représentatif de la *ROI* en estimant la réponse hémodynamique de la région donnée avec l'hypothèse qu'elle soit identique pour un certain nombre de voxels appartenant à la *ROI*.

De l'ensemble de ces méthodes ressortent à la fois l'importance du critère de définition des régions [Mitsis et al., 2008] ainsi que les difficultés rencontrées lors de leur génération. Par exemple, lorsque le critère est anatomique, l'identification d'invariants stables (comme des sillons) pose problème. Les techniques d'extraction [Mangin et al., 1995] et de reconnaissance automatique [Rivière et al., 2002] de ceux-ci peuvent alors clairement venir en aide. Aussi, dans le cadre de l'analyse de groupe, la mise en correspondance directe des régions d'un sujet à l'autre permet de s'affranchir du problème de la variabilité : les méthodes existantes de mise en correspondance entre sujets seront évoquées en particulier au paragraphe 1.4.

L'esprit des méthodes à base de régions d'intérêt vise tout d'abord à augmenter la sensibilité de la détection en réduisant la dimensionnalité des données à un ensemble de parcelles unitaires, dépassant l'échelle du voxel. La philosophie univariée de l'analyse classique est conservée mais ces régions remplacent les voxels comme éléments de base. Cette idée, selon laquelle étudier les images à partir du voxel n'a que peu de sens, sera en particulier reprise au paragraphe 1.4 sur l'approche structurale des images cérébrales. Néanmoins, de nombreuses questions subsistent autour de l'approche :

- quels doivent être leurs frontières ? quels critères choisir pour la définition des régions ? [Mitsis et al., 2008]
- quel est le nombre optimal de parcelles à générer ? [Tucholka et al., 2008a]
- quelle est leur étendue optimale ? De cette étendue dépend la sensibilité de l'analyse à une taille d'activations précise, aussi bien d'un point de vue localisation que détection. C'est d'ailleurs de ce constat qu'a été inspirée l'approche des analyses multi-échelles [Poline et Mazoyer, 1994, Lindeberg et al., 1999, Coulon et al., 2000].
- et enfin, comment sont-elles mises en correspondance d'un sujet à un autre ?

Ces questions soulèvent des points cruciaux à la base d'une approche structurale des analyses de données cérébrales. Ces points seront repris en détails au paragraphe 1.4 de ce mémoire.

1.3 L'analyse de groupe

Un des buts, sinon le but premier, des travaux d'IRMf est de permettre la compréhension du fonctionnement du cerveau. Les techniques d'analyse présentées au paragraphe 1.2 produisent des images de l'activité cérébrale d'un sujet au cours d'une expérience donnée. Afin d'obtenir des résultats qui puissent être généralisés à toute une population, les études de neurosciences procèdent classiquement à des analyses dites *de groupe*. Ces analyses permettent notamment de placer au centre de l'étude un processus cognitif dans son ensemble, plutôt qu'une seule réalisation du processus chez un sujet donné, et donc d'aborder des problématiques de plus grande échelle. Selon la nature de l'analyse, les résultats peuvent donc s'attacher exclusivement au groupe de sujets étudiés, ou alors être généralisables à toute la population dont sont extraits ces sujets. On a évoqué au paragraphe 1.1.5 que les images des différents sujets étaient au préalable – usuellement – normalisées vers un modèle de référence, afin que les régions homologues se recouvrent d'un cerveau à un autre. A la suite de cette étape, les cerveaux des sujets sont supposés en correspondance les uns avec les autres, ouvrant la voie aux comparaisons voxel à voxel de leurs données, fonctionnelles, par exemple. Cette étape s'attache ainsi à réduire les effets de la variabilité anatomique du

cerveau humain.

1.3.1 Atlas et normalisation

1.3.1.1 Normalisation spatiale

La communauté de la neuroimagerie a adopté une approche, maintenant devenue classique, de la mise en correspondance inter-sujets par «*normalisation spatiale*». La normalisation spatiale consiste à transformer les images de chaque sujet vers un cerveau de référence, appelé *atlas*, et fait partie de la chaîne de traitements habituels précédant toute analyse statistique. Tout procédé de normalisation spatiale dispose, d'une part, d'un atlas ou modèle, également appelé *template*, et d'autre part, d'une méthode de mise en correspondance vers ce *template*. L'atlas est un espace standard dans lequel il est possible de comparer des images cérébrales provenant de sujets différents : l'application d'une déformation 3D [Collins et al., 1994, Friston et al., 1995] propre à chaque sujet permet d'aligner les caractéristiques macroscopiques de l'individu avec celles de l'atlas, plaçant de la sorte les différentes images dans un référentiel commun lié à l'atlas. De cette façon, normaliser les images de chaque sujet revient à doter chaque cerveau d'un système de coordonnées en rapport avec le cerveau de référence, permettant ainsi la localisation au sein du cerveau, de même que la comparaison et la communication de résultats dans un espace de référence.

Le recalage des images par rapport au modèle peut se réaliser de diverses manières :

- certaines méthodes dites «géométriques» s'appuient sur le repérage de structures ou points particuliers dans l'image à normaliser et essaient de les superposer à leurs homologues dans l'image de référence [Davatzikos, 1996, Thompson et Toga, 1996].
- d'autres méthodes dites «iconiques», basées sur les intensités, essaient de déterminer la transformation qui minimise un critère de similarité statistique entre l'image à normaliser et l'image de référence [Woods et al., 1993, Collins et al., 1994, Friston et al., 1995].

A ce jour, les récentes techniques de normalisation cherchent à garantir que la transformation sont des *difféomorphismes*, et qu'elles peuvent ainsi être inversées [Ashburner, 2007]. On pourra trouver dans [Gholipour et al., 2007] une revue générale des techniques.

Dans le cadre volumique de l'analyse de données fonctionnelles, les voxels constituant les images disposent ainsi chacun, après normalisation, d'un triplet de coordonnées dans le référentiel attaché à l'atlas. Leur comparaison au sein du groupe est alors possible suivant certains critères statistiques (cf §1.3.3), voxel par voxel, par rapport à leur position dans l'espace commun.

1.3.1.2 Atlas standard utilisés en neuroimagerie : Talairach et MNI

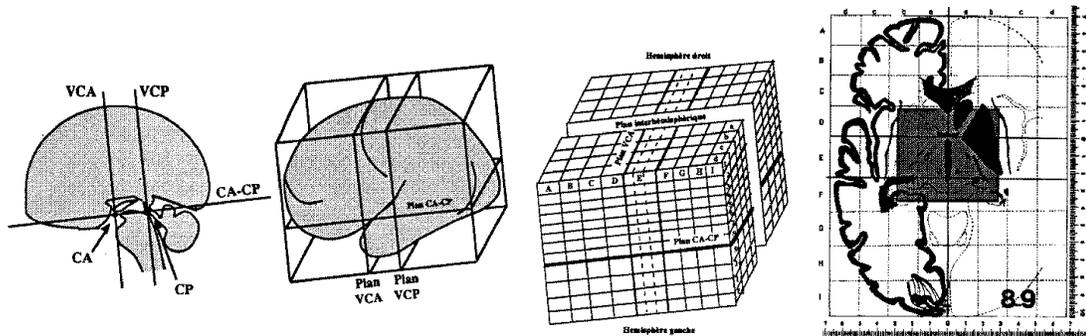


FIG. 1.8 – Atlas stéréotaxique de Talairach : disposition de l'origine et du repère, illustration de la boîte de référence et repérage de structures au travers du modèle prédéfini (extrait de [Joliot, 1992])

L'atlas stéréotaxique tridimensionnel mis au point par Talairach et Tournoux [Talairach et al., 1967, Talairach et Tournoux, 1988] a été le premier à s'être répandu dans la communauté de la neuroimagerie, bien qu'issu du monde de la neurochirurgie. Le système, assez simple, procède à un recalage affine par morceaux de la boîte englobante du cerveau d'un sujet par rapport à une boîte de référence. Cette boîte de référence a été déterminée à partir du cerveau d'un sujet unique, celui d'une femme, d'âge 60 ans. En prenant pour origine la commissure antérieure (CA) et comme axe y la ligne entre commissures antérieure et postérieure (CA-CP), on applique le repère de Talairach au cerveau d'un sujet particulier puis on définit une boîte englobante délimitée par chacune des régions frontale, temporale, pariétale et occipitale. Après normalisation, les cerveaux sont donc tous alignés au niveau de (CA-CP) et tiennent tous dans la même boîte-modèle. Le système est souvent qualifié de «proportionnel», dans la mesure où il vient disposer une «grille proportionnelle» de coordonnées sur chaque cerveau. D'une manière générale, l'atlas de Talairach possède une valeur historique en offrant aux utilisateurs un moyen de communiquer leurs résultats au travers d'un référentiel standard et a ainsi permis à ce jour nombre d'études multi-sujets en neurosciences. Il faut souligner que l'atlas permet aussi bien de repérer les régions corticales superficielles que les régions profondes, mais avec une précision naturellement variable.

Depuis, l'atlas mis au point par le *Montreal Neurological Institute* (MNI) s'est également répandu comme standard. Il se base quant à lui sur une grande série de

volumes IRM [Evans et al., 1993]. Par exemple, le premier atlas proposé par cette équipe, le MNI305, a été construit par moyennage d'une série de 305 cerveaux sains recalés par rapport à une image de référence, en prenant également la zone de CA pour origine. Il se distingue ainsi de l'atlas stéréotaxique de Talairach, d'une part par l'intégration d'informations de tout un groupe de sujets et donc sa meilleure représentativité de la population, et d'autre part par l'utilisation d'un recalage élastique conduisant à une correspondance plus aboutie entre les volumes.

L'atlas MNI305 a depuis fait place à un nouvel atlas MNI standard : le ICBM152 / MNI152. Ce dernier est le résultat d'une moyenne itérative de 152 volumes IRM recalés par rapport au MNI305 à l'aide de recalages affines. Il a depuis été adopté comme standard dans les logiciels d'analyse statistique tels que *SPM*.

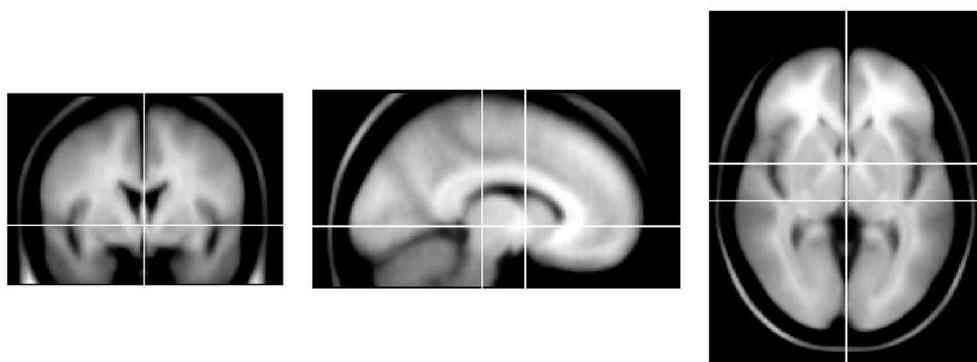


FIG. 1.9 – Trois vues en coupe de l'atlas MNI 305

On a vu depuis apparaître de nouvelles méthodes visant à améliorer la normalisation basée sur les intensités : conçues comme hybrides entre méthodes basées sur les intensités et méthodes géométriques, de plus en plus de méthodes proposent un recalage utilisant des marqueurs anatomiques tels que des sillons ou tissus pour conduire et améliorer le recalage basé sur l'intensité. Des méthodes provenant de logiciels tels que ANIMAL + sulci et ANIMAL + INSECT [Collins et Evans, 1999, Collins et al., 1998] incorporent des marqueurs extraits des images, ou encore un étiquetage des tissus basé sur un atlas probabiliste, pour améliorer le recalage basé sur l'intensité. A ce propos, la méthode proposée par [Cachier et al., 2001] introduit des caractéristiques géométriques liées à ces marqueurs anatomiques comme contraintes lors du recalage : les cerveaux sont alignés par rapport au fond et au sommet de leurs sillons principaux. En particulier, le procédé repose sur la minimisation d'une fonction d'énergie composée de deux termes, l'un mesurant l'erreur d'intensité, l'autre l'erreur géométrique, c'est-à-dire les différences de position et de forme entre les sillons. La variabilité

de la structure des sillons d'un sujet à un autre (cf §1.3.2) constitue évidemment un obstacle à cette méthode de normalisation; toutefois, la méthode souligne avec importance l'intérêt des structures anatomiques dans la mise en correspondance entre les différents sujets [Mangin et al., 1998a], de même que l'intérêt de la coopération entre deux critères distincts (intensité et structures).

1.3.1.3 Problèmes et limites de la normalisation spatiale

Le problème de ces deux atlas précités est qu'aucun n'est véritablement représentatif du cerveau humain dans sa complexité. L'atlas de Talairach est tiré du cerveau d'un seul sujet, avec ses caractères singuliers. Or, le système de coordonnées associé se base sur ces mêmes caractères, lesquels ne sont pas systématiquement observables chez d'autres sujets. De même, l'atlas du MNI, par l'effet de moyennage de l'ensemble des 305 sujets, présente une apparence floue rendant difficile l'appariement entre structures cérébrales d'un sujet à un autre.

Une bonne méthode de normalisation volumique devrait idéalement associer de manière unique un triplet de coordonnées à une zone anatomique précise. Or, il est montré que les coordonnées de Talairach ne permettent pas de localisation précise, car elles ne montrent pas de correspondances avec l'anatomie sous-jacente, ni avec les aires cytoarchitectoniques [Uylings et al., 2005]. Face à cela, certains estiment que l'atlas du MNI offre à l'heure actuelle un meilleur consensus [Devlin et Poldrack, 2007], nonobstant les difficultés de localisation par rapport à ses structures sulco-gyrales floues. En pratique, la mise en correspondance n'est jamais totale : on mesure systématiquement après normalisation une variabilité résiduelle de l'ordre du millimètre [Collins et al., 1998]. Les sillons de cerveaux normalisés montrent de même une localisation sensiblement variable dans l'espace de référence [Talairach et al., 1967, Mangin et al., 2004a] (Fig. 1.10) : de façon générale, les structures corticales sont rarement bien mises en correspondance.

Les techniques d'analyse fonctionnelle classiques se basent très généralement sur l'hypothèse que chaque voxel, situé à une position donnée dans l'espace 3D de référence, correspond à la même zone anatomique d'un sujet à l'autre, autorisant ainsi les comparaisons de groupe. Cependant, cette hypothèse est souvent mise en défaut. Par le procédé – habituellement mis en œuvre – de lissage spatial des volumes (cf §1.3), on fait ainsi le choix de sacrifier la résolution spatiale des images, de mélanger les structures cérébrales au niveau de leurs frontières respectives, dans le but d'améliorer la correspondance globale inter-sujets [Thirion et al., 2006a] et de permettre malgré tout l'analyse de groupe.

Le choix de l'atlas de référence est essentiel en analyse de groupe. En tant que

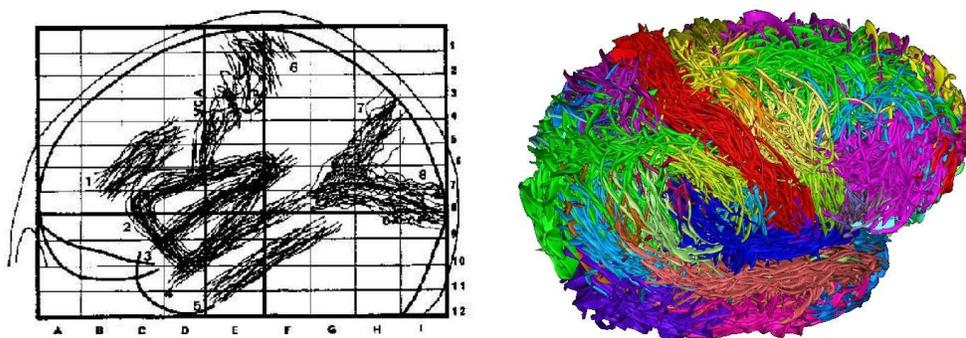


FIG. 1.10 – Variabilité des sillons dans l'espace de Talairach

modèle, il impose un cadre de vision spatiale et structurel des images cérébrales des différents sujets, d'où la nécessité d'être représentatif de la population. Intégrer un maximum de sujets peut aider mais comment moyenne-t-on la région d'un sillon avec la même région chez un autre sujet chez qui ce sillon n'existerait pas ? De manière analogue, est-il possible de mettre *parfaitement* en correspondance le cerveau d'un sujet avec un atlas [Thirion et al., 2006a] ? Le nombre important de techniques de normalisation existantes laisse croire d'une part que cette mise en correspondance parfaite n'existe pas et d'autre part que l'on ne sait pas à quoi ressemble le cerveau standard [Mangin et al., 1998b]. [Brett et al., 2002] souligne l'importance du référentiel et la nécessité de repérer les activations cérébrales par rapport à des amers stables. Les déformations rigides et affines ne sont pas suffisantes et laissent encore trop de variabilité, et les déformations continues visant à gommer toutes les différences entre les sujets conduisent à un paradoxe : on efface certaines caractéristiques individuelles alors que celles-ci sont des descripteurs importants et sont peut-être au centre de la question étudiée. Certaines techniques [Ashburner, 2007] intègrent des termes de régularisation de la transformation afin d'éviter toute dérive et d'empêcher la normalisation de devenir un «morphing». Ce genre de constatations tend finalement à mettre en question la qualité de cette mise en correspondance iconique du point de vue des neurosciences [Mangin, 2005] et il est donc pertinent d'envisager une méthode d'analyse qui s'exempte de cette normalisation spatiale [Coulon, 1998].

1.3.2 Variabilités du cerveau humain

La compréhension du fonctionnement du cerveau humain repose en partie sur la compréhension des variabilités qui lui sont attachées. Ces variabilités posent problème lorsqu'il s'agit d'étudier différents sujets : comment comparer

des données cérébrales provenant de deux cerveaux distincts lorsque ces deux cerveaux présentent des caractères propres qu'on a peine à identifier comme repères ? Les causes de ces variabilités ne sont pour l'instant pas élucidées, ni leurs effets dans leur intégralité. Celles-ci peuvent se décliner selon différents types mais demeurent probablement toutes liées les unes aux autres. On n'évoquera pas ici le cas des variabilités intra-individuelles, qui fait référence par exemple aux différences de tous ordres observables entre les deux hémisphères d'un même sujet (au sens anatomique, fonctionnel) [Toga et Thompson, 2003], aux variations dans les réponses comportementales d'un sujet soumis plusieurs fois à une même expérience [Salthouse, 2007], à l'évolution des performances d'un sujet atteint d'une maladie [MacDonald et al., 2006], etc... Les variabilités entre individus, au centre des analyses de groupe, peuvent se manifester de différentes façons, et, par exemple dans le cas d'études cliniques, il devient parfois délicat de définir une limite précise entre un trait «normal» et un trait «anormal» voire pathologique.

1.3.2.1 Variabilité morphologique

Le cerveau humain est un organe variable, évoluant au cours du temps et différent d'un sujet à un autre. Une des premières remarques suscitées par l'observation de cerveaux de différents sujets est probablement la variabilité anatomique cérébrale. La morphologie générale est le premier élément caractéristique visuel les différenciant, tandis que les analyses quantitatives montrent de sensibles variations de la taille et forme des différents lobes cérébraux au travers de cohortes de sujets [Uylings et al., 2005]. Ces variations sont telles qu'il est en réalité impossible de trouver deux cerveaux totalement identiques, y compris chez de vrais jumeaux [Thompson et al., 2001]. Aussi, ne sont pas rares les travaux recherchant d'éventuelles corrélations entre ces variations et divers facteurs externes comme le sexe [Gur et al., 1991] ou la population d'origine [Zilles et al., 2001] : en mettant en évidence des sous-groupes d'individus au sein desquels certaines variances tendent à disparaître, on améliore ainsi la significativité de l'analyse dans ces sous-groupes homogènes, en circonscrivant un peu plus à chaque fois la variabilité inter-individuelle.

1.3.2.2 Variabilité anatomique et anatomie sulcale

En second lieu, la variabilité se constate notamment par l'observation des sillons cérébraux. En effet, les reliefs corticaux sont les caractères les plus remarquables de l'anatomie externe du cerveau, et il n'existe *a priori* pas d'autres éléments macroscopiques permettant la comparaison des différentes anatomies. Leur organisation générale est connue et relativement stable d'un individu à un autre, et ceux-ci font ainsi depuis longtemps l'objet de travaux de nomenclature, de détection, de

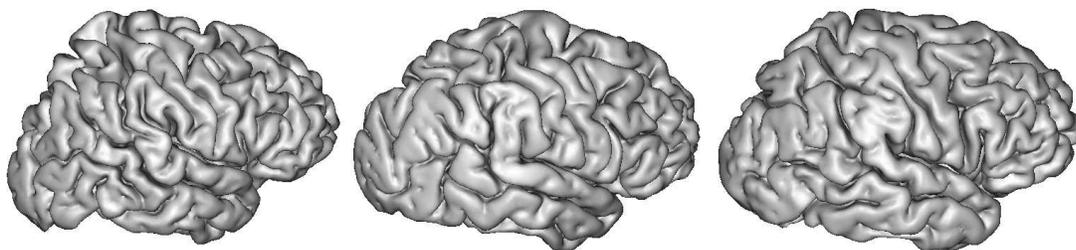


FIG. 1.11 – Illustration de la variabilité cérébrale : la simple observation des cerveaux (hémisphères droits) de trois sujets distincts permet d'en apprécier les différences morphologiques

classification [Broca, 1878, Cunningham et Horsley, 1892, Ono et al., 1990, Vaillant et Davatzikos, 1997, Régis et al., 1995, Zilles et al., 1997, Le Goualher et al., 1999, Rivière et al., 2002, Toro et Burnod, 2003, Mangin et al., 2004b]. Pourtant, leur étude à un niveau de détails à peine plus élevé met en évidence des variations nettes entre sujets. Ces variations sont si importantes qu'elles peuvent conduire à des divergences d'interprétations et des différences entre nomenclatures. Elles se déclinent selon les types suivants :

- *existence* : certains plissements cérébraux apparaissent chez certains sujets et n'existent pas chez d'autres.
- *subdivision* : certains sillons se retrouvent découpés en sous-parties au lieu d'une seule entité. Le cas le plus emblématique est celui du sillon central qui, dans 1 % des hémisphères, est séparé en deux morceaux [Giacomini, 1882, Waterson, 1907].
- *longueur, profondeur* : les travaux de morphométrie sur les sillons mettent en évidence leurs dimensions variables [Manceaux-Demiau et al., 1998, Duchesnay et al., 2007].
- *orientation* : certains sillons présentent une orientation anatomique stable [Régis, 1994], tandis que d'autres changent d'orientation selon les sujets.

Les sillons peuvent alors être classés selon ces caractéristiques en trois familles, échelonnés par leur niveau de variabilité [Welker, 1989] : les sillons *primaires* (les plus facilement reconnaissables et les plus stables), les sillons *secondaires* et les sillons *tertiaires* (d'une grande variabilité inter-individuelle).

L'atlas par [Ono et al., 1990] met en lumière l'ampleur de la variabilité anatomique cérébrale. La nomenclature sulcale proposée couvre la vaste majorité des sillons du cerveau et, pour chacun, un éventail de variations standard observables. Même si l'atlas ne correspond qu'à l'interprétation d'un spécialiste d'un vaste ensemble d'observations (en conflit possible avec d'autres), la compréhension de la variabilité des sillons corticaux progresse ainsi à la fois par la recherche exhaus-

tive des différentes combinaisons réalisables, et par la mise-au-point d'un modèle générique de définition des structures sulcales [Régis, 1994].

1.3.2.3 Valeur fonctionnelle des structures sulcales

L'anatomie sulcale revêt une importance d'autant plus essentielle par la valeur fonctionnelle qui lui est attribuée. Concrètement, certains travaux attribuent aux sillons une valeur limitante d'un point de vue fonctionnel [Régis, 1994, Fischl et al., 2007]. Tout d'abord, les plus grands sillons, les sillons *primaires* du paragraphe précédent, délimitent chez le sujet sain les différents lobes externes du cortex : frontal, pariétal, temporal et occipital. Les sillons *secondaires*, de variabilité intermédiaire, subdivisent les lobes en zones plus précises, aux contours suivant généralement ceux des circonvolutions du cerveau : ces zones sont appelées *gyri*. Les *gyri* sont donc des parcelles corticales délimitées par des sillons, comparables à des «briques» de la surface corticale [Cachia, 2003]. Certaines parcelles sont variables d'un sujet à un autre et leur nomenclature diffère selon les travaux, pourtant le gyrus se caractérise par une certaine homogénéité anatomo-fonctionnelle. Effectivement, pour toute une collection d'exercices cognitifs, l'activité fonctionnelle reste souvent localisée à un gyrus voire à un sillon⁵ [Toro et Burnod, 2003].

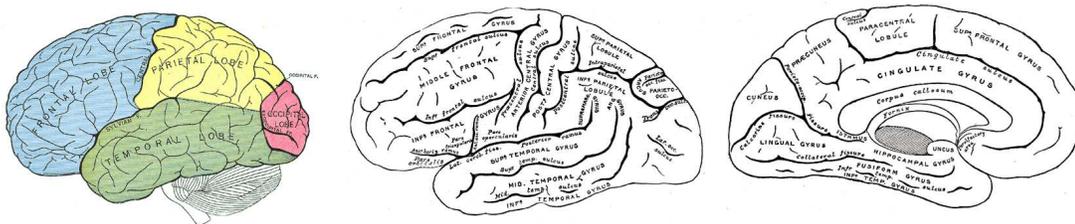


FIG. 1.12 – Modèles de description de l'anatomie corticale en lobes et gyri (extrait de [Gray, 1918])

Certains gyri admettent pour frontières des sillons très stables d'un sujet à un autre. Ces gyri peuvent être associés à des fonctions cognitives ou motrices précises. Le sillon central est le cas le plus illustratif : à la frontière entre le gyrus précentral et le gyrus postcentral, celui-ci sépare l'aire motrice de l'aire sensorielle. De même, de part et d'autre du sillon existe un gradient fonctionnel décrivant les fonctions, d'une part motrices et d'autre part sensorielles, du corps humain. En effet, il est possible de repérer l'ensemble des parties du corps le long du sillon, avec une correspondance topologique, *i.e.* les parties du corps proches étant associées à des régions voisines le long du sillon : l'*Homunculus* de

⁵et pas seulement à une aire de Brodmann.

Penfield [Penfield et Rasmussen, 1950] donne ainsi une représentation connue et stable des parties du corps en regard de leur zone associée le long du sillon central.

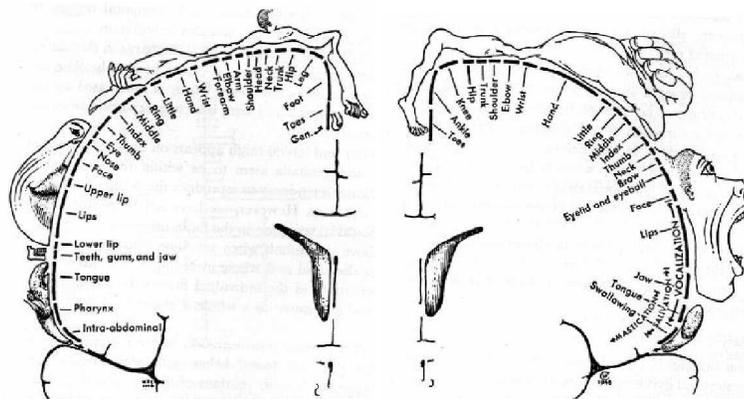


FIG. 1.13 – Représentation de l'*Homonculus* de Penfield

L'intérêt de ces corrélations anatomo-fonctionnelles réside dans la contribution à établir une cartographie des fonctions cérébrales. Les fonctions sensorimotrices présentent par exemple des régions corticales associées précises et reproductibles chez le sujet sain et permettent ainsi d'établir des cartes de la somatotopie [Lotze et al., 2000]. En revanche, d'autres fonctions sont localisées de manière plus diffuse ou font intervenir des réseaux de régions; tout comme certains gyri sont délimités par des sillons moins reproductibles [Fischl et al., 2004], ou même présentant des interruptions. Ainsi, même si certains grands sillons sont considérés comme de bons indices de la localisation de transitions fonctionnelles [Welker, 1989, Mangin et al., 1998a], comme le cas cité du sillon central, cela n'est pas le cas de l'ensemble des sillons cérébraux. En étudiant la cytoarchitecture corticale, autrement dit les délimitations des zones sur la base du type et de la disposition des neurones présents, les parcelles résultantes, nommées *aires cytoarchitectoniques* ou *aires de Brodmann* [Brodmann, 1909], se superposent parfois à des régions fonctionnelles (par exemple les aires V1 et V2 du cortex visuel correspondant aux aires 17 et 18 de Brodmann) ou anatomiques (par exemple l'aire 44 correspondant à la *pars opercularis* du gyrus frontal inférieur gauche). Mais des travaux ont montré que certaines aires étaient susceptibles de «glisser» par rapport à certains fonds de sillons [Zilles et al., 1988] et qu'à ce titre, les fonds de sillons n'étaient pas des indicateurs fiables de délimitation.

A ce titre, la variabilité des structures sulcales fait obstacle à la cartographie des fonctions cérébrales et rend délicate l'établissement d'une définition générique du gyrus. Se repérer par rapport à l'anatomie sulco-gyrale nécessite donc certaines

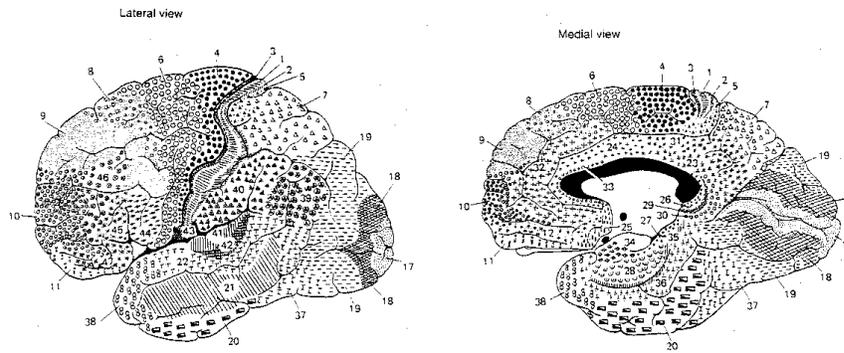


FIG. 1.14 – Parcellisation du cerveau en aires cytoarchitectoniques d'après Brodmann

précautions quant aux sillons pris comme repères.

1.3.2.4 Variabilité fonctionnelle

La mise en correspondance inter-sujets d'images fonctionnelles, ainsi que par extension la compréhension du cerveau humain, se base sur la recherche de points communs, de repères stables au travers de populations données. La variabilité fonctionnelle est notamment à l'origine de différences observables sur des images de l'activité cérébrale, provenant de sujets sains distincts ayant été soumis à un protocole identique. Celle-ci possède un certain nombre de facteurs, parmi lesquels on trouve :

- l'instrumentation : les scanners, comme tout système d'acquisition, ont leurs réponses caractéristiques et leurs propres modes de formation d'images. En fonction de celles-ci peuvent apparaître des variations en sortie du système [Casey et al., 1998].
- les pré-traitements : suite à l'acquisition, la chaîne de traitements appliqués aux images fonctionnelles avant analyse est susceptible de leur introduire des modifications incontrôlées par l'utilisateur. Ces modifications étant fonction des traitements choisis, des images identiques en entrée peuvent ainsi montrer des différences en sortie des pré-traitements, ou traitements post-acquisition [Miki et al., 2000].
- les facteurs physiologiques : dans le scanner, les sujets se comportent différemment les uns des autres. Des facteurs comme le stress, la fatigue ont une influence sensible sur les réponses du sujet au protocole expérimental et plus directement sur ses fonctions motrices, sensorielles ou cognitives.
- les facteurs cognitifs : lors de la réalisation de tâches cognitives complexes, telles qu'un calcul mental [Rueckert et al., 1996, Menon et al., 2000, Lemer et al., 2003], les stratégies employées par le cerveau peuvent varier d'un sujet à un autre. Les réponses comportementales des sujets peuvent ensuite être

identiques mais par divers chemins cognitifs, sources de différences des signaux enregistrés par le scanner.

– la réponse hémodynamique : la définition du modèle d'expérience, évoqué au paragraphe 1.2, repose classiquement sur le postulat d'invariance de la réponse hémodynamique à une activation neuronale en tout point du cerveau. Pourtant, ce postulat est discutable, tant au niveau de l'individu seul [Ciuciu et al., 2003, Ciuciu, 2008, Glover, 1999], qu'au niveau d'une population, d'un sujet à un autre [Aguirre et al., 1998].

Ces facteurs sont ainsi à l'origine de variations dans les images fonctionnelles, à quatre niveaux remarquables :

- occurrence / absence : certaines activations peuvent apparaître chez certains sujets et être absentes chez d'autres.
- intensité et étendue spatiale : selon la manière dont les sujets répondent à la tâche imposée, l'intensité d'une activation donnée peut varier au travers du groupe, de même que son étendue spatiale [Casey et al., 1998, Wei et al., 2004].
- localisation : les régions activées au cours de la tâche chez les différents sujets du groupe peuvent montrer une certaine instabilité spatiale. L'étape de lissage évoquée au paragraphe 1.1.5 a pour but, entre autres, de gommer les effets de cette instabilité.

1.3.2.5 Lien entre les différentes variabilités

De façon quasi-systématique, les études menées en IRMf ont pour but de mettre en lumière des *corrélations* entre l'anatomie cérébrale et son activité en réponse à une tâche donnée, afin d'associer à chaque fonction cérébrale une ou plusieurs régions anatomiques. De même, on s'intéresse de plus en plus à l'établissement de modèles de *réseaux fonctionnels* [Tucholka et al., 2008b]. Or, l'instabilité des marqueurs anatomiques disponibles peut être à la source-même d'une partie de la variabilité fonctionnelle observable dans les images. D'autre part, les divers effets cités au paragraphe 1.3.2.4 sont notamment amplifiés par le biais du seuillage des cartes statistiques t individuelles évoqué au paragraphe 1.2. De cette façon, une variation de l'intensité moyenne d'une activation est susceptible de faire passer la zone, partiellement ou totalement, en dessous du seuil statistique chez un sujet : la zone en question, initialement peut-être autant activée que dans le reste du groupe, peut alors voir sa taille réduire ou même disparaître de la carte d'activation individuelle.

A ce stade des connaissances sur le cerveau humain, les variabilités constituent davantage des obstacles, des contraintes dont on souhaite se défaire, plutôt que des éléments descripteurs de l'individu, permettant au contraire de mieux com-

prendre le fonctionnement de l'organe. Il est par conséquent crucial de prendre leurs effets en considération lors d'analyses de groupe. De nos jours, on trouve de plus en plus de travaux traitant de l'inhomogénéité relative des données de groupe avant même toute analyse [Mériaux, 2007], permettant la détection d'éléments atypiques par calculs de distances entre jeux de données [Kherif et al., 2003], de plusieurs modes existants au sein de la population [Blezek et Miller, 2006] ou s'intéressant *a posteriori* au contrôle de cette variabilité [Seghier et al., 2007, Seghier et al., 2008, Seghier et Price, 2009]. Les discussions autour des problèmes de variabilité [Brett et al., 2002, Devlin et Poldrack, 2007] insistent sur la pertinence de repérer les activations, non pas par des coordonnées, mais plutôt par rapport à des structures anatomiques voisines. Cette observation est précisément au coeur des méthodes «*structurelles*» [Mangin et al., 1998a, Mangin et al., 2004c, Mangin, 2005, Kötter et Wanke, 2005, Stephan et al., 2000].

1.3.3 Les analyses multi-sujets

Dans une analyse impliquant un groupe de sujets, la question posée est généralement la suivante : quelles sont les régions ayant été activées de manière significative dans une population en réponse à un contraste particulier de conditions expérimentales ? Les résultats sont alors habituellement produits sous forme d'une carte d'activation de groupe.

En effet, les mesures au niveau d'une même région sont variables au sein des sujets et l'analyse multi-sujets classique consiste à détecter un éventuel effet moyen significatif au travers du groupe. Etant donné que les données de chaque sujet sont, dans l'approche classique, préalablement normalisées vers un modèle de référence, on fait l'hypothèse qu'un voxel donné correspond à la même zone anatomique au travers de tout le groupe. Cette hypothèse n'est à la base pas vérifiée, ainsi l'étape de lissage spatial a pour but à la fois d'augmenter le rapport signal sur bruit des images et d'augmenter la correspondance globale existant entre les sujets. On est donc en présence de deux sources d'incertitude : l'une relative à chaque sujet, l'autre relative à la mise à correspondance entre sujets. Selon le type d'inférence souhaitée, le modèle statistique utilisé pour décrire les effets à détecter varie : on parle d'effets fixes ou aléatoires.

1.3.3.1 Modèle à effets fixes

Le modèle à effets fixes considère que les sujets de l'analyse constituent une population exhaustive et que l'on s'intéresse à l'existence d'un effet au sein de cette population, ni plus ni moins. Dans ce cadre, le sujet est considéré comme un effet fixe et on ne tient pas compte de la variance inter-individuelle. L'hypothèse nulle \mathcal{H}_0 se formule alors : «*tous les sujets du groupe sont inactifs*».

En pratique, on considère que les différents sujets correspondent à un sujet

unique ayant été soumis plusieurs fois à l'expérience. En concaténant donc les données de l'ensemble des sujets, on retrouve le modèle linéaire général avec de nouveaux paramètres à estimer. L'équation, apparentée à l'équation (1.5), s'écrit :

$$[Y] = [X]\beta + E \quad (1.13)$$

Ainsi, s'il existe un effet chez un ou plusieurs sujets, la statistique de groupe sera influencée. Au final, les résultats de l'analyse restent associés au groupe de sujets et rien ne garantit la validité des résultats pour tout autre groupe échantillonné.

1.3.3.2 Modèle à effets aléatoires

Le modèle à effets aléatoires [Laird et Ware, 1982] considère que les sujets de l'analyse constituent un échantillonnage d'une population plus grande contenant une infinité de sujets. Il explique que les effets observés chez les différents sujets sont dus à la fois au hasard mais aussi à des variations réelles entre les sujets. Le sujet est vu comme un effet aléatoire et on tient compte de l'existence d'une variance inter-individuelle. Mais dans ce cas l'hypothèse nulle \mathcal{H}_0 ne concerne plus le seul groupe mais toute la population dont le groupe est supposé avoir été extrait, et se formule : «*l'effet moyen est nul*». Les analyses à effets aléatoires (*Random Effect*) permettent donc des inférences à l'échelle de toute la population, au contraire des analyses à effets fixes. Ainsi, les voxels ressortant de cette deuxième étape suggèrent qu'un effet moyen a été observé à l'échelle du groupe, ce qui illustre la robustesse du modèle aux observations atypiques. De plus, étant donné que \mathcal{H}_0 dépasse le cadre du seul groupe impliqué, il est possible de généraliser les résultats obtenus à tout autre groupe de sujets tiré au sort.

Les études en IRMf se fixent généralement l'objectif de tirer des conclusions à l'échelle de toute une population. Cependant, certains obstacles sont à considérer [Pettersson et al., 1999]. D'une part, les analyses de type *Random Effect* sont moins sensibles que les analyses de type *Fixed Effect* et nécessitent davantage de sujets dans le groupe. D'autre part, les modèles à effets aléatoires reposent sur l'hypothèse de normalité des échantillons, ce qui est difficile à vérifier avec les faibles nombres de sujets impliqués dans les études classiques.

Enfin, les sujets impliqués dans ces études constituent rarement un échantillonnage correct de cette même population. Or, lorsqu'il est difficile de juger la nature représentative d'un groupe par rapport à la population dont il est issu, la validité des modèles à base d'effets aléatoires devient discutable. Ainsi, le manque à ce niveau est un argument en faveur des modèles à effets fixes [Pettersson et al., 1999]. En contre-partie, dans le cadre de l'analyse de groupe, les analyses à effets aléatoires sont plus appropriées car contrairement aux modèles à effets fixes, elles tiennent justement compte de la variabilité inter-individuelle, point crucial lorsqu'il s'agit de comparer différents sujets.

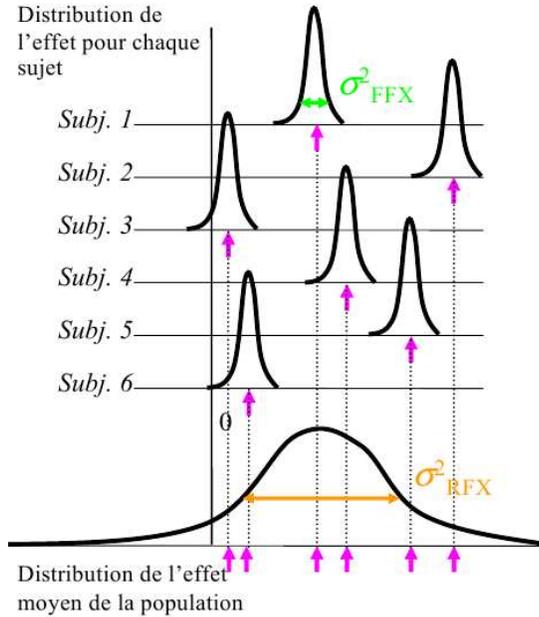


FIG. 1.15 – Schéma illustrant la différence entre modèles à effets fixes et à effets aléatoires : pour le modèle à effets fixes, l'effet moyen des 6 sujets est significativement positif, mais pour le modèle à effets aléatoires, l'effet moyen de la population dont ils sont issus n'est pas très significatif (schéma inspiré de Nichols)

1.3.3.3 Modèle hiérarchique à deux niveaux

Le modèle hiérarchique à deux niveaux est un modèle mixte permettant de prendre en compte deux sources distinctes de variance, *i.e.* variance intra-sujet (d'un volume à l'autre, due à l'acquisition, à des motifs physiologiques, cognitifs...) et variance inter-sujet (d'un sujet à l'autre, due aux différentes variabilités (cf §1.3.2)). Les deux niveaux du modèle peuvent ainsi s'écrire sous la forme des équations suivantes :

$$\begin{cases} X_i = G_i\beta_i + e_i & 1^{er} \text{ niveau (individuel)} \\ \beta_i = V_i\beta_g + \nu_i & 2^{ème} \text{ niveau (de groupe)} \end{cases} \quad (1.14)$$

En pratique, l'analyse a donc lieu en deux étapes. Une première étape consiste à construire des cartes statistiques individuelles de β_i pour un contraste donné : ce niveau correspond au modèle linéaire général introduit au paragraphe 1.2.3.1. La deuxième étape teste la moyenne et la variance de chaque voxel au travers du groupe de sujets en réalisant un test statistique t à un échantillon à partir des cartes de paramètres β_i ainsi qu'une matrice estimée de variance V . Le premier niveau modélise ainsi la variance intra-sujet, le se-

cond niveau la variance inter-sujets. Toutefois, on souligne que l'analyse de second niveau ne se base sur aucune autre information que les paramètres β_i estimés au premier niveau : en particulier, c'est la nécessité de prendre en compte l'incertitude de l'analyse de premier niveau qui a motivé certains travaux [Mériaux, 2007, Mériaux et al., 2006, Roche et al., 2007, Keller et Roche, 2008] à mettre au point directement des modèles à effets mixtes ainsi que des statistiques de décisions appropriées.

1.3.4 Conclusion

De manière générale, les résultats d'une analyse de groupe par les méthodes évoquées dans ce paragraphe sont présentées sous forme d'une carte d'activation de groupe seuillée, décrivant, pour chaque voxel, si celui-ci montre un effet moyen significatif à travers le groupe. Il se trouve par conséquent que l'accès à l'information individuelle est perdue dans la carte de groupe, et que les activations sujettes à variabilités dans l'espace et en intensité sont susceptibles de faire passer certains voxels sous le seuil de détection, diminuant de ce fait la sensibilité de l'analyse. Il s'agit pourtant de l'approche la plus répandue dans la communauté. Une méthode idéale devrait conserver l'information liée à chaque sujet, en plus du résultat de groupe qui ne donne qu'un résumé statistique incomplet. Les méthodes structurelles cherchent précisément à combler ces lacunes.

1.4 L'approche structurelle en imagerie cérébrale

L'imagerie par résonance magnétique et par extension l'IRMf ont connu un essor conduisant à la production de quantités importantes de données. Ces données brutes en anatomie comme en fonctionnel sont générées sous forme de voxels (cf §1.3). Cependant, les voxels ne sont que l'espace d'acquisition, et n'ont pas de valeur anatomique intrinsèque si ce n'est la valeur de localisation que leur confère le processus de normalisation spatiale.

On a vu que les analyses classiques recouraient usuellement à la normalisation spatiale (cf §1.3.1) pour créer une correspondance entre voxels de sujets différents, ainsi pouvoir procéder à des analyses de groupe (cf §1.3.3) et produire des cartes d'activation de groupe. Cette normalisation ne permettant pas de résoudre le problème de la mise en correspondance, une étape de lissage est généralement sollicitée pour augmenter le recouvrement entre zones anatomiques homologues bien que l'échelle du voxel ne soit pas appropriée pour discuter de la notion de variabilité.

Au lieu de comparer des voxels, on peut alors choisir de comparer des objets (cf §1.2.5), extraits des images fonctionnelles, au travers d'un groupe de sujets. A ce titre, l'esprit des méthodes structurelles en analyse fonctionnelle consiste à don-

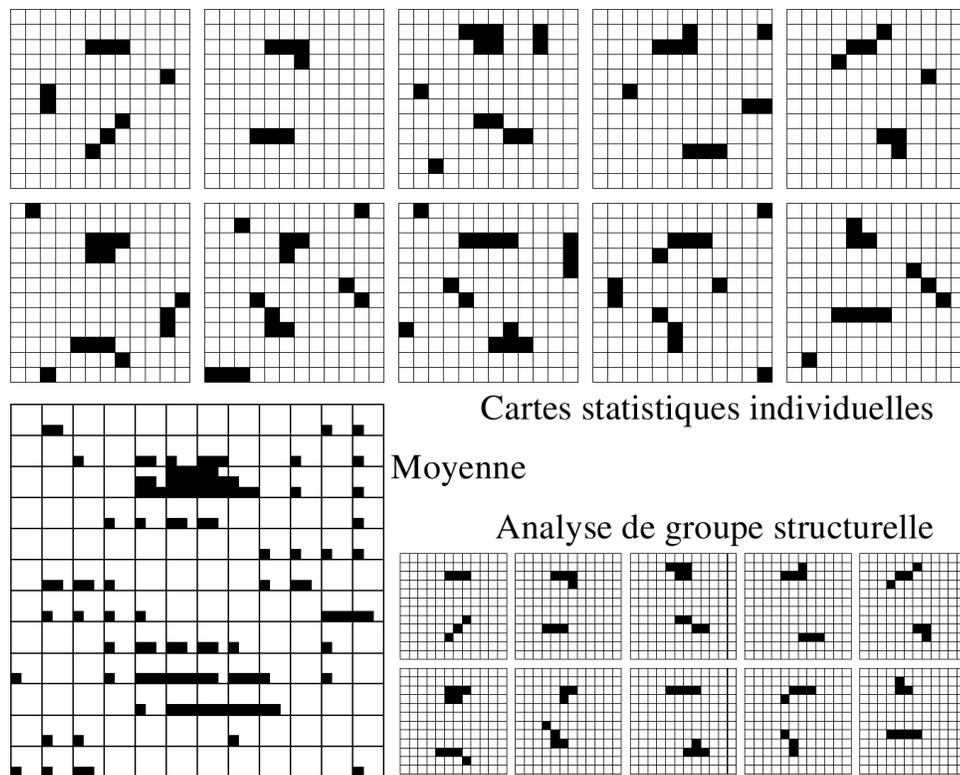


FIG. 1.16 – Comparaison caricaturale entre analyse fonctionnelle structurelle et analyse classique et illustration des problèmes induits par l'utilisation de la grille de voxels : les dix images en haut représentent des cartes statistiques seuillées obtenues pour dix sujets différents. Chaque carte présente deux objets d'intérêt et plusieurs pixels de bruit. La position de l'objet du haut est relativement stable, comparée à celle de l'objet du bas plus variable – (*en bas à gauche*) La carte représente la moyenne des dix cartes individuelles (la zone noire pour chaque pixel est relié au nombre de pixels noirs à la même place au sein du groupe de sujets). On constate qu'on distingue difficilement l'objet du bas, par cette utilisation d'un simple seuil et d'une comparaison pixel à pixel. Soulignons que dans une étude réelle, le moyennage a lieu avant le seuillage des cartes, contrairement à l'exemple illustré ici. Par ailleurs, en pratique, le lissage spatial des données, l'augmentation du nombre de sujets ou encore une analyse basée sur les objets plutôt que sur les pixels sont diverses approches pour la résolution de ce problème – (*en bas à droite*) Les images présentent le résultat d'une analyse de groupe idéale, structurelle, montrant les deux objets d'intérêt dans chaque carte individuelle (extrait de [Mangin et al., 2004a]).

ner une représentation structurelle des données fonctionnelles, pour chaque sujet, pour ensuite procéder à une mise en correspondance, entre sujets, des structures

extraites. Les résultats produits par ces méthodes se démarquent ainsi clairement des cartes d'activations classiques puisqu'ils aspirent à conserver l'accès à l'information individuelle, tout en bénéficiant de meilleures performances.

1.4.1 Comprendre l'architecture du cerveau

Sur le chemin de la compréhension du fonctionnement cérébral, l'histoire des neurosciences a vu naître différents courants de pensées au sujet de son organisation, misant sur une vision du cerveau tantôt holistique, tantôt modulaire, tantôt intégrative, ou encore tantôt ségrégative. On sait maintenant que la vérité se trouve quelque part entre ces deux extrêmes, à en juger les modèles actuels à base de modules cognitifs en interaction, souvent associés à des régions anatomiques précises [Van Essen et al., 1992]. On remarque d'ailleurs que les discours des experts neuroanatomistes se réfèrent généralement aux entités comme les gyri, parcelles délimitées par des sillons caractéristiques, tandis que les neuropsychologues évoquent les aires de Broca et de Wernicke, ou encore le faisceau arqué qui les relie [Mangin, 2005]. Également, les nombreuses études de diffusion anatomique ou de connectivité fonctionnelle permettent à présent de mettre en évidence les relations existant entre des régions géographiquement séparées du cerveau, par détection de fibres nerveuses par tractographie [Descoteaux et Deriche, 2008, Fillard, 2008, El Kouby et al., 2005, Roca et Riviere, 2009] ou bien de profils fonctionnels similaires [Friston et al., 1995].

Par conséquent, une bonne description du cerveau a de fortes chances de reposer sur un modèle hiérarchique et relationnel de celui-ci, qui puisse représenter son architecture à différentes échelles, du neurone aux aires cytoarchitectoniques jusqu'aux hémisphères, chaque niveau d'échelle étant caractérisé par des entités ainsi que des relations entre ces entités. Ce type de modèle est ainsi capable d'intégrer de nombreuses données, comme les connaissances d'un expert neuroanatomiste, de neuropsychologues, de physiologie, de génétique, de connectivité [Mangin et al., 2004c, Felleman et Van Essen, 1991, Chicurel, 2000, Kötter, 2001, Van Essen et al., 1992, Stephan et al., 2000]. De même, dans le cadre de l'analyse d'un groupe de sujets, ce type de modèle dispose de la souplesse nécessaire pour traiter les variabilités de tous ordres observables dans les images entre les sujets. L'architecture du cerveau n'en demeure pas moins très complexe et déroutante lorsqu'on compare différents cerveaux ; pour autant, les structures stables reconnues de manière avérée ou théorique [Régis et al., 1995] forment des amers sur lesquels un tel modèle peut se baser. Ce genre de considérations sont à la base de l'approche structurelle de l'analyse de données cérébrales, développée par un certain nombre de travaux [Mangin et al., 1995, Rivière et al., 2002, Coulon et al., 2000, Thirion et al., 2006a], dans l'optique d'appréhender de concert l'architecture et le fonctionnement complexes du cerveau.

1.4.2 Une approche à base d'objets

Les méthodes classiques traitent les données au niveau de leurs voxels, aussi bien pour l'analyse statistique individuelle, que pour l'analyse de groupe. Les voxels n'ont aucun sens anatomique ni fonctionnel et les coordonnées du système de Talairach, utilisées après normalisation spatiale, ne correspondent pas fidèlement à de vraies régions cérébrales. D'après ces méthodes, on prétend améliorer le recouvrement inter-sujets entre régions homologues en appliquant usuellement un lissage spatial aux données mais en réalité on obtient également un mélange des structures adjacentes chez chaque sujet. De même, les cartes d'activation de groupe n'offrent d'informations que sous forme de voxels dépassant un certain seuil chez l'ensemble des sujets : l'information individuelle disparaît donc derrière le résultat de groupe.

Or, il existe un intérêt certain à analyser les données à une échelle supérieure à celle du voxel : par le biais d'objets préalablement extraits des images et des relations existant entre ceux-ci, l'approche structurelle travaille sur des représentations à base de graphes, plus complètes, plus intuitives et plus proches de l'objet d'étude [Mangin, 2005], plus significatives du point de vue neuroscientifique, tout en conduisant à de meilleurs résultats en termes de sensibilité. De plus, les objets portent des caractéristiques liées à leur forme, leur topologie, leur position et organisation relative, lesquelles peuvent également être décrites par le modèle d'analyse. Enfin, dans le cadre de la mise en correspondance de ces objets d'un sujet à un autre, l'approche permet non seulement de s'affranchir d'une partie de la variabilité inter-individuelle et d'ainsi obtenir des appariements d'objets entre sujets plus robustes qu'avec des voxels [Thirion et al., 2007b], mais encore elle conserve l'accès aux résultats individuels : de cette manière, les résultats de groupe donnent une description plus complète des données, idéalement sans seuillage, lissage ou normalisation spatiale. Cette approche s'applique aussi bien à des études anatomiques [Rivière et al., 2002, Perrot et al., 2008, Cachia et al., 2003] que fonctionnelles [Operto et al., 2008b, Coulon et al., 2000, Thirion et al., 2006a].

1.4.3 Représentation structurelle des images fonctionnelles

Dans les images anatomiques, les structures telles que des sillons, des fibres ou des gyri, peuvent aisément être représentées par des objets à géométrie réaliste obtenus par diverses méthodes de segmentation. En revanche, dans les images fonctionnelles, la notion d'objets dans les images est naturellement moins évidente. Tout un ensemble de travaux défendent les analyses de données fonctionnelles à partir de parcelles (cf §1.2.5) : dans ce cadre, la description basée sur des parcelles donne lieu à une meilleure localisation, un meilleur pouvoir statistique, et une meilleure mise en correspondance entre différents sujets. La majorité d'entre eux

TAB. 1.1 – Tableau de comparaison entre l'approche à base de coordonnées et celle dite «structurelle» : les approches se distinguent autour de deux points majeurs *i.e.* l'élément de base considéré et la mise en correspondance entre ces éléments (extrait de [Cachia et al., 2003])

	Coordonnée	Structure
Echelle	Point (voxel/nœud)	Structure anatomique
Objet d'étude	Densité spatiale d'un tissu Microstructure	Forme, topologie, position Organisation relative des objets
Comparaison inter-individus	Points à points	Structure à structure
Avantages	Caractérisation locale Facile à mettre en œuvre	Pas de normalisation spatiale Descripteurs dédiés Analyse individuelle
Inconvénients	Nombreuses comparaisons multiples Dépend de la normalisation spatiale	Définition précise et reproductible des structures

sont dédiés à la détection d'activations chez l'individu. D'autres travaux focalisent sur la recherche d'objets reproductibles entre individus d'un groupe.

Tous ces travaux partagent un point commun : l'extraction préalable de structures unitaires dans les images sur lesquelles l'analyse est mise en œuvre. Quelles structures extrait-on des images fonctionnelles? D'une part, [Thyreau et al., 2006] met en œuvre une parcellation multi-sujets des données fonctionnelles dans un cadre probabiliste Bayésien. La méthode regroupe les profils fonctionnels similaires dans une même parcelle en définissant un nombre total K de parcelles fixé *a priori* dans tout le volume. D'autre part, dans [Tucholka et al., 2008a], un nombre optimal de parcelles est évalué sur la surface corticale de manière à maximiser l'homogénéité des parcelles ainsi que la correspondance des parcelles entre sujets. Les parcelles forment de la sorte un pavage complet du volume cérébral d'intérêt. D'une manière générale, les analyses gagnent alors en sensibilité en se basant sur une échelle supérieure aux voxels, comme celle des *clusters* ou des parcelles [Thirion et al., 2007a]. A partir de là, des modèles d'analyse hybrides entre modèles à effets aléatoires mais à base de parcelles sont développés (*Parcel-RFX*) [Thirion et al., 2006a] dans le but d'offrir une meilleure robustesse aux problèmes de variabilité inter-individuelle ainsi qu'une réduction du problème de comparaisons multiples par une réduction du nombre de tests total et donc une augmentation de la sensibilité.

Dans [Thirion et al., 2005], les images fonctionnelles sont analysées à la recherche de maxima locaux : les activations présentes dans les données sont en effet

susceptibles d'apparaître comme des foyers saillants dans le paysage des intensités [Worsley et al., 1996]. Cette idée se retrouve aussi dans [Thirion et al., 2007b] où les objets d'intérêt sont extraits par un algorithme de ligne de partage des eaux. D'une manière générale, l'approche, concentrée à la fois sur le caractère «visible» des objets, sur l'existence de points singuliers dans les images et sur une vision hiérarchique de la construction des objets décrivant la structure propre des images, s'inspire en partie des techniques de reconnaissance de forme et de vision par ordinateur. Cette approche inspire les méthodes comme [Coulon et al., 2000, Lindeberg et al., 1999, Poline et Mazoyer, 1994] qui reposent sur la détection de *blobs* à différentes échelles. Cette approche particulière fera l'objet d'une description détaillée au chapitre 4. Enfin, dans [Thirion et al., 2006a], les *clusters* extraits des images proviennent d'une technique de partitionnement spectral par le biais d'un algorithme de réduction de dimensionnalité [Tenenbaum et al., 2000].

Ces entités, *clusters*, parcelles ou *blobs*, sont à la fois extraites et représentées sur les anatomies individuelles des sujets. Par conséquent, indépendamment d'une normalisation ou non des sujets vers un atlas commun, cette information est associée à chaque objet et peut devenir un descripteur de la variabilité inter-individuelle. Ceci forme une spécificité de l'approche structurelle pour l'analyse de groupe puisqu'au contraire, un résultat classique de groupe se présente sous la forme d'une seule carte de voxels (représentant l'ensemble des sujets). Ce point est illustré par la figure 1.16.

1.4.4 Mise en correspondance inter-sujets

L'analyse de groupe structurelle désigne les méthodes concentrées – non pas sur les voxels – mais sur des objets contenus dans les images (et sur leurs relations), et dont l'objectif est de fournir une description structurelle complète des données, lors d'une détection d'activations de groupe et de la reconnaissance d'objets homologues d'un sujet à un autre. Les résultats sont par conséquent présentés sous formes d'objets (*clusters*, parcelles, *blobs*, ...), existant chez tout ou partie des sujets de l'étude.

La question de l'association des structures d'un sujet à un autre est abordée dans [Thirion et al., 2005, Thirion et al., 2006b, Thirion et al., 2007b]. Dans un premier temps, un ensemble de régions candidates sont sélectionnées sur la base d'une activation significative à l'échelle de chaque sujet. Cette première sélection s'effectuant de manière large de manière à éviter les faux négatifs, une deuxième étape consiste à associer des objets d'un sujet à un autre au regard de leur disposition spatiale par un algorithme de propagation de croyance. Ainsi, sont détectés un ensemble d'invariants fonctionnels, appelés «*Brain Functional Landmarks*», comme régions ayant été activées chez un certain nombre de sujets et montrant une certaine stabilité spatiale dans le repère de Talairach.

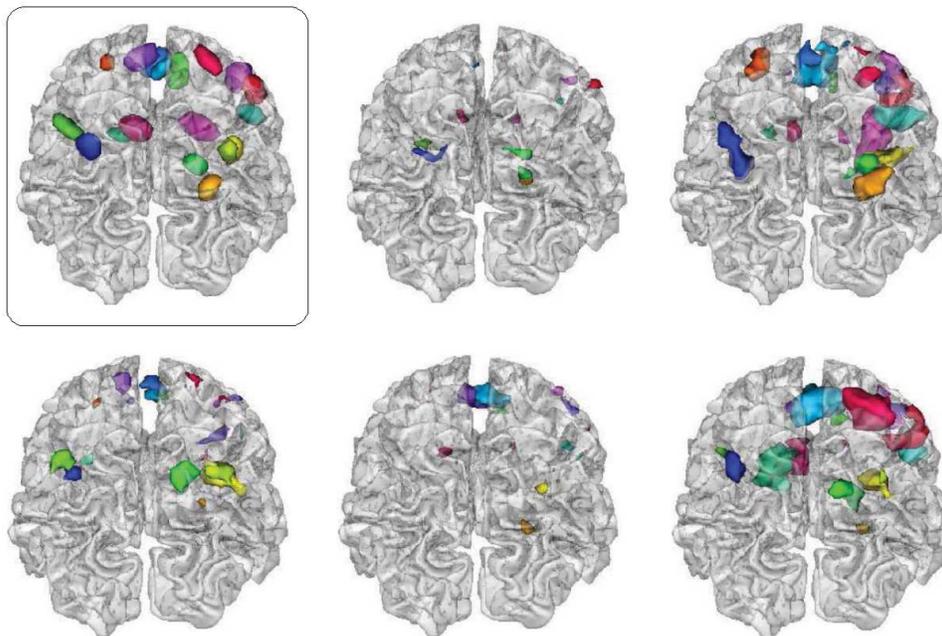


FIG. 1.17 – Analyse fonctionnelle structurelle par [Thirion et al., 2007b] : les objets colorés correspondent à des activations présentes ou non chez chaque sujet (pour 5 sujets). Les régions se correspondant entre deux sujets différents portent la même couleur. Le résultat dans l’encadré correspond aux activations détectées à l’échelle du groupe entier.

L’approche des *blobs* multi-échelles extraits des images fonctionnelles a été développée par [Lindeberg et al., 1999, Coulon et al., 2000, Coulon, 1998]. Des analyses de ce type portant sur des objets situés à différentes échelles, sans préjugé sur l’échelle à laquelle les activations sont censées apparaître, disposent *a priori* d’une meilleure sensibilité de détection. Dans le but d’apparier des *blobs* entre sujets, [Coulon, 1998, Coulon et al., 2000] modélise un champ d’étiquettes comme un *champ de Markov*, dont la réalisation optimale minimise un critère d’énergie. Chaque *blob* reçoit donc une étiquette nulle ou non-nulle selon qu’il correspond ou non à une activation, et le champ d’étiquettes doit globalement satisfaire un modèle portant entre autres sur la significativité de son intensité et sur la reproductibilité et la stabilité de l’activation dans le groupe. Les étapes de détection et de mise en correspondance sont alors dans ce cas menées simultanément. L’effet souhaité est de ne prendre aucune décision préalable par seuillage sur les paramètres β ou tests t associés aux *blobs*. De la sorte, cela permet d’éviter les difficultés soulevées par le choix d’un seuil unique lorsqu’on s’intéresse par exemple aux composantes connexes d’une carte fonctionnelle.

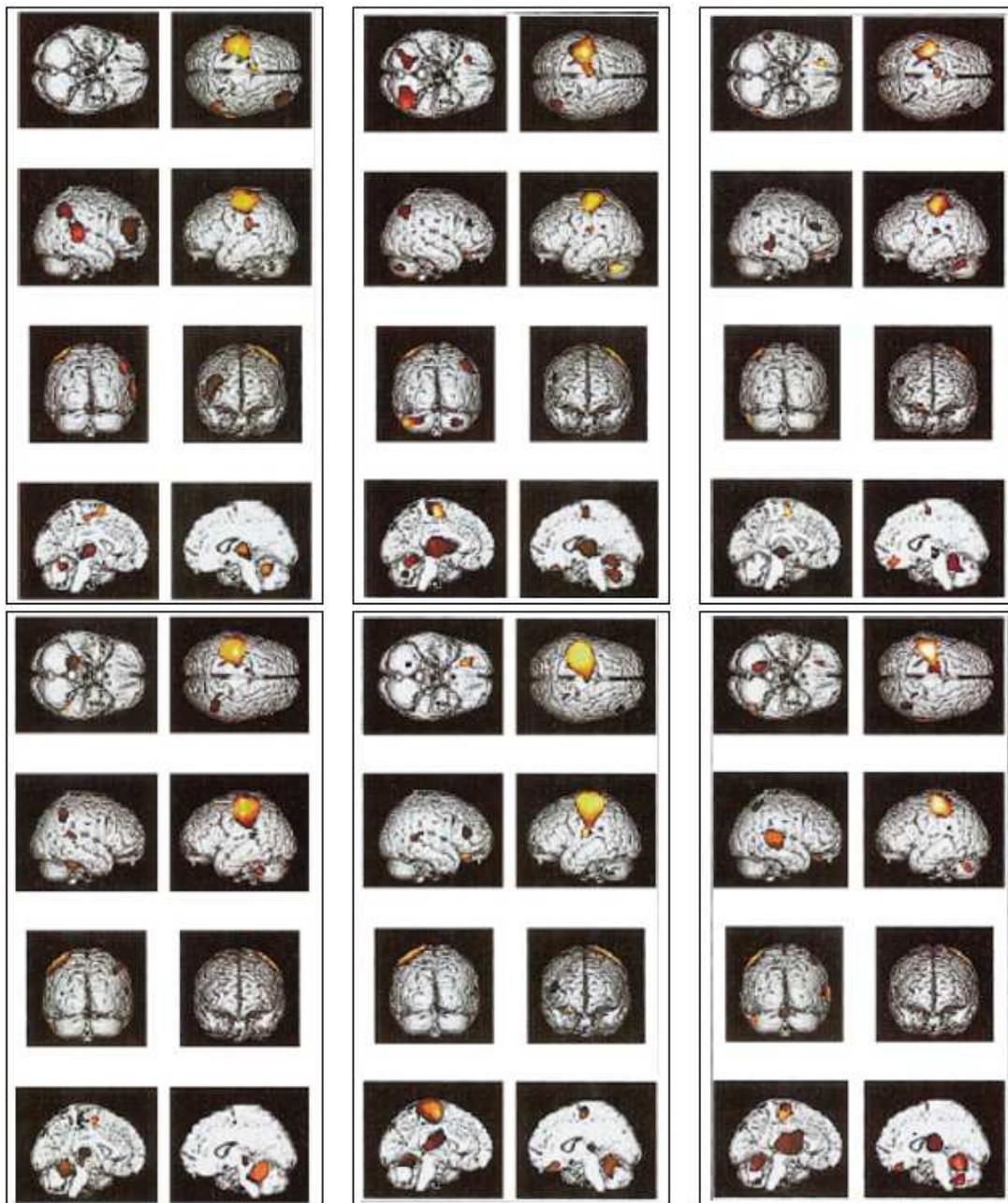


FIG. 1.18 – Analyse fonctionnelle structurelle par [Coulon et al., 2000] : les résultats représentent les occurrences individuelles des activations détectées chez chaque sujet du groupe.

1.4.5 Validation et contrôle du taux d'erreur

Les résultats des analyses structurelles se présentant sous une toute autre forme que l'habituelle carte de groupe montrant les voxels au-dessus d'un seuil

prédéterminé, ceux-ci se distinguent de même logiquement au niveau de la confiance que l'on peut leur attribuer. La validation des résultats et le contrôle des taux d'erreur constituent ainsi le troisième enjeu important des méthodes structurelles⁶.

En particulier, les travaux cités au paragraphe précédent procèdent chacun d'une manière distincte. D'une part, lors de l'étape d'inférence de groupe de [Thirion et al., 2007b], des *zones de confiance* sont déterminées autour de chaque région d'intérêt pour définir finalement une zone de «coïncidence spatiale» à l'échelle du groupe. De même, un deuxième contrôle a lieu consécutivement à la première étape de sélection intra-sujet. Une fois les premiers objets retenus, le repérage, par rapport à ceux-ci, de régions suffisamment proches chez d'autres sujets se fait en tenant compte d'une distribution de référence. Cette distribution modélise la densité locale d'objets existants estimée autour d'un objet donné, dans un volume fonctionnel simulé réaliste ne contenant aucune activation. On peut ainsi tester, pour chaque région d'intérêt, la localisation des régions «voisines» par rapport à cette densité sous hypothèse nulle et contrôler à ce niveau le taux d'associations erronées.

En revanche, dans [Coulon et al., 2000, Coulon, 1998], le niveau de confiance attribué aux résultats est évalué *a posteriori* au niveau du système entier : à la suite d'un grand nombre d'expériences menées préalablement sur données simulées, il est possible de mesurer un taux de faux positifs et de faux négatifs à partir des résultats de l'analyse par rapport à la vérité-terrain des simulations. Sous l'hypothèse que le nombre de mesures est suffisamment grand, et que les données simulées sont suffisamment proches des données réelles, il est permis de généraliser ces taux d'erreurs aux expériences suivantes sur données réelles.

1.5 Conclusion

Ce chapitre vient de présenter le cadre de l'analyse de données fonctionnelles cérébrales et d'introduire l'approche structurelle en analyse fonctionnelle. Ce paradigme général, dont la littérature présente des applications à divers types de données cérébrales (IRM fonctionnelle, TEP, anatomie sulco-gyrale, diffusion, ...) admet pour règle principale que l'étude centrée sur les objets d'intérêt contenus dans les images, et leurs relations, est plus pertinente que l'étude sur les intensités des voxels. A ce titre, considérer, dans les images – en particulier fonctionnelles –, le cortex cérébral de manière spécifique par rapport au reste des images, incluant notamment sa nature surfacique et sa géométrie fortement repliée, rejoint indirectement l'esprit des techniques structurelles. Le mémoire reviendra en détails au chapitre 4 sur les techniques structurelles appliquées sur la surface du cortex,

⁶après la représentation structurelle individuelle et l'analyse de groupe structurelle.

notamment au travers des travaux qui ont été réalisés au cours de cette thèse. Le chapitre 2 va maintenant présenter l'approche dite «surfacique» en analyse de données cérébrales.

Chapitre 2

Analyses restreintes au ruban cortical

L'analyse de données fonctionnelles cérébrales a connu son essor historique au travers des méthodes dites volumiques, traitant et analysant les données dans leur espace d'acquisition d'origine, c'est-à-dire l'espace tridimensionnel constitué de voxels. En comparaison, les techniques plus récentes développant une approche structurale de l'analyse des données cérébrales traitent les images non plus à partir d'intensités (les valeurs des voxels) repérées par des coordonnées (dans la grille de voxels), mais en s'appuyant sur leur contenu, et donc à partir de leur structure, des «objets» qu'elles contiennent ainsi que des relations entre eux.

Sur ce point, se pose également la question de l'adaptation des techniques basées sur les voxels, dans leur espace 3D, à l'étude du cortex cérébral. Le cortex présente des caractéristiques topologiques et géométriques que ces techniques ne prennent pas en compte et des erreurs sensibles peuvent alors être introduites par exemple lors de calculs de distances, de voisinages. Le cortex est un domaine à part, qui bien sûr se doit d'être étudié en rapport avec le reste du cerveau, mais qui prête à des considérations spatiales particulières : deux points du cortex peuvent être considérés comme voisins dans le domaine volumique mais être situés sur deux faces opposées d'un même sillon.

L'approche dite surfacique au sens large rassemble toutes les méthodes attachées à considérer le cortex comme une surface et non pas au travers de l'espace constitué de voxels. S'inscrivant de même dans la vision structurale des images cérébrales, elle apparaît comme un cadre approprié aux études de données corticales, et notamment fonctionnelles. Ce chapitre commencera par des éléments de microanatomie du cortex, d'organisation du ruban cortical, justifiant l'assimilation, à un certain niveau, de celui-ci à une surface. En détaillant les intérêts de l'approche, il proposera ensuite un tour d'horizon des méthodes d'analyses fonctionnelles surfaciques existantes. Enfin, il démontrera le besoin rencontré par l'ensemble des méthodes d'un moyen de repérage spatial sur la surface corticale et donnera un inventaire de techniques dédiées à la localisation sur le cortex.

2.1 Le cortex dans l'architecture cérébrale

2.1.1 Anatomie du cortex cérébral

L'observation en coupes du cerveau suggère immédiatement l'existence de deux qualités principales de tissus, reconnaissables à leurs couleurs caractéristiques et à leurs positions relatives : on distingue très généralement, au centre de la coupe, une zone dont le périmètre aux nombreux replis fait frontière avec une bande périphérique, de largeur quasi-constante, sensiblement plus foncée (Fig. 2.1). Ce constat donne déjà une idée valable de la structure du cortex : en effet, le cortex cérébral recouvre les deux hémisphères du cerveau à la manière d'un manteau de *matière grise*, constitué de plusieurs couches de neurones, présentant chez les mammifères les plus évolués de multiples plissements. Ce manteau représente une fine «feuille» extrêmement repliée d'une surface proche de 2000 cm² et d'une épaisseur variable autour de 3-4 mm [Mountcastle, 1997]. Les plis corticaux, également appelés sillons, constituent les éléments macroanatomiques les plus visibles de la surface corticale, dans lesquels environ 70% de la surface est enfoui [Van Essen et Drury, 1997, Von Economo, 1929, Zilles et al., 1988]. Ces plis se caractérisent par leur évidente irrégularité et leur variabilité d'un sujet à un autre (cf chapitre 1).

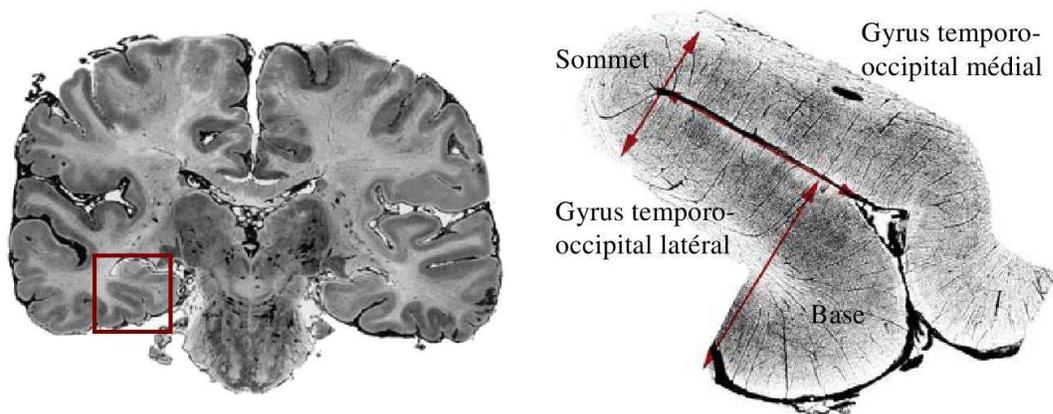


FIG. 2.1 – Vue en coupe des deux hémisphères cérébraux laissant voir le cortex cérébral (*gauche*) – Agrandissement au niveau d'un sillon cortical (*droite*) (extrait de [Lauwers, 2007])

Le cortex dispose de nombreux modèles de description : au delà de la subdivision en lobes qui le découpe au niveau de certains sillons principaux, certaines cartes se fondent sur des critères purement anatomiques, microanatomiques (on parle également de cytoarchitecture), ou encore anatomo-fonctionnels. Les sillons délimitent quatre lobes principaux puis un certain nombre de gyri. La définition

d'un gyrus se rapproche de celle d'une circonvolution corticale. Gyri et sillons forment deux ensembles duaux recouvrant la totalité de la surface corticale. Pourtant, le sillon peut difficilement être considéré comme une structure de base du cortex, contrairement au gyrus. Toutefois, ceux-ci montrent une telle variabilité morphologique que leur identification d'un point de vue anatomique est rendue complexe. De manière globale, malgré les différences entre les diverses nomenclatures de gyri et de sillons existantes, ces modèles de description s'accordent tous sur une description *surfacique* du cortex cérébral.

L'apparition de l'imagerie par résonance magnétique et de l'IRM fonctionnelle a bouleversé le monde des neurosciences, en permettant l'observation *in-vivo* du cerveau et de ses structures, en coupes, et sous forme de modèles réalistes en trois dimensions. La technique permet désormais d'étudier le cerveau dans son ensemble et sans se cantonner à sa seule partie visible. La prise en compte de l'anatomie corticale et par conséquent des fonds des sillons incite ainsi à se démarquer de la description usuelle à base de voxels et à proposer de nouvelles approches structurelles et génériques [Clouchoux, 2008, Régis et al., 1995, Lohmann et Von Cramon, 1999, Toro et Burnod, 2003].

2.1.2 Organisation du ruban cortical

Le cortex est constitué d'un très grand nombre de neurones, jusqu'à $2.8 \cdot 10^{10}$ – et presque autant de cellules gliales – aux morphologies variables et reliés entre eux par 10^{12} connexions synaptiques. A un niveau supérieur, ces neurones répondent à une répartition spécifique, sur la surface, en aires cytoarchitectoniques, en rapport à leur arrangement et leur morphologie [Brodman, 1909, Von Economo, 1929].

Observé en coupe, le ruban cortical montre une organisation particulière, de nature laminaire : plus exactement, le *néocortex*, qui constitue la majeure partie du cortex cérébral humain, apparaît subdivisé en six couches distinctes, chacune étant caractérisée par un arrangement-type des cellules qu'elle contient. On observe notamment dans ces couches le départ ou l'arrivée de connexions avec d'autres aires du cortex (*connexions cortico-corticales*) (Fig. 2.2), ou avec des zones *extra-corticales*. A titre d'exemple, la couche V est connue pour renfermer les noyaux des neurones pyramidaux, dont partent les longues fibres efférentes reliant le cortex aux motoneurones du reste du corps. Les noyaux des neurones se retrouvent donc généralement au cœur du ruban cortical, desquels partent les fibres nerveuses. C'est d'ailleurs la densité des noyaux neuronaux qui confère au cortex observé en coupe sa couleur plus foncée par rapport au reste du tissu et son surnom de *matière grise*.

Par ailleurs, la mesure de l'activité cérébrale par les techniques actuelles est généralement liée au métabolisme énergétique des cellules nerveuses, aussi

bien pour la tomographie par émission de positons [Volkow et al., 1988] que pour l'IRM fonctionnelle [Ogawa et al., 1990]. Dans ces deux cas, le signal d'intérêt est généré au niveau du noyau (ou des capillaires environnants pour le signal BOLD) : la présence des noyaux neuronaux dans le ruban cortical en font donc une région d'intérêt majeur lorsqu'on souhaite analyser l'activité du cerveau.

En plus de leur organisation laminaire, les neurones sont aussi organisés en unités fonctionnelles, appelées *colonnes corticales* [Rakic, 1995, Mountcastle, 1997], elles-mêmes constituées de mini-colonnes [Mountcastle, 1997]. Les mini-colonnes sont décrites comme une brique élémentaire composée d'une chaîne étroite de neurones s'étendant au travers des couches corticales de manière perpendiculaire (Fig. 2.2). Les colonnes corticales, mesurant entre 300 μm et 600 μm de diamètre, sont ainsi formées d'un grand nombre de mini-colonnes reliées entre elles par des inter-connexions horizontales de proximité. La colonne est souvent considérée comme l'entité unitaire de traitement et de distribution du signal nerveux dans le cortex. Certains travaux mettent à ce titre en évidence une correspondance isomorphique au niveau de ces colonnes entre la surface du cortex visuel et la surface rétinienne [Hubel et Wiesel, 1959] ou entre la surface du cortex somatosensoriel et la surface du museau du Rat [Woolsey et al., 1996].

Sur ce modèle d'organisation en colonnes viennent alors se greffer d'autres structures, comme le réseau de capillaires sanguins. La micro-vascularisation du ruban cortical suit donc la direction des colonnes corticales, perpendiculaire à la surface [Lauwers et al., 2008, Duvernoy et al., 1981, Duvernoy, 1999]. Cet arrangement «parallèle» est important lorsqu'on s'intéresse au couplage existant entre l'activité neuronale et la micro-circulation du sang, où le signal BOLD trouve son origine (Fig. 2.3).

En somme, cette double-organisation, en couches superposées et en colonnes perpendiculaires à la surface, souligne la structure superficielle intrinsèque du ruban cortical. Elle encourage ainsi les techniques d'analyse à prendre en compte cette géométrie particulière, en travaillant par exemple non pas sur des images à base de voxels mais sur des modèles de surface.

2.1.3 Reconstruction de la surface corticale

Le maillage triangulé est un exemple de modèle de surface capable de représenter la surface corticale. Comme on peut voir sur toute image en coupe, le cortex fait frontière à la fois avec la matière blanche, et avec l'extérieur du cerveau constitué du liquide céphalo-rachidien, des méninges et un peu plus loin du crâne. De ce fait, le cortex dispose de deux surfaces-frontières, l'une, interne, faisant l'interface entre matière grise et matière blanche, l'autre, externe, également appelée *surface piaie*.

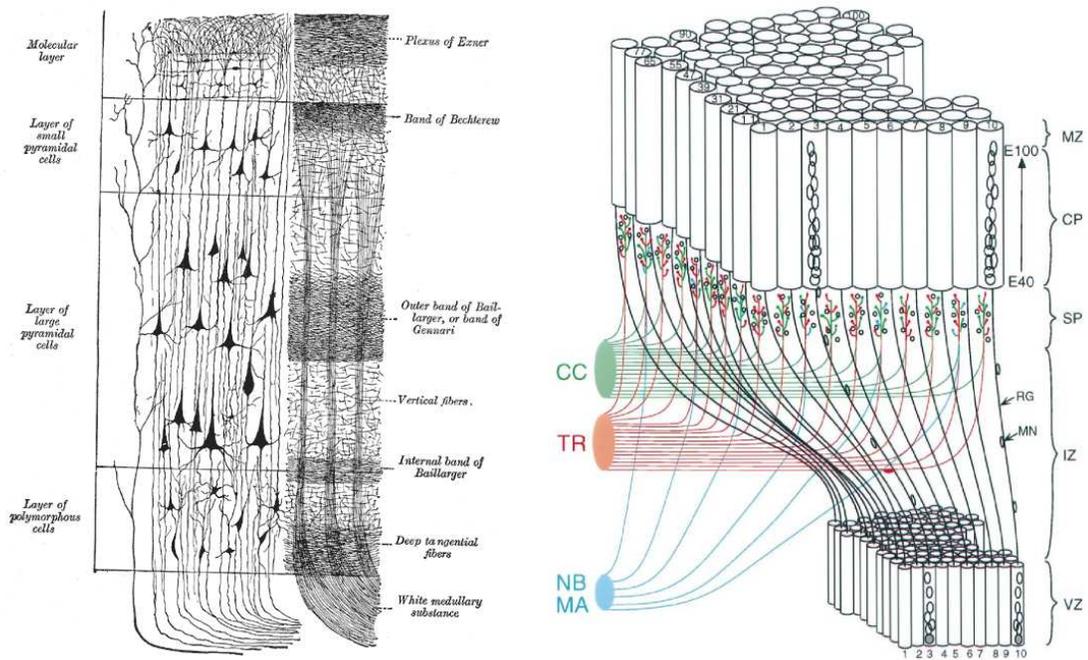


FIG. 2.2 – Organisation du ruban cortical en couches (*gauche*) et colonnes (*droite*) (extrait de [Rakic, 1995])

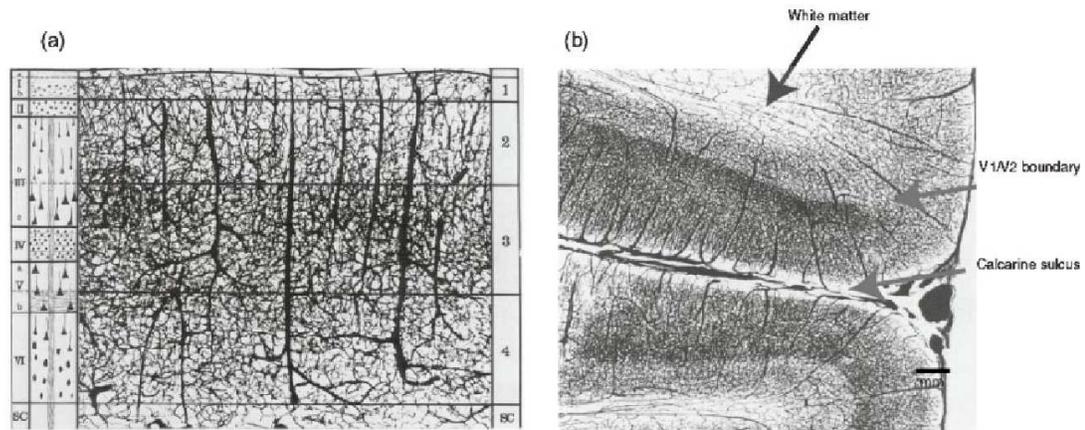


FIG. 2.3 – Micro-vascularisation corticale : (*gauche*) au travers des différentes couches – (*droite*) le long d'un gyrus (extrait de [Duvernoy et al., 1981])

Les méthodes de segmentation permettent généralement d'extraire, sous formes de maillages triangulés, aussi bien les deux surfaces (Fig. 2.4). La surface corticale externe représente le cerveau vu d'extérieur. On y repère donc l'ensemble de ses tracés sulcaux spécifiques mais la surface corticale enfouie est

invisible. De même, les méthodes de segmentation connaissent parfois des difficultés à détecter les fonds des sillons du côté externe, car leur étroitesse est parfois mal décrite dans les volumes IRM. Par conséquent, en plus de fonds de sillons «trop hauts» par rapport aux fonds réels, les modèles produits présentent parfois des artefacts comme des recouvrements de surface ou encore des trous au niveau de ces sillons.

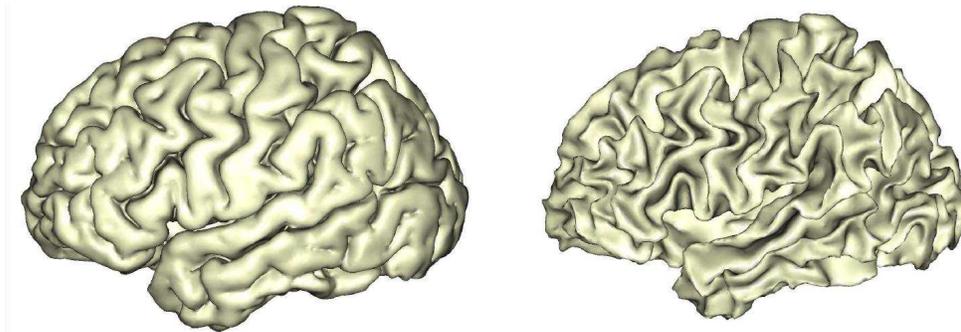


FIG. 2.4 – Exemples de reconstructions des surfaces interne et externe du cortex cérébral (obtenues à l'aide de *BrainVISA*)

En comparaison, la surface interne présente des propriétés géométriques plus intéressantes, et sa topologie respecte mieux l'objet d'étude. Les fonds de sillons y sont également mieux visibles. Du point de vue des neurosciences, les deux surfaces sont néanmoins supposées homologues, en vertu de l'organisation en colonnes du cortex les rendant équivalentes.

De manière courante, les maillages triangulés possèdent entre 20000 et 30000 nœuds. Ils peuvent recevoir des textures et permettre la visualisation et l'analyse de différents types de données, fonctionnelles, anatomiques ou autres.

L'utilisation de représentations sous forme de maillages triangulés est répandue dans la communauté de neuro-imagerie, en particulier à des fins de visualisation. En parallèle, soulignons l'existence de certains travaux visant à représenter le cortex à l'aide de surfaces implicites via des approches variationnelles [Mémoli et al., 2004b, Mémoli et al., 2004a, Wang et al., 2004] : les opérations sont ensuite réalisées sur la surface, s'affranchissant ainsi des problèmes liés à la discrétisation sous formes de polygones. Une fois les traitements terminés, on peut librement revenir à un modèle triangulé de la surface pour visualiser les résultats.

Les travaux réalisés au cours de cette thèse ont mis à contribution la technique proposée dans [Mangin et al., 1995] : cette technique définit l'interface entre matière grise et matière blanche en utilisant des statistiques d'intensité, pour chaque hémisphère. La technique permet de garantir la topologie sphérique de la surface finale. Cette surface est ainsi le résultat de la convergence d'un pa-

rallépiède englobant l'hémisphère vers la surface interne du cortex. Cette technique fait partie d'une chaîne de traitements standard des images T1, intégrée à la plateforme logicielle BrainVISA/Anatomist et qui a servi à générer les surfaces présentées dans ce mémoire (Fig. 2.5).

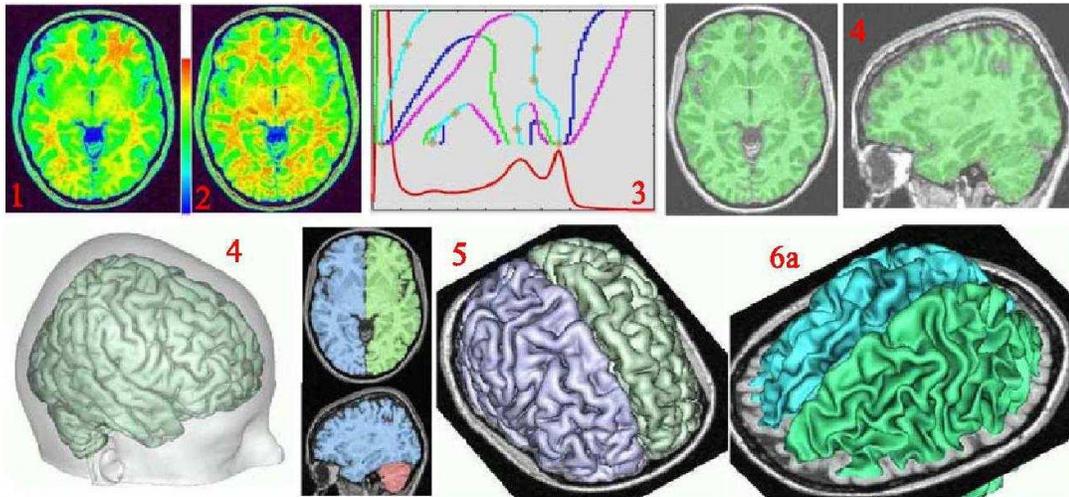


FIG. 2.5 – Premières étapes de traitement standard des données T1 dans *BrainVISA*. (1) image T1 originale, (2) correction de l'intensité, (3) analyse multi-échelles des histogrammes, (4,5) opérations morphomathématiques et segmentation, triangulation. La surface résultante est présentée sur la figure 2.4.(extrait de [Mangin et al., 2004b])

Les enjeux autour de la reconstruction du ruban cortical sous forme de modèle de surface sont multiples : tout d'abord, la capacité à bien décrire les fonds des sillons va de pair avec la capacité à bien représenter la nature convoluée du cortex et donc le cortex lui-même. Si cette étape faillit dans sa précision, les effets se répercuteront aux étapes suivantes, notamment lors d'une éventuelle analyse basée sur cette même surface. L'interface matière grise / matière blanche est généralement préférée à la surface piale pour des raisons sus-citées de propriétés topologiques et géométriques. Le maillage triangulé de la surface corticale une fois construit ouvre alors la voie aux analyses dites surfaciques, qui prennent en compte la géométrie du cortex, avec toutefois des contraintes supplémentaires à observer : par exemple, sur une grille de voxels classique, les voxels sont répartis de façon uniforme tandis que sur un maillage, la disposition des nœuds est irrégulière, non-plane et les arêtes présentent des longueurs variables. Ceci implique la rédéfinition de certains opérateurs, compte tenu du changement de domaine, thème qui sera détaillé dans la suite de ce mémoire, au chapitre 4. O

2.1.4 Intérêt de l'approche surfacique en analyse d'images fonctionnelles

L'approche surfacique en analyse fonctionnelle se démarque de l'approche classique à base de voxels sur de nombreux points. Considérer le cerveau au travers de la grille de voxels permet certes une navigation à l'intérieur de toutes les structures de l'organe. Toutefois, lorsqu'on se concentre sur l'étude des activations, le cortex cérébral est, de par sa structure microscopique et d'un point de vue fonctionnel, une région privilégiée.

On a vu que les noyaux pyramidaux étaient localisés en majorité dans une des couches du cortex. Ceux-ci étant responsables d'une grande partie de l'activité cérébrale, l'origine du signal d'intérêt en IRMf leur est logiquement liée de manière intime. Par conséquent, contraindre une technique de détection à ne prendre en compte que le domaine où le signal d'intérêt est généré, plutôt que l'ensemble du volume cérébral, donne lieu à une meilleure sensibilité [Flandin et al., 2002, Andrade et al., 2001]. La faible résolution spatiale des images fonctionnelles et par conséquent du signal localisé dans le ruban cortical peut certes faire obstacle à cette sensibilité. Néanmoins, certains travaux s'attachent précisément à comparer et mettre en évidence les meilleures performances de l'approche basée sur la surface [Jo et al., 2008] par rapport à l'approche de type volume. La question de la comparaison des performances des deux approches n'a été que très peu étudiée et reste de ce fait encore ouverte.

De manière analogue, une ou plusieurs activations peuvent être perçues différemment selon le domaine pris en considération. En effet, dans un volume tridimensionnel classique, deux foyers d'activation peuvent être perçus comme étant très proches, voire même confondus en un seul foyer, alors qu'ils sont en réalité situés sur deux faces opposées d'un même sillon. Dans ce cas, une représentation surfacique du cortex est plus à même de décrire la séparation des deux foyers. Cet exemple illustre le problème plus général du calcul de distances entre sites corticaux. Dans l'approche volumique, la technique de mesure classique se fait en distance *euclidienne*, dans le repère à 3 dimensions. Or, il est plus juste d'un point de vue anatomique de considérer une distance *géodésique*, compte tenu de la géométrie de la surface corticale [Griffin, 1994]. En effet, si le cortex peut être considéré comme une surface à 2 dimensions aux nombreux replis, une distance euclidienne, entre deux points du cortex, mesurée dans le volume cérébral, sous-estimerait fortement la distance réelle, géodésique, en particulier dans le cas où l'on considère les faces opposées d'un même sillon.

D'un point de vue global, dans ce cadre où les foyers d'activations, situés sur la surface corticale, sont soumis aux divers effets des variabilités de cette dernière, le problème de la localisation devient essentiel. L'utilisation d'un atlas tel que celui de Talairach ne permet clairement pas de répondre à la question «*où se trouve une activation ?*» puisqu'au delà du recalage entre les origines des repères

au niveau des structures sous-corticales CA et CP, la significativité des coordonnées décroît à mesure que l'on s'éloigne de ces structures [Fischl et al., 1999, Toro et Burnod, 2003, Van Essen et Drury, 1997] et l'atlas ne remplit plus sa fonction de localisation anatomique. Ce travers fait justement partie des éléments motivant certains travaux [Mangin et al., 2004a, Kötter et Wanke, 2005] à abandonner l'utilisation de coordonnées pour se repérer dans le cerveau.

Enfin, le problème de la variabilité inter-individuelle du cerveau, et en particulier du cortex, se pose clairement, comme on l'a vu au chapitre 1, en obstacle aux analyses de groupe. A ce titre, travailler directement sur la surface corticale offre le moyen de mieux aborder la variabilité, en circonscrivant la variabilité à une échelle plus locale. La problématique soulevée est alors celle de la localisation sur la surface corticale, thème abordé plus loin au paragraphe 2.3. De plus, les nombreux travaux concentrés sur les fonds des sillons corticaux [Régis et al., 1995, Toro et Burnod, 2003, Mangin et al., 2004b, Lohmann et Von Cramon, 1999, Lohmann et al., 2007, Fischl et al., 2007] suggèrent que cette variabilité semble être mieux contrôlée au niveau du cortex profond [Szikla et al., 1977, Mesulam, 2000].

On a vu au chapitre 1 que l'usage du lissage spatial sur les données fonctionnelles avait pour but, en plus d'augmenter le rapport signal sur bruit des images brutes, d'augmenter le recouvrement des structures homologues d'un sujet à un autre. Ce lissage est réalisé au prix d'un sacrifice de la résolution spatiale des images et du mélange de signaux provenant de structures différentes. A ce titre, travailler sur la surface corticale permet la mise en œuvre d'un lissage surfacique, ne prenant en compte que les signaux de la surface. Le mélange des signaux d'origines différentes est ainsi évité, contrairement au lissage spatial tridimensionnel classique [Andrade et al., 2001, Chung et Taylor, 2004]. La description de ce lissage sur le domaine particulier qu'est le maillage cortical sera donnée au chapitre 4.

En somme, l'approche surfacique pour l'étude du cortex rentre parfaitement dans le cadre d'une approche structurelle de l'analyse des images fonctionnelles, telle qu'elle est défendue dans cette thèse et introduite au chapitre 1. Dans ce contexte, l'étude du cortex n'a de sens que si le signal BOLD est considéré sur son support d'origine et si les données sont traitées en regard de sa géométrie, de sa structure au sens large.

2.2 Les analyses fonctionnelles surfaciques

L'analyse d'images fonctionnelles constitue un enjeu important parmi ceux des études confinées au ruban cortical. On trouve dans la littérature un certain nombre de travaux, qui se classent en deux ensembles principaux : d'une part les méthodes d'analyse confinées au cortex qui conservent les données sous forme de

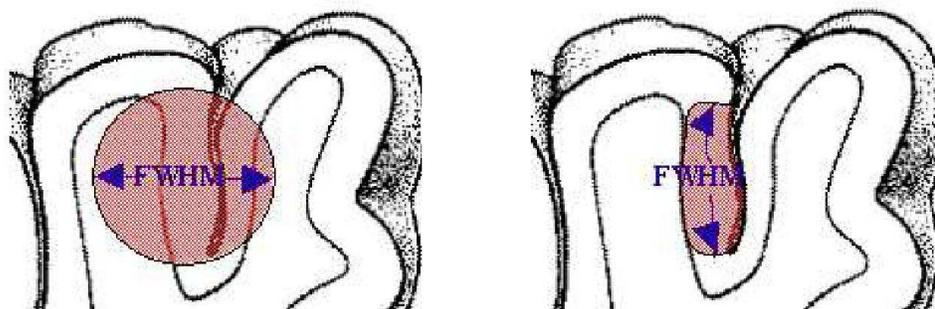


FIG. 2.6 – Comparaison entre un lissage volumique et un lissage réalisé sur le ruban cortical : le lissage volumique mélange des signaux issus de faces opposées d’un même sillon ainsi que de la matière blanche, contrairement au lissage surfacique (extrait de [Andrade, 2001])

voxels, et d’autre part, les techniques traitant les données sur un maillage extrait de la surface corticale.

2.2.1 Méthodes à base de voxels

Parmi les méthodes surfaciques à base de voxels, [Goebel et Singer, 1999] proposent, sur le constat que le ruban cortical contient seulement 20% des voxels du volume cérébral, de filtrer simplement les voxels en fonction de leur localisation par rapport au cortex. Ainsi, seuls les voxels d’intérêt, ceux du ruban cortical, sont pris en compte par le modèle linéaire général, suivant la méthode classique. Les données restreintes au cortex sont donc affranchies des signaux étrangers provenant de l’extérieur du cerveau et de la matière blanche, augmentant la sensibilité de la détection et réduisant de même le nombre de comparaisons multiples à réaliser. L’approche peut également être combinée à l’analyse par composantes indépendantes [Formisano et al., 2004].

Le travail de [Flandin et al., 2002] sur l’analyse fonctionnelle à partir d’une parcellisation anatomique et fonctionnelle a déjà été évoqué au chapitre 1 au sein des méthodes par régions d’intérêt. Or, cette analyse appartient aux techniques surfaciques, étant donné que cette parcellisation est réalisée sur un masque du cortex afin de ne garder que les signaux provenant de la surface. La détection des régions activées se fait ensuite par la méthode du modèle linéaire général appliquée aux parcelles. Il est de plus intéressant de souligner l’usage, au cours de la parcellisation, d’une distance de nature géodésique, à partir des voxels, mais contrainte au domaine cortical, introduisant ainsi cette information anatomique dans la méthode.

2.2.2 Méthodes basées sur les maillages

Certaines méthodes se basent sur une étape préalable d'extraction du maillage cortical. Une fois le maillage triangulé reconstruit, les traitements sont réalisés directement sur les nœuds et les arêtes.

Dans [Andrade et al., 2001], une méthodologie complète, portant le nom *Cortical Surface Mapping*, permet de mener l'analyse d'images fonctionnelles sur la surface corticale depuis les données brutes jusqu'aux cartes statistiques. La chaîne de traitements aborde ainsi notamment des problèmes essentiels tels que :

- la projection des données IRMf sur le maillage cortical, *i.e.* l'attribution de valeurs fonctionnelles aux nœuds, par interpolation trilinéaire. Cette étape essentielle permet la création de cartes surfaciques constituant les données d'entrée de l'analyse consécutive.
- le lissage spatial des données sur la surface, obtenu par résolution de l'équation de la chaleur directement sur le maillage.

La suite de l'analyse, confinée au maillage cortical, est réalisée suivant l'approche classique par modèle linéaire général et conduit à la génération de cartes de contraste surfaciques, montrant après comparaison une meilleure sensibilité que les cartes volumiques obtenues par *SPM*. Soulignons toutefois que cette analyse est réalisée au niveau individuel, sans comparaison inter-sujets, et que la méthode ne produit pour cette raison pas de résultats de groupe.

Les travaux présentés par [Kiebel et al., 2000, Kiebel et Friston, 2002] intègrent l'information anatomique liée à la surface corticale par la définition de fonctions de base spatiales. Ces fonctions de base anatomiquement contraintes sont réparties sur la surface corticale projetée sur un plan. A la manière du modèle linéaire général chargé d'«expliquer» les données fonctionnelles observées, ces fonctions de base servent à l'estimation de paramètres d'effets. Toutefois, l'usage d'un modèle plan de la surface corticale est discutable, dans la mesure où il introduit nécessairement des distorsions géométriques, en comparaison avec une analyse directe sur l'anatomie de l'individu.

Enfin, parmi les logiciels de traitement d'images cérébrales, la boîte à outils *SUMA* [Saad et al., 2004] apporte à la plateforme *AFNI* [Cox, 1996] des fonctions d'analyse fonctionnelle sur la surface corticale. Le principe consiste à définir de manière simple un modèle linéaire général sur les nœuds des maillages corticaux. Comme la construction des maillages corticaux donne lieu à une correspondance nœud à nœud d'un sujet à un autre, le logiciel peut réaliser une analyse de groupe à l'aide d'un MLG en chaque nœud et produire de la sorte un résultat surfacique de groupe, suivant une approche similaire à l'approche volumique classique. Ceci souligne l'importance de disposer d'un *outil de mise en correspondance spatiale inter-sujets* sur la surface corticale. Dans un cadre plus général, le problème de la mise en correspondance inter-sujets relève de celui de la localisation corticale :

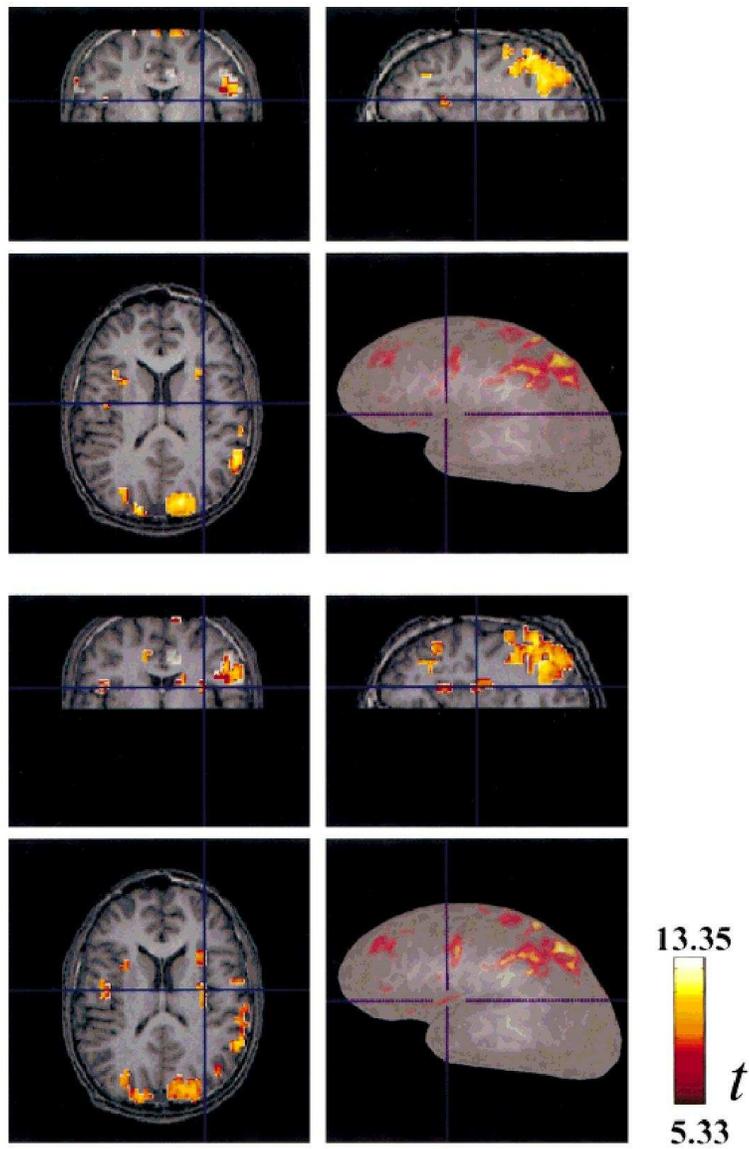


FIG. 2.7 – Résultats obtenus à l'aide de la méthode *Cortical Surface Mapping* comparés à des cartes statistiques seuillées produites par *SPM* (extrait de [Andrade et al., 2001])

en effet, pouvoir se repérer sur la surface corticale constitue un problème central, auquel se confronte nécessairement toute analyse de groupe.

2.3 Se repérer sur la surface corticale

Pouvoir se repérer à la surface du cortex est un problème crucial, sur lequel repose nécessairement toute analyse fonctionnelle qui souhaiterait tenir compte de la géométrie corticale et être réalisée à l'échelle d'un groupe de sujets. On a dit que les repères introduits par les atlas volumiques ne permettaient de se repérer de manière fiable en dehors des régions sous-corticales. Ainsi, la capacité à localiser un point sur la cortex à l'aide d'un système générique le plus précis possible, de sorte à dépasser les caractères intrinsèques à l'individu forme l'un des objectifs des travaux de paramétrisation de la surface corticale, au même titre que la recherche de corrélations entre individus, à des fins de morphométrie, ou dans un sens plus large, d'une meilleure compréhension du cerveau.

2.3.1 Parcellisation de la surface corticale en gyri

La localisation à la surface du cortex peut éventuellement exploiter un premier niveau de description anatomique, à partir d'un modèle de parcellisation du cortex en gyri. Le gyrus possède une certaine homogénéité structuro-fonctionnelle qui n'est pas encore formellement établie mais qui a l'avantage d'être observable chez tout sujet d'une manière plus ou moins stable : les mécanismes liés à la gyrogénèse ne sont encore pas complètement élucidés [Cachia, 2003], c'est pourquoi les auteurs de méthodes automatiques de parcellisation ne s'accordent pas sur les mêmes critères de définition des gyri.

Parmi les méthodes existantes, on peut citer [Fischl et al., 2004], qui définit, à l'aide de champs de Markov, des règles sur la localisation des gyri et sur leur voisinage. Ainsi, la parcellisation résulte de la satisfaction de ces règles : un gyrus «bien défini» est un gyrus dont la position et le voisinage correspondent bien à leur probabilités théoriques. La technique donne des parcellisations comparables aux parcellisations manuelles, tout en laissant apparaître de singulières différences (Fig. 2.8). La méthode de [Cachia et al., 2003, Cachia, 2003] quant à elle procède par le calcul de deux diagrammes de Voronoï successifs, l'un à partir de certains sillons sélectionnés, l'autre à partir de graines gyrales au niveau des frontières du premier diagramme de Voronoï. La parcellisation obtenue suit logiquement les tracés des sillons de départ et laisse la compétition entre les zones du Voronoï décider des frontières aux endroits où on ne trouve pas de sillons. Enfin, la méthode de [Clouchoux et al., 2006] se base sur le système de coordonnées surfacique [Clouchoux, 2008, Clouchoux et al., 2005] des mêmes auteurs, contraint au niveau de sillons déterminés. Des régions définies sur la base de ces coordonnées donnent ainsi lieu à la parcellisation en gyri. Ce système de coordonnées, mis à contribution au cours d'une partie des travaux de cette thèse, sera présenté de manière plus détaillée au paragraphe 2.3.4.2.

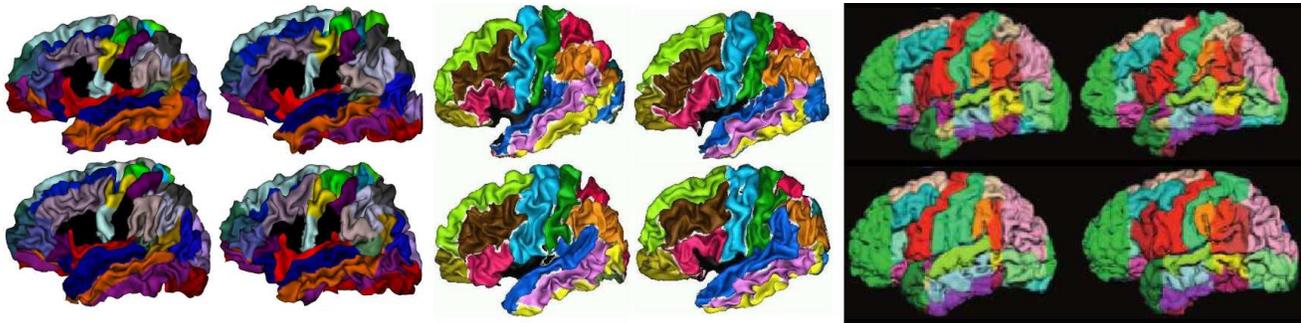


FIG. 2.8 – Parcellisations en gyri obtenues par trois méthodes différentes : (*gauche*) méthode de [Clouchoux et al., 2006], (*centre*) méthode de [Cachia et al., 2003], (*droite*) méthode de [Fischl et al., 2004]

2.3.2 Transformer la surface corticale en une surface facilement paramétrable

Une approche intuitive du problème de la paramétrisation corticale consiste à dire que pour paramétriser une surface quelconque, on peut la déformer en une surface dont la paramétrisation est évidente (telle qu'un plan, une ellipse, une sphère, ...). Dans ce cadre précis, [Fischl et al., 1999] a introduit une méthode qui, selon les modalités de son application, peut soit «gonfler» le maillage cortical, soit le mettre à plat, soit le rendre sphérique. Le gonflement du maillage n'a d'intérêt que pour la visualisation, puisqu'il permet l'observation des 60 à 70 % de la surface corticale enfouie au sein de ses sillons [Van Essen et Drury, 1997]. Le principe de la méthode consiste à modéliser l'action de deux forces agissant sur les points du maillage au travers d'une fonction d'énergie mesurant l'aspect «replié» du maillage (plus le maillage est replié, plus son «énergie» est grande). L'une de ces forces tend à déplier le maillage alors que l'autre vise à minimiser les distorsions métriques induites par le gonflement. La minimisation de la fonction d'énergie résulte alors en un maillage d'apparence «gonflée» (Fig. 2.9).

2.3.2.1 Mise-à-plat de la surface corticale

[Fischl et al., 1999] propose d'appliquer sa méthode en alternant des étapes de projection et de minimisation de la fonction d'énergie afin de donner une forme désirée à la surface corticale. Dans le cas de la mise-à-plat, les projections se font sur un plan. Après avoir incisé la surface, en certains endroits choisis (plusieurs schémas d'incision peuvent être envisagés [Drury et al., 1996]), pour la rendre de topologie planaire, les points sont ainsi itérativement projetés et réorganisés jusqu'à donner une image plane du maillage d'origine avec un minimum de distorsions métriques. La méthode est encore une fois d'un intérêt

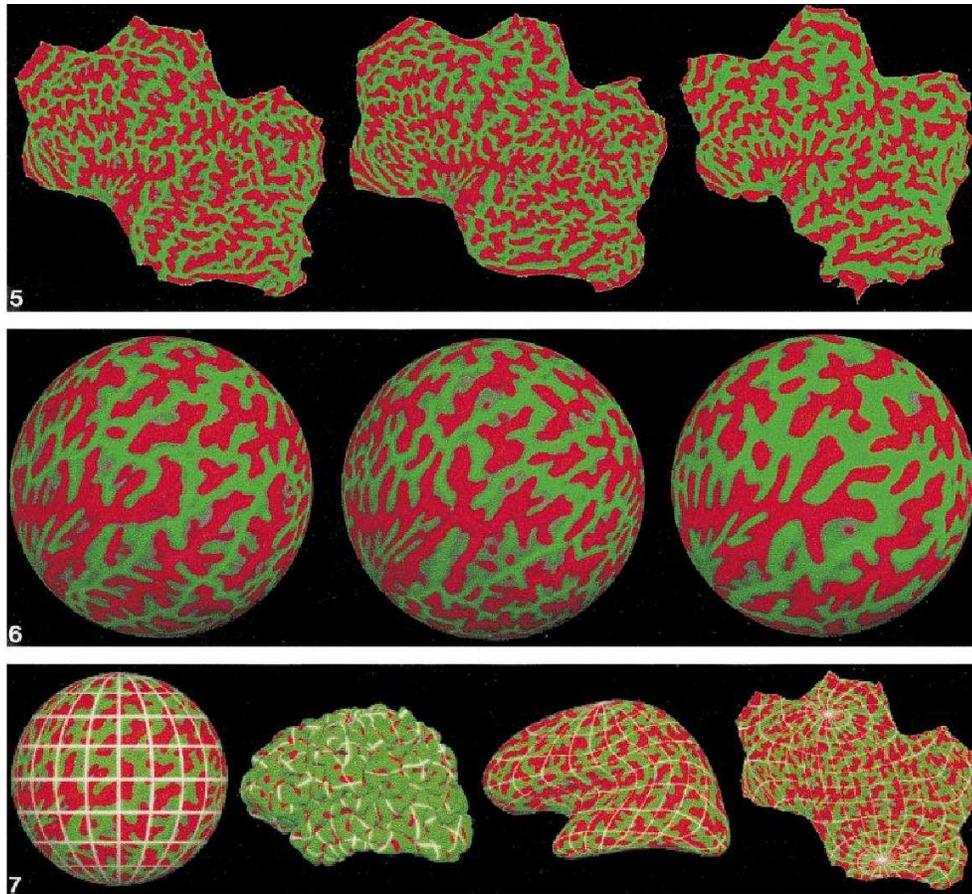


FIG. 2.9 – Paramétrisation de la surface corticale par [Fischl et al., 1999] : (en haut) sur un domaine plan – (centre) sur une sphère – (en bas) définition d'un système de coordonnées surfacique (extrait de [Fischl et al., 1999])

majeur en matière de visualisation puisqu'il permet l'observation simultanée de tout un hémisphère. De plus, en vertu du fait qu'une surface plane est facilement paramétrable à l'aide d'un repère cartésien, les cartes planes sont alors défendues comme étant le moyen d'effectuer de pertinentes corrélations inter-individus [Van Essen et Drury, 1997, Van Essen et al., 2001]. Mais l'absence de considérations anatomiques rigoureuses empêche la paramétrisation de dépasser formellement l'échelle de l'individu. En effet, les corrélations qui sont faites le sont généralement à l'échelle du lobe : après la mise-à-plat d'un lobe chez deux individus distincts, un recalage non-rigide est opéré par rapport aux bords des surfaces planes [Van Essen et al., 2001]. Le concept d'une bonne paramétrisation, qui donnerait lieu à de pertinentes corrélations, devrait tenir compte en l'occurrence des structures anatomiques repérables au sein même de ce lobe.

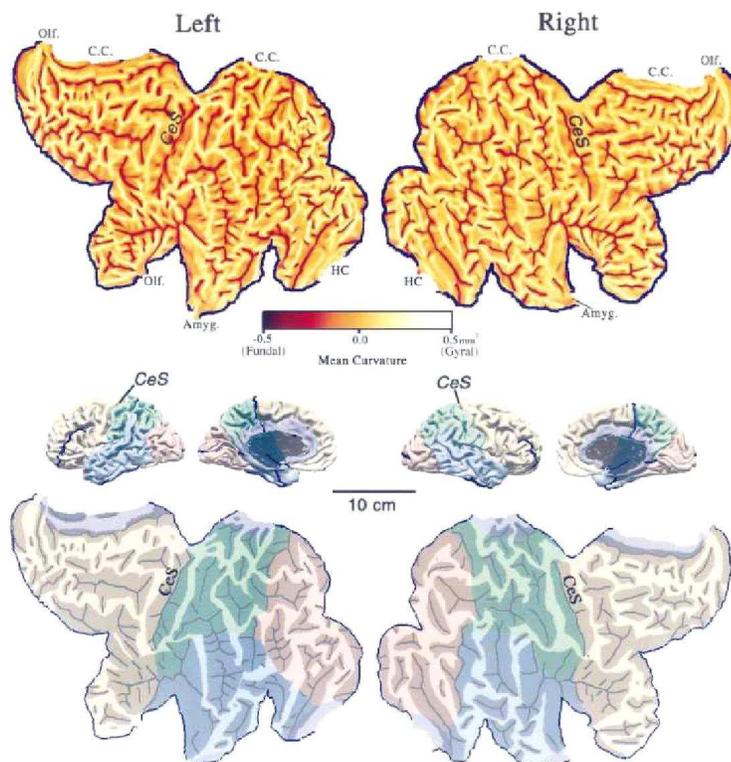


FIG. 2.10 – Surface corticale aplatie des hémisphères gauche et droit du *Visible Man* [Spitzer et al., 1996] (extrait de [Van Essen et Drury, 1997])

Cette approche, dont une implémentation est notamment disponible dans la suite logicielle *CARET*, ne permet en toute évidence pas d’obtenir une transformation isométrique de la surface corticale [Gauss, 1828] et introduit logiquement un niveau élevé de distorsion, même si les voisinages sont conservés du mieux possible (excepté au niveau des incisions). Elle offre un intérêt cependant en matière de visualisation mais ne répond pas nécessairement au problème d’une localisation corticale précise et stable d’un sujet à un autre.

2.3.2.2 Sphérisation de la surface corticale

Au lieu de projeter sur un plan, [Fischl et al., 1999] propose aussi d’intercaler une projection sphérique des points du maillage entre deux itérations successives de la «minimisation d’énergie» du maillage. Dans ce cas, contrairement à la projection planaire, la topologie sphérique du cortex est conservée puisque les incisions ne sont pas introduites. Une fois le maillage rendu sphérique, on souhaiterait à nouveau pouvoir corrélérer les maillages d’individus distincts : c’est pourquoi la surface sphérique est décrite par un système de coordonnées en lati-

tudes et longitudes (Fig. 2.9). Le recalage des «sphères» entre elles se fait alors en maximisant la corrélation des mesures de convexités entre les deux maillages originaux.

Le principe des concepts proposés par [Fischl et al., 1999] relève de cette façon, aussi bien par la mise-à-plat que par la sphérisation, d'une combinaison entre paramétrisation (affectation des coordonnées) et recalage (alignement des coordonnées entre individus).

Un autre type d'approche regroupe les techniques de *projection conforme* [Angenent et al., 1999, Wang et al., 2007]. Elle consiste à projeter le maillage cortical vers une sphère (naturellement paramétrée) tout en préservant les angles relatifs, les formes locales et les relations de voisinage du maillage (Fig. 2.11).

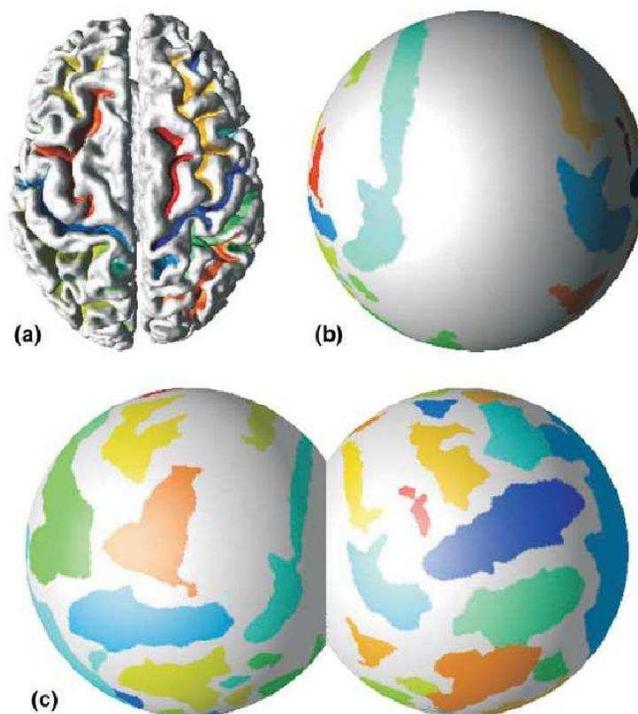


FIG. 2.11 – Résultat d'une projection conforme vers une sphère : a) surface corticale reconstruite et étiquetée – b) projection sur une sphère représentant un hémisphère – c) représentation des deux hémisphères sphérisés (extrait de [Tosun et al., 2004])

2.3.3 Transformer le cortex vers un modèle

L'approche proposée par [Toro et Burnod, 2003] se démarque sensiblement des précédentes tout d'abord par ses considérations anatomiques plus précises :

l'hypothèse est faite selon laquelle une localisation pertinente sur le cortex doit être reliée à des marqueurs structurels, tels que des sillons. Le cortex y est décrit comme une surface organisée en couches, mais aussi en colonnes, et si la paramétrisation proposée se base principalement sur un ensemble de marqueurs anatomiques, de sillons *primaires* invariants d'un sujet à un autre, les réflexions apportées sur les aspects fonctionnels, embryologiques ou taxonomiques, mettent bien en évidence une façon différente de poser le problème, mieux en phase avec la question de la variabilité corticale.

La méthode proposée dans ce cas pour distribuer les coordonnées surfaciques sur le cortex peut globalement se résumer en trois étapes :

- premièrement, un modèle géométrique est défini sous la forme d'une sphère sur laquelle on appose des axes suivant des sillons primaires (Fig. 2.12).
- ensuite, la résolution d'un système d'équations aux dérivées partielles permet la définition d'une bijection associant chaque point du modèle géométrique à un point de la surface corticale, les axes du modèle constituant les conditions aux limites du système. Le recalage entre les axes du modèle géométrique et leurs structures anatomiques correspondantes sur la surface corticale est ensuite effectué de manière manuelle.
- enfin, les points de la surface corticale sont affectés de coordonnées angulaires et l'affectation se fait en relation avec les orientations principales des circonvolutions corticales. Les axes disposant de positions de référence invariantes, il est toujours possible de calculer la distance d'un point par rapport aux sillons principaux (Fig. 2.12).

Les sillons principaux sont régulièrement pris comme référence en vertu de leur invariance. Cette stabilité n'a toutefois rien de formel puisqu'on observe que, par exemple, même le sillon central, pourtant considéré comme un des plus stables, peut apparaître divisé en deux chez certains sujets. De la même manière, il arrive que certains sillons tertiaires ne trouvent pas leurs homologues d'un cortex à un autre. Il serait donc hasardeux de se baser sur de tels marqueurs pour se localiser sur la surface.

Cette méthode offre une nouvelle approche de la paramétrisation corticale sur critères géométriques, prenant mieux en compte l'anatomie. La définition des axes du modèle géométrique n'exploite pas la part d'«invariabilité» qui pourrait résider dans les sillons secondaires ou tertiaires, toutefois cela met en évidence que la part essentielle du problème général réside dans la distinction entre les caractères intrinsèques à l'individu et ceux généraux de la population.

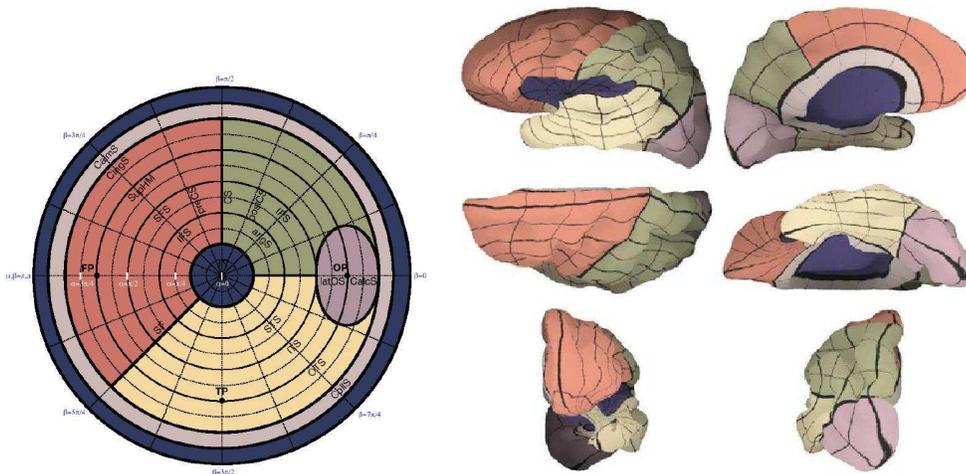


FIG. 2.12 – Paramétrisation de la surface corticale à partir d’un modèle géométrique : (*gauche*) Atlas géométrique servant de référence – (*droite*) Projection de l’atlas sur la surface corticale reconstruite d’un sujet (extrait de [Toro et Burnod, 2003])

2.3.4 Paramétrisation de la surface corticale anatomiquement contrainte

Les précédentes méthodes ont toutes montré une paramétrisation de la surface corticale passant par l’intermédiaire d’une surface «générique», que cela soit la sphère vers laquelle [Fischl et al., 1999] déforme ses maillages corticaux, ou bien le modèle géométrique que définit [Toro et Burnod, 2003]. La méthode de [Clouchoux et al., 2005] se distingue des précédentes en ce qu’elle définit la paramétrisation à même le maillage et ne procède à aucun recalage au sens large : la définition des contraintes anatomiques ainsi que la distribution des coordonnées se fait directement sur les points de la reconstruction 3D du cortex. Ces contraintes exploitent notamment la théorie des racines sulcales [Régis et al., 1995].

2.3.4.1 La théorie des racines sulcales

[Régis et al., 1995] a formalisé des observations de sillons, aussi bien en surface qu’en profondeur, et à tous les stades du développement du cerveau, et a élaboré la théorie des racines sulcales qui postule l’existence dans le cortex adulte de structures stables (en position, nombre et orientations), enfouies dans le fond du cortex [Régis et al., 1995, Cachia, 2003]. Les plissements corticaux montrant une variabilité inter-individuelle difficile à formaliser, ceci s’expliquerait par la présence d’entités plus fondamentales : cette théorie met donc en défaut l’échelle usuelle de description des sillons par les neuroanatomistes [Mangin, 2005]. Ces structures comparables à des *éléments atomiques* du motif sulcal seraient identifiables

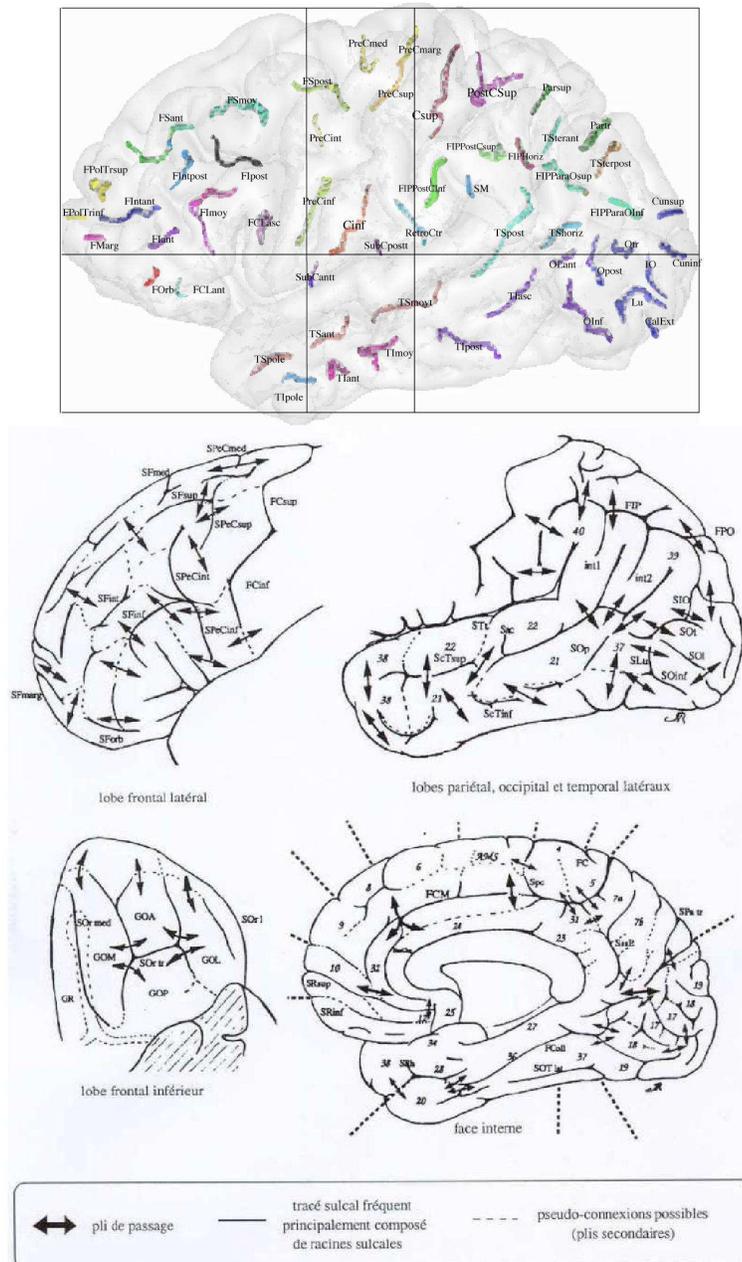


FIG. 2.13 – Modèle des racines sulcales. (*en haut*) Définition générique des racines sulcales sur la face externe du cortex – (*en bas*) Schéma du modèle spécifiant les positions génériques des racines sulcales, des *plis de passage*, et des connexions secondaires possibles (extrait de [Régis et al., 1995])

chez tout sujet (Fig. 2.13). Soumises à différents phénomènes mécaniques (dont la nature n'est pas encore parfaitement éclaircie) au cours du développement cérébral, leur réorganisation est caractéristique à chaque individu et produit selon le sens de cette réorganisation un motif sulco-gyral variable : ceci expliquerait une partie de la variabilité corticale. Le terme de *racine* fait donc ici référence à la fois à la précocité de leur apparition au cours du développement cérébral et à leur position profonde [Cachia, 2003] dans les plissements. La théorie [Régis, 1994, Régis et al., 1995, Régis et al., 2005] apporte donc un modèle de structures anatomiques reproductibles d'un sujet à un autre : ces structures peuvent alors légitimement servir de base à une paramétrisation dont l'objectif serait de se repérer par rapport à ces structures anatomiques.

2.3.4.2 Paramétrisation de la surface corticale par diffusion des coordonnées

Les travaux de [Clouchoux, 2008] se penchent sur un modèle de paramétrisation de la surface corticale qui soit robuste d'un individu à l'autre et qui soit le plus précis possible au sens anatomique, en reposant sur la théorie des racines sulcales identifiées sur le maillage cortical. L'idée principale est de repérer chaque point du maillage à l'aide d'une latitude et d'une longitude, en contraignant les coordonnées des points appartenant à des bouts de sillons, le tout d'une manière entièrement automatique. Une fois les deux pôles choisis au niveau de l'*insula* et du *sillon cingulaire*, on définit des coordonnées arbitraires qu'on affecte comme contraintes au niveau d'un ensemble de sillons sélectionnés (et reliés théoriquement aux racines sulcales). Puis, on applique une technique inspirée des travaux de [Brecht et al., 1995] permettant de décrire toute forme tridimensionnelle de topologie sphérique par un système de coordonnées surfaciques : le principe consiste à propager de manière isotrope à partir des deux pôles (nommés en l'occurrence pôles chaud et froid) les coordonnées à la surface du maillage à la façon de la chaleur dans un matériau conducteur. Les sillons contraints entre les deux pôles jouant le rôle de sources de chaleur supplémentaires (à des températures constantes intermédiaires), la distribution des coordonnées a ainsi l'avantage d'être continue et monotone. En revanche, elle n'est ni isométrique ni régulière. (Fig. 2.14).

A ce stade, la question que l'on peut se poser est : les sillons offrent-ils une information suffisante pour garantir la pertinence et donc l'invariance de la paramétrisation ? Il est difficile de répondre actuellement à cette question tant que l'architecture *atomique* générale du cerveau n'aura pas été davantage élucidée. L'amélioration du modèle paramétrique passera en toute vraisemblance par l'introduction de critères autres qu'anatomiques, par exemple fonctionnels.

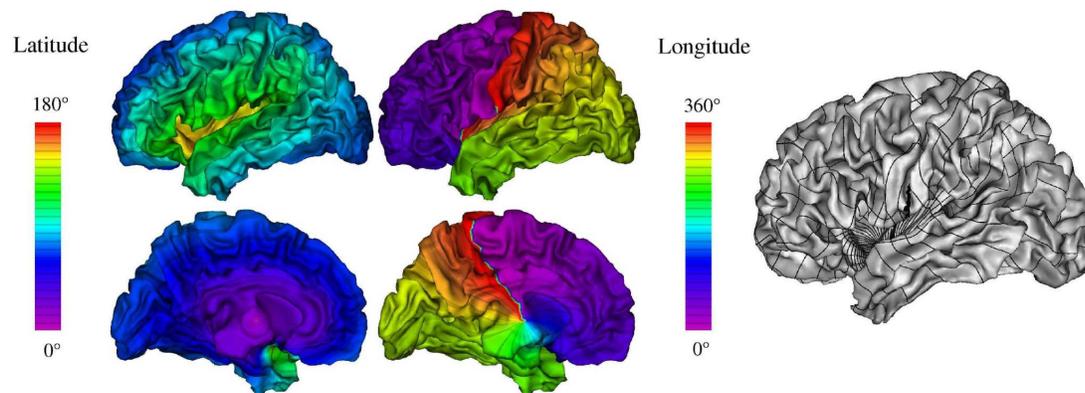


FIG. 2.14 – Système de coordonnées anatomiquement contraint sur la surface corticale (extrait de [Clouchoux, 2008])

2.4 Conclusion

On peut constater que paramétrisation et recalage sont deux manières de traiter un même problème. Dans l'approche volumique, l'histoire a fait que le recalage a été favorisé, notamment du fait qu'on dispose dès l'acquisition d'un repère intrinsèque 3D (la grille de voxels). La méthode proposée par [Clouchoux, 2008] se distingue des autres techniques car elle permet d'intégrer un niveau élevé d'information anatomique explicite par l'intermédiaire d'un modèle générique à base de sillons reproductibles (reliés aux *racines sulcales* [Régis et al., 1995]). Cette méthode applicable à l'anatomie de tout sujet permet, dès lors que l'étape de reconnaissance automatique des sillons a auparavant étiqueté les sillons du modèle de contraintes, de le doter d'un système de coordonnées spécifique, bidimensionnel, qui permette une localisation anatomique précise et indirectement une mise en correspondance entre sujets sur la surface corticale. Un tel système joue un rôle important dans le cadre des travaux sur l'analyse de groupe surfacique car à partir de telles coordonnées 2D, on peut dès lors envisager des comparaisons de données fonctionnelles entre sujets d'un même groupe malgré leur variabilité. L'application de cette méthode dans le cadre de nos travaux sera détaillée au chapitre 4 sur la méthode d'analyse de groupe surfacique proprement dite. Le chapitre 3 s'intéresse d'abord quant à lui à une étape préalable : celle de la représentation surfacique des données fonctionnelles.

Chapitre 3

Représentation des données fonctionnelles sur la surface corticale

L'approche surfacique se distingue en se plaçant plus près de l'objet d'étude que les approches classiques, considérant le cortex dans sa géométrie particulière, bidimensionnelle et extrêmement repliée. A l'heure actuelle, les analyses de ce type travaillent généralement sur des modèles de la surface corticale sous forme de maillages triangulés. Différentes méthodes permettent d'extraire ce maillage cortical. Dans notre cas, nous avons employé la chaîne de traitements de la plateforme logicielle BrainVISA pour obtenir les maillages de l'interface matière grise/matière blanche des différents sujets de l'analyse. Ce traitement intervient avant l'étape de génération des cartes surfaciques de données fonctionnelles, préalable essentiel produisant les données d'entrée de l'étape d'analyse proprement dite. Au cours de cette thèse, nous avons mis au point une méthode originale pour la production de représentations surfaciques de l'activité corticale directement sur le maillage cortical. Celle-ci se base sur une distribution prédite du signal IRMf dans les volumes fonctionnels, en prenant compte de l'information anatomique. Cette méthode a fait l'objet de publications [Operto et al., 2006, Operto et al., 2008a], est disponible librement au sein de la plateforme BrainVISA [Rivière et al., 2009] et a été utilisée au sein d'autres travaux [Tucholka et al., 2008a, Clouchoux, 2008, Favre et al., 2009]. La méthode elle-même est décrite dans la partie 3.2. La partie 3.3 présente les expériences mises au point pour valider notre traitement et évaluer sa robustesse aux erreurs de segmentation et de recalage. Les résultats sont présentés dans la section 3.4 et enfin la section 3.5 offre une discussion de la méthode ainsi que sa comparaison à d'autres méthodes existantes.

3.1 Problème et méthodes existantes

Au vu du nombre croissant d'études montrant un intérêt pour l'approche surfacique, objet du chapitre précédent, on s'étonne toutefois de ne trouver que peu de travaux consacrés à la manière de transporter les données cérébrales de leur espace d'acquisition vers la surface corticale. En effet, les images d'IRM fonctionnelle sont généralement présentées et analysées dans leur espace original tridimensionnel constitué de voxels. Caractérisés par une résolution spatiale et temporelle, les voxels présentent les mêmes dimensions, sans aucun rapport avec les éléments structurels du cerveau humain. De ce fait, l'activité du cortex, au cœur de l'intérêt des analyses fonctionnelles, se trouve finalement dispersée depuis le ruban cortical vers cet espace généré par le scanner IRM et qui n'a *a priori* pas de fondement anatomique.

Les analyses surfaciques ont vu leur intérêt croître, en vertu des considérations anatomiques qu'elles intègrent, et pour les nombreuses motivations évoquées au chapitre précédent. Et si cette approche n'est encore qu'au début de son essor, une étape essentielle, avant même d'envisager l'analyse confinée au ruban cortical, consiste justement à extraire le signal émis à la base par le cortex à partir du signal enregistré dans les volumes, autrement dit à ramener le signal BOLD vers la surface qui l'a émise. En d'autres termes, cette étape vise à générer une représentation des volumes fonctionnels faits de voxels sur des maillages corticaux triangulés, c'est-à-dire à attribuer une valeur fonctionnelle à chaque nœud du modèle de la surface [Warnking, 2002]. Cela constitue un point crucial ouvrant la voie de l'analyse de données IRMf restreintes au ruban cortical. On constate néanmoins que ce problème est resté dans l'ombre et n'apparaît que très rarement dans la littérature. Les quelques méthodes existantes peuvent se diviser en deux familles, celle des méthodes dites «géométriques» et celle des méthodes plus «anatomiques».

3.1.1 Les méthodes géométriques

Certaines méthodes simples dites «géométriques» existent. En résumé, les méthodes existantes proposent de moyenniser les intensités le long d'une direction normale extérieure à chaque nœud, ou à l'intérieur d'une sphère centrée en chaque nœud du maillage représentant la surface corticale, ou bien d'attribuer à chaque nœud la valeur du voxel qui le contient ([Saad et al., 2004, Cox, 1996]), ou encore de procéder par interpolations trilineaires [Andrade et al., 2001]. Ces méthodes (Fig. 3.1) présentent généralement des paramètres spécifiques tels que le rayon de la sphère d'interpolation, la distance maximale pour les voxels sur la normale au nœud, ou encore le pas d'«échantillonnage» sur cette distance : ces paramètres illustrent la forte dépendance des méthodes aux caractéristiques des images, au détriment des structures qu'elles contiennent.

3.1.2 Les méthodes basées sur l'anatomie

D'autres méthodes tentent d'incorporer un degré d'information anatomique explicite au processus. Dans le travail de délimitation des aires rétinotopiques présenté dans [Warnking et al., 2002, Warnking, 2002], on définit une zone d'influence autour de chaque nœud à partir des distances des voxels par rapport au maillage cortical. La valeur en chaque nœud est définie comme une combinaison linéaire des intensités des voxels de cette zone. Les poids de cette combinaison linéaire décrivent la corrélation attendue entre les valeurs des voxels et les valeurs projetées aux nœuds, elle-même étant reliée à trois phénomènes : le bruit d'acquisition, la chute de signal hors du ruban cortical et la variation lente de la rétinotopie le long de la surface. L'estimation des poids est alors réalisée en deux temps : pour un nœud donné, un premier seuillage élimine les voxels situés trop loin du modèle de surface, puis le poids de chaque voxel survivant est déterminé à partir de sa distance «géodésique» au nœud courant, c'est-à-dire la distance sur le maillage entre le nœud le plus proche du voxel et le nœud courant. Une fois les données représentées sur la surface, l'analyse de cartographie rétinotopique est alors possible.

Une autre méthode, celle de [Grova et al., 2006], consiste à calculer un diagramme de Voronoï à partir du maillage cortical. Les nœuds du maillage étant pris comme graines du diagramme, chaque nœud se trouve associé à un ensemble de voxels défini par la géométrie de l'anatomie locale. Un masque est préalablement appliqué aux volumes fonctionnels afin d'éliminer les voxels peu significatifs à trop grande distance du ruban cortical. Chaque nœud reçoit au final comme valeur la moyenne des intensités des voxels de sa cellule associée. Cette méthode est présentée comme étape préalable aux analyses conjointes IRMf/MEG/EEG et à la fusion entre résultats IRMf et résultats de localisation de sources.

Enfin, une méthode proposée dans [Park et al., 2006], appliquée à l'imagerie PET, se base sur les deux maillages, interne et externe, de la surface corticale. Ces maillages étant – en l'occurrence – construits simultanément et présentant une correspondance nœud-à-nœud entre la surface interne et la surface externe, un profil d'intensité attendue le long de la normale à la surface, représentée par la direction entre chaque couples de nœuds, permet le calcul en chaque nœud d'une valeur par interpolation trilinéaire. Ces méthodes sont illustrées au sein de la figure 3.1.

De ces méthodes émerge un intérêt commun visant à déterminer des zones tridimensionnelles au sein desquelles le signal émanant des nœuds pourrait être éventuellement dispersé. Ces zones peuvent ou non se recouvrir en partie, et tiennent compte de caractéristiques anatomiques locales. Toutefois, le problème demeure complexe en raison de nombreux facteurs tels que la résolution des volumes fonctionnels, souvent moins bonne que celle des images anatomiques,

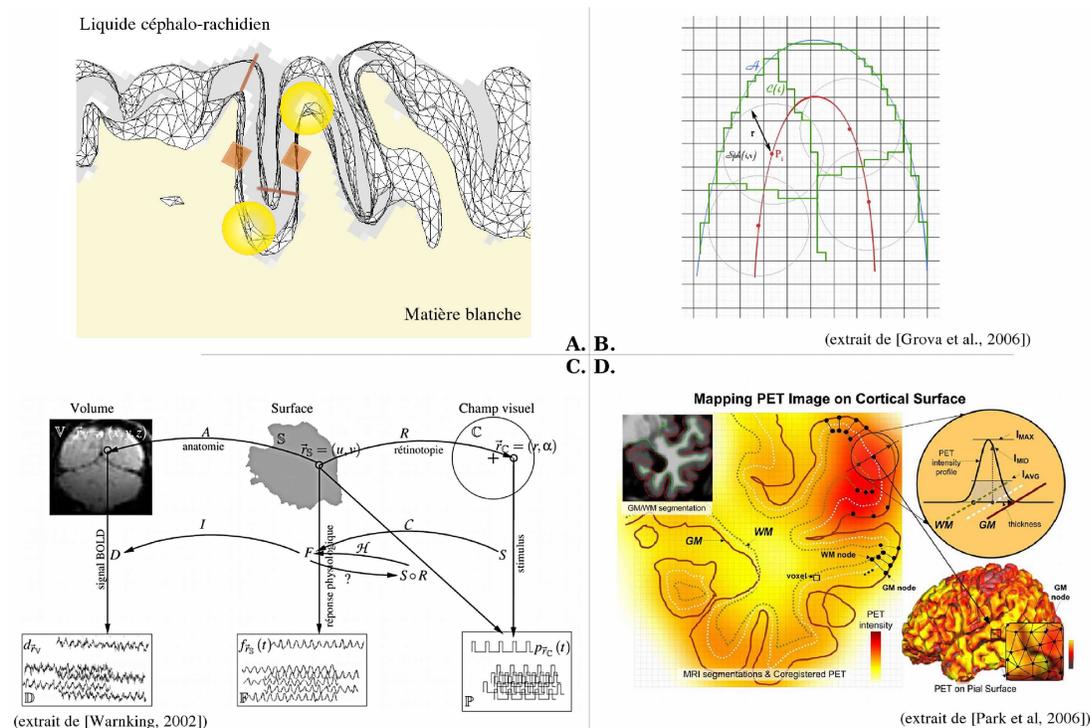


FIG. 3.1 – A. Méthodes classiques de projection de données sur la surface corticale : à base de sphères (*en jaune*), le long de la normale à la surface (*en marron*), par récupération de la valeur du voxel fonctionnel (*en marron*), avec maillages des interfaces MG/MB et MG/LCR représentés en coupe au niveau d'un sillon cortical, superposés à un masque du cortex issu d'une précédente segmentation – B. Projection de données IRMf à l'aide de diagramme de Voronoï [Grova et al., 2006] – C. Formalisation de la cartographie rétinotopique par [Warnking et al., 2002] : les processus de formation des signaux sont vus comme des fonctions mathématiques, retrouver le signal sur la surface revient alors à trouver la matrice inverse de A – D. Projection de données TEP sur la surface corticale utilisant les maillages des deux interfaces [Park et al., 2006]

les effets de volume partiel, la sensibilité aux erreurs provenant des premiers traitements comme la segmentation, l'extraction du maillage et le recalage, le tout s'ajoutant à la nature plissée de la surface. Pour ces raisons, une bonne méthode d'interpolation devrait se montrer robuste à ces divers paramètres. Dans la suite du manuscrit, on détaillera deux approches ayant été explorées au cours de la thèse : une approche de type « problème inverse » et une approche par noyaux de convolution.

3.1.3 Un modèle de distribution attendue du signal

Dans le but de représenter l'activité corticale depuis le volume 3D entier sur la surface d'où elle a été générée, nous nous sommes basés sur un modèle de distribution attendue du signal BOLD autour de chaque nœud du maillage cortical, dans le but de déterminer des corrélations entre voxels et nœuds qui soient justifiées d'un point de vue physiologique et de modèle d'image. Plusieurs phénomènes distincts, d'ordre physiologique ou liés au modèle d'image ont été considérés :

- Comme conséquence de l'architecture en colonnes du cortex (cf chapitre 2), chaque colonne corticale est supposée présenter une activité intrinsèque homogène [Mountcastle, 1957], suggérant que cette activité et son signal devraient être constants dans la direction de la colonne, c'est-à-dire normale à la surface au sein du ruban cortical.
- Les connexions de voisinage entre colonnes conduisant à de fortes interactions le long de la surface, on mesure une décroissance induite de l'activité autour d'un foyer d'activation [Johnson et al., 1993].
- L'organisation microvasculaire dans le cortex suit la direction globale des colonnes corticales [Duvernoy et al., 1981, Duvernoy, 1999, Lauwers et al., 2008] (cf chapitre 2).
- Le couplage entre l'activité neurale et la diminution de l'oxygénation des tissus peut être mesuré à l'échelle de la colonne corticale [Thompson et al., 2003].
- Le processus d'acquisition de l'image conduit inévitablement le signal à déborder hors du cortex, mélangeant éventuellement les sources et transportant le signal vers des zones anormales.

Ces observations ont ainsi inspiré notre méthode qui vise à estimer en quelles proportions les voxels autour d'un nœud du maillage peuvent être associés au signal attendu au niveau de ce nœud, et donc en quelles proportions leurs intensités devraient peser sur la valeur interpolée au nœud. La distribution de l'activité sur la surface est ainsi décrite comme une fonction de paramètres de distance le long de deux directions principales, normale et tangentielle (géodésique), telle que le montre la figure 3.2.

On définit ainsi pour chaque nœud une zone d'influence déterminée par l'anatomie locale, dans laquelle les intensités des voxels contribueront en proportions variables à la valeur affectée à la surface. Dans la suite du mémoire, le terme de noyaux de convolution fera référence à ces zones, dans la mesure où la méthode du même nom calcule un produit de convolution entre les volumes fonctionnels et une certaine fonction liée à l'anatomie, pour retrouver à partir du volume le signal initial émis par la surface.

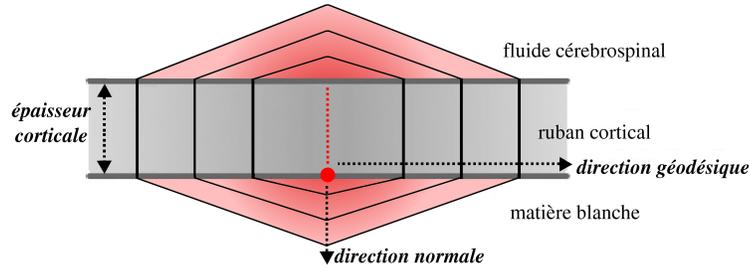


FIG. 3.2 – Distribution attendue de l'activité autour d'un point donné sur la surface corticale présentée avec des courbes d'iso-influence.

3.2 Projection par noyaux de convolution

La méthode par noyaux de convolution définit pour chaque nœud du maillage une zone d'influence.

3.2.1 Calcul des noyaux de convolution

Les premières étapes consistent à segmenter les images, extraire les maillages des interfaces matières grise / matière blanche et recalcr les volumes fonctionnels à l'anatomie. Ces opérations sont réalisées grâce à la plate-forme BrainVISA (<http://brainvisa.info>). Pour résumer brièvement, la chaîne de traitements est appliquée à l'image IRM T1 incluant : correction du biais, segmentation du masque du cerveau, segmentation des hémisphères et détection de l'interface matière grise/matière blanche et génération du maillage triangulé. Pour chaque nœud du maillage de la matière blanche ainsi obtenu on calcule ensuite un noyau.

Chaque nœud est en fait associé à un masque décrivant en quelles proportions les intensités des voxels environnants doivent peser sur la valeur projetée. Ces masques sont toujours calculés à la résolution des images fonctionnelles à projeter. Ces poids étant fonctions de distances, la méthode estime pour chaque voxel ses distances géodésique et normale par rapport à la surface. On associe pour cela chaque voxel du noyau à un nœud du maillage, à partir duquel on calcule les distances, comme détaillé ci-après. En calculant des masques de $15 \times 15 \times 15$ voxels à résolution anatomique ($1 \times 1 \times 1 \text{ mm}^3$), ou de $7 \times 7 \times 7$ voxels à résolution fonctionnelle ($3 \times 3 \times 3 \text{ mm}^3$), la zone couverte est assez large de sorte que tous les voxels extérieurs présentent un poids nul par rapport au nœud courant.

Le calcul des distances normales repose sur la propagation d'une information de proximité, en partant du voxel v_c contenant le nœud courant n_c . Pour cela, nous

utilisons un algorithme de propagation de distance de type *Fast-Marching* adapté de la méthode décrite par [Mauch et Breen, 2000]. L'idée est de propager un front qui attribue à chaque voxel environnant v un poids ω , dépendant du nœud le plus proche sur la surface n_v . A chaque itération, le voxel $v_{current}$ du front présentant le poids ω le plus élevé est considéré comme étant traité et ses voisins v_i sont ajoutés au front, exceptés ceux ayant déjà été traités. Pour chaque v_i , on suppose que le nœud associé n_{v_i} se trouve dans un proche voisinage de $n_{v_{current}}$. Nous considérons ici un voisinage d'ordre 2 autour de $n_{v_{current}}$, représenté par l'aire marron de la figure 3.4. Il est possible d'étendre ce voisinage pour des résolutions de maillages particulièrement fines, toutefois un ordre 2 est suffisant pour les maillages standard généralement utilisés (de 20000 à 30000 nœuds). Une fois n_{v_i} trouvé, sa distance normale à la surface est calculée (d_{v_i} est alors approximée par la distance euclidienne entre v et n_{v_i}) et tous deux sont alors associés à v_i . Les voisins restants de $v_{current}$ sont ensuite traités de la même façon. Une fois que chaque voisin a reçu son indice de proximité par rapport à la surface, un poids spécifique ω_i est attribué à chacun d'entre eux, par le biais de deux fonctions de poids, détaillées ci-dessous. Une fois tous les voisins traités, l'algorithme est enfin itéré avec le voxel présentant le poids ω le plus élevé. L'algorithme est initialisé avec le voxel v_c le plus proche au nœud considéré n_c . Cet algorithme est illustré sur la figure 3.3. La figure 3.4 détaille ses premières itérations.

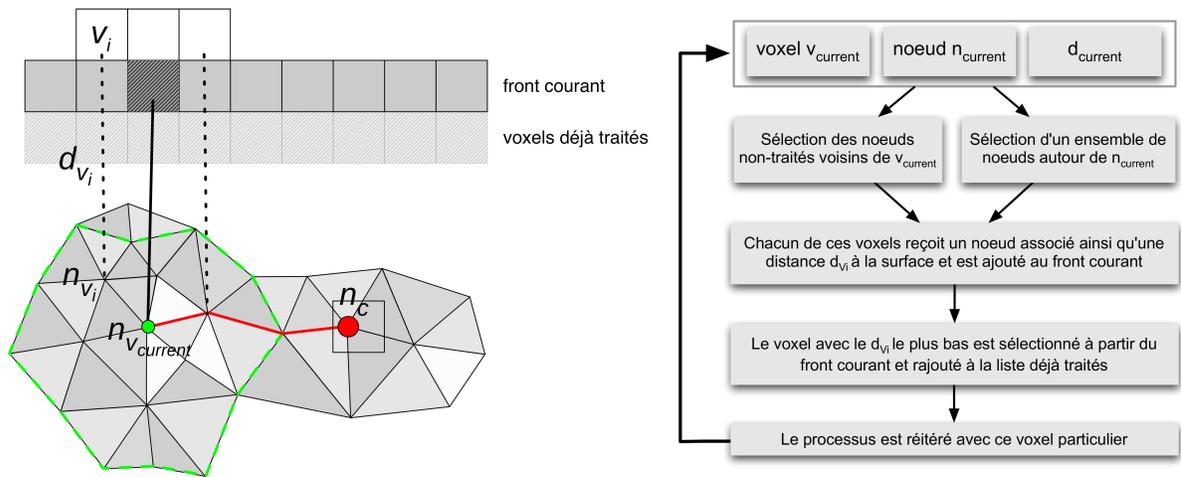


FIG. 3.3 – (gauche) Calcul des distances normale (ligne noire) et géodésique (ligne rouge) par algorithme de type *Fast-Marching* – (droite) Diagramme décrivant l'algorithme.

Une fois que chaque voxel du noyau est associé à son nœud normal sur la surface, chacun d'eux reçoit une distance géodésique estimée entre n_c et le nœud n_v à partir duquel la distance normale a été calculée précédemment. Pour ce faire, un algorithme de plus court chemin crée à partir de n_c une carte de distances

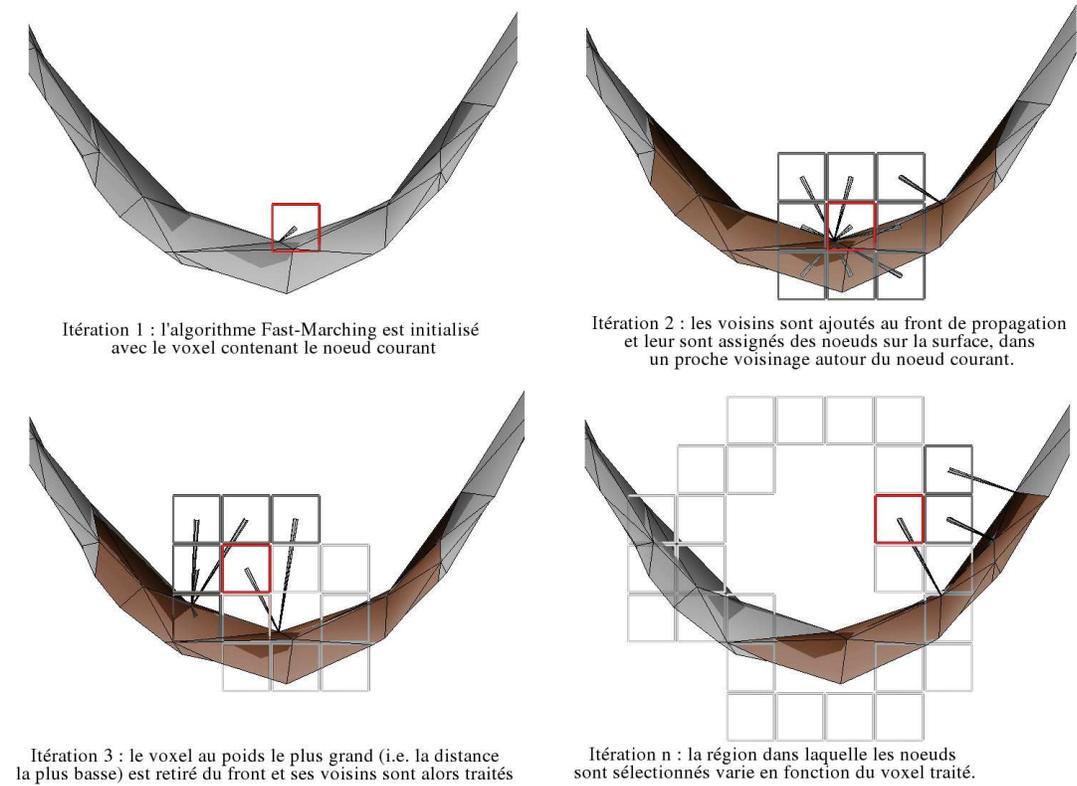


FIG. 3.4 – Premières itérations de l’algorithme. Le voxel rouge est celui dont les voisins (*en gris foncé*) sont traités à l’étape courante. Le front courant est représenté par les voxels gris-clair. Les nœuds normaux associés aux voxels sont sélectionnés à partir de la région marron sur la surface.

géodésiques recouvrant la zone entière sous l’influence de son activité.

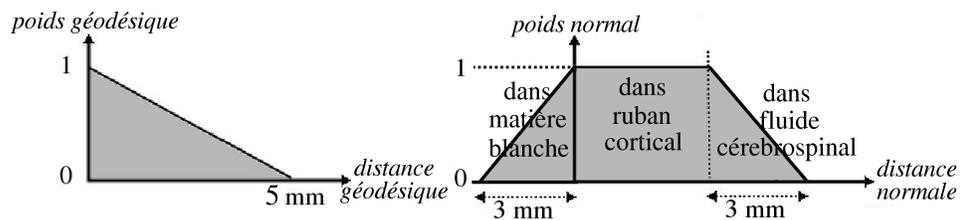


FIG. 3.5 – Fonctions de poids géodésique (*gauche*) et normal (*droite*).

Chacun des voxels, caractérisé par deux distances, reçoit alors un poids par la combinaison de deux fonctions décrites sur la figure 3.5. D’un point de vue géodésique, nous estimons qu’un nœud situé au-delà de 5 mm de n_c n’est plus

sous son influence : en plus de sa justification physiologique [Johnson et al., 1993], cette distance spécifiée par l'utilisateur permet de manipuler le degré de lissage de la projection finale, de façon similaire à la variance des fonctions de base définies par [Kiebel et al., 2000]. D'autre part, le poids normal d'un voxel dépend directement de sa localisation anatomique : il est maximal s'il se trouve dans le ruban cortical et décroît à l'extérieur jusqu'à atteindre zéro à une distance, donnée par l'utilisateur, de 3 mm (Fig. 3.5). Chaque voxel v reçoit ainsi une valeur ω correspondant au produit de ses deux poids. Finalement, chaque masque est normalisé de sorte que la somme de tous les poids soit égale à 1, par souci de conservation d'énergie. La figure 3.6 montre un noyau de convolution calculé sur un maillage synthétique plat, laissant voir un plateau correspondant au ruban cortical. Sur la figure 3.7 on peut voir trois autres noyaux, sur de vrais maillages corticaux, dont les formes sont fortement influencées par l'anatomie locale.

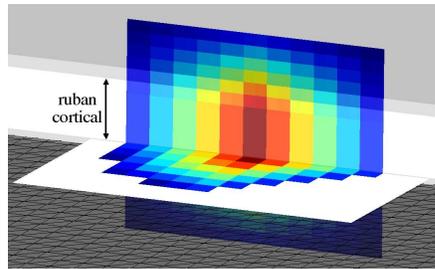


FIG. 3.6 – Noyau de convolution obtenu pour un nœud sur un maillage plat, avec masque cortical simulé en superposition.

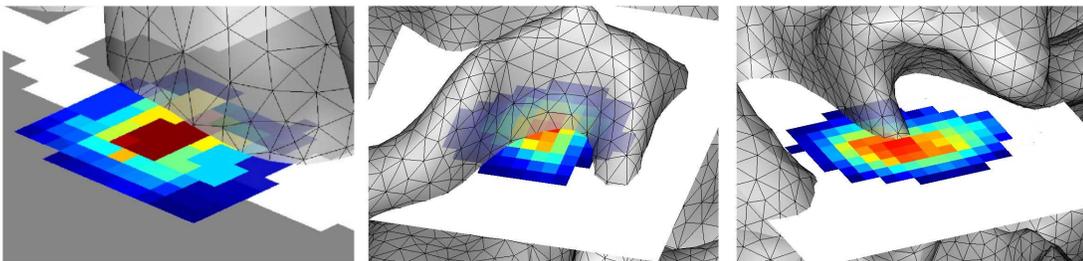


FIG. 3.7 – Noyaux de convolution obtenus pour des nœuds sur maillages corticaux réels. Le noyau sur la gauche montre un masque cortical en superposition.

Soulignons que déterminer la localisation d'un voxel par rapport au ruban cortical, dans le but de déterminer son poids normal, n'est pas trivial. En effet, l'utilisation d'un masque cortical semblerait convenir mais en fait souffrirait d'un point de vue du temps computationnel et elle échouerait dans la profondeur des sillons où la qualité de la segmentation du cortex ainsi que des normales du maillage peuvent être remises en question. Une autre méthode serait de fournir

à chaque nœud une estimation de l'épaisseur corticale locale, au delà de laquelle les voxels à l'extérieur du maillage cortical obtiendraient des poids réduits. Même si notre implémentation est capable de prendre une telle texture d'épaisseur corticale en entrée, nous avons au moment de l'étude choisi de fixer ce paramètre d'épaisseur à une valeur constante de 3 mm. Cela constitue à cette heure la meilleure option, étant donné que l'estimation de l'épaisseur corticale forme un problème entier indépendant [Lerch, 2005], en particulier en travaillant avec une résolution fonctionnelle de $3 \times 3 \times 3 \text{ mm}^3$.

3.2.2 Projection des données fonctionnelles

Une fois les noyaux de convolution calculés pour le maillage entier, on intègre alors les intensités des voxels au niveau des nœuds de la surface : puisque n'importe quel voxel environnant possède une influence estimée sur le nœud, la valeur $s(n_s)$ affectée au nœud est le résultat d'une combinaison linéaire exprimée comme suit :

$$s(n_s) = \sum_{v_i} \omega_s(v_i) \cdot I(v_i) \quad (3.1)$$

où v_i est la zone de voxels au sein de laquelle les influences sur n_s ont été estimées, $w_s(v_i)$ est le poids calculé pour le voxel v_i and $I(v_i)$ est l'intensité de v_i dans l'image fonctionnelle. Cette méthode a été mise au point de sorte que l'étape coûteuse de calcul des masques n'est effectuée qu'une fois par sujet, après quoi toute image fonctionnelle recalée avec l'anatomie peut être rapidement projetée sur la cortex. En pratique, le calcul des noyaux de convolution pour un maillage de 25000 nœuds prend de l'ordre de quelques minutes, et chaque volume est projeté à l'aide de ces noyaux en un temps de l'ordre d'une seconde.

3.3 Expériences

3.3.1 Cartes fonctionnelles simulées

Nous présentons ici une série d'expériences dans le but d'évaluer les bénéfices liés à la projection de données par noyaux de convolutions, en termes de pouvoir de détection, de robustesse à différents types d'erreurs et de sensibilité aux changements de résolution. La plupart de ces expériences ont été proposées précédemment par [Grova et al., 2006] pour son approche à base de diagramme de Voronoï. Dans ce cadre, nous utilisons plusieurs résolutions de maillages corticaux pour tester l'influence de ce paramètre : un modèle «très basse résolution» avec 10000 nœuds, un modèle «basse résolution» (15000 nœuds) et un modèle «haute résolution» (25000 nœuds). On mesure respectivement une distance moyenne

inter-nœuds pour ces maillages de 3,03 mm, 2,56 mm et 2,07 mm. Nous cherchons de cette façon à estimer la contribution de la méthode à base de noyaux et l'influence de la résolution spatiale du maillage. En parallèle, différentes translations, en allant de -5 mm à 5 mm, selon les axes x , y et z , sont appliquées aux maillages à haute et basse résolutions, de façon à simuler les erreurs de recalage rigide par rapport au volume fonctionnel. Les projections sur de tels maillages ont pour but de tester la robustesse de la méthode à ce type d'erreurs, en comparaison avec d'autres méthodes. Finalement, nous avons souhaité reproduire une distorsion géométrique ainsi que des erreurs de segmentation : pour cela, nous avons déplacé chaque nœud de maillage le long de sa direction normale (ou de sa direction opposée), d'une distance (au maximum de 3 mm) donnée par une carte aléatoire précédemment calculée suivant une distribution uniforme comprise entre -3 et 3 mm, et lissée sur la surface à l'aide d'un processus de diffusion présenté dans [Chung et Taylor, 2004] équivalent à un lissage gaussien de largeur à mi-hauteur égale à 21 mm. Le but principal de ce lissage est de préserver un minimum de régularité après distorsion du maillage, comme dans le cas d'erreurs de segmentation ou de recalage et ainsi d'évaluer la sensibilité de la méthode à ce type de bruit, typiquement observable dans les images réelles.

Nous avons également simulé une carte d'activité IRMf, d'une façon similaire à celle présentée dans [Grova et al., 2006] : à partir d'une zone d'activation dessinée sur le maillage cortical, on extrait du volume un ensemble de voxels du ruban cortical que l'on considère comme activés. Puis le volume binaire est lissé par un noyau gaussien 3D de largeur à mi-hauteur 5 mm, puis sous-échantillonné à la résolution des volumes EPI (\approx matrice $61 \times 73 \times 61$, taille de voxel $3 \times 3 \times 3$ mm³) de façon à reproduire la distribution spatiale réelle du signal IRMf. La figure 3.8 illustre une carte d'activation simulée superposée à un volume anatomique.

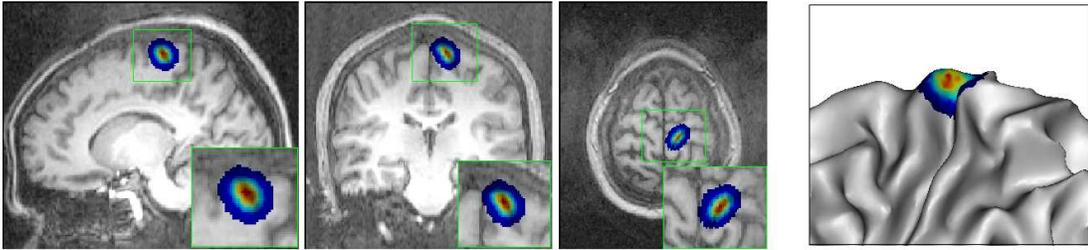


FIG. 3.8 – (*gauche*) Carte fonctionnelle simulée utilisée au cours des différentes expériences. (*droite*) Projection de cette carte fonctionnelle présentée sur un maillage cortical légèrement gonflé à des fins de visualisation.

Pour finir, la même carte d'activation volumique obtenue est projetée sur ces différents maillages pour donner des cartes d'activation surfaciques par quatre techniques de projection distinctes : interpolation au sein de sphères de rayon 3 mm, 5 mm, interpolation le long de la normale extérieure (sur 3 mm) et projec-

tion par noyaux de convolution. Par ailleurs, les méthodes ont été comparées en projetant également un volume fonctionnel à haute résolution (anatomique, *i.e.* $1 \times 1 \times 1 \text{ mm}^3$). Ceci a été mis en oeuvre en calculant des noyaux à résolution anatomique, puis en projetant le volume binaire lissé précédemment créé sur les surfaces à basse, très basse et haute résolution.

Toutes les valeurs ont enfin été normalisées entre 0 et 1 avant d'être comparées d'une méthode à une autre.

Le principe de l'expérience, tel qu'il est décrit dans les paragraphes suivants, consiste à évaluer l'aptitude de chaque méthode à reproduire sur la surface corticale, à partir des cartes volumiques simulées, les régions dessinées *a priori* sur les maillages, faisant office de «vérité-terrain». Après seuillage des cartes surfaciques obtenues par projection, on peut ensuite comparer ces cartes seuillées à la région prise comme référence et estimer les taux d'erreur (nombres de faux positifs, faux négatifs). D'une manière générale, on se place dans le cadre de la méthodologie ROC pour procéder à ces expériences de validation.

3.3.2 Métrique de comparaison

L'analyse par courbes ROC (*Receiving-Operator Characteristic*) permet la quantification de la sensibilité et de la spécificité d'un classifieur binaire en fonction de son seuil de discrimination. L'expérience est alors transcrite en termes de détection. D'après la méthodologie ROC, chaque détection – dans ce contexte, chaque projection seuillée à un seuil donné comme variable – présente, pour une valeur de seuil donnée, un certain taux de nœuds vrais positifs et de faux négatifs au regard de la vérité-terrain correspondante. Ainsi, la courbe ROC trace la sensibilité et la spécificité de la projection pour chaque seuil compris entre 0 et 1. L'aire sous la courbe ROC (notée aire AUC, pour *Area Under Curve*) est alors une valeur intéressante car elle rassemble l'information des diverses sensibilités et spécificités calculées pour une même projection, pouvant ainsi être prise comme indice de comparaison entre les méthodes. Les résultats qui seront décrits dans ce papier, visant à comparer les différentes méthodes de projection de données fonctionnelles sur la surface, reposent principalement sur ces valeurs d'AUC. Il faut cependant noter que, comme les nœuds activés et inactivés n'existent pas en nombres identiques, nous utilisons l'estimateur AUC_{close} [Grova et al., 2006] lequel sélectionne aléatoirement des nœuds inactifs dans un proche voisinage autour de l'aire activée pour l'estimation de la sensibilité et de la spécificité. La valeur résultante en sort moins biaisée, du fait qu'elle est calculée à partir de nombres équivalents de nœuds activés et inactivés.

3.4 Résultats

Nous avons projeté des données fonctionnelles simulées sur les surfaces corticales à trois niveaux de résolution. Pour chaque projection, nous avons calculé une valeur AUC_{close} . Les résultats sont présentés dans le tableau 3.1. Ils tendent à illustrer la meilleure précision de la projection à base de noyaux pour retrouver, depuis un volume simulé, la carte d'activation surfacique prise initialement comme vérité-terrain, en comparaison aux autres méthodes, et ceci pour chaque résolution. Sur les maillages de très basse résolution, les méthodes donnent toutes des résultats proches voire égaux à l'unité. Ceci peut se voir comme un effet du faible nombre de nœuds pour reproduire les variations d'intensité des voxels. Les nœuds se rapprochent alors des valeurs des zones les plus homogènes du volume, à savoir soit 0 soit 1 et sont donc moins sensibles au lissage volumique. Cela peut aussi être dû au recouvrement existant entre les noyaux, qui varie d'une résolution à une autre ; cependant, à la résolution fonctionnelle, ce paramètre n'est probablement pas de grande influence. Nous avons projeté les mêmes volumes fonctionnels simulés sur des maillages corticaux translatés sur les trois axes. Pour chacune des quatre méthodes comparées, nous avons calculé une valeur AUC_{close} pour chaque gamme de translations (Fig. 3.9). On peut ainsi juger de la robustesse de la projection par noyaux de convolution qui montre de bonnes sensibilité et spécificité y compris sur les maillages mal recalés. Aussi, l'axe de translation n'affecte pas les résultats de la même façon : en effet, les décalages sur l'axe z , dans les valeurs négatives (de bas en haut), perturbent rapidement la méthode, suivi par l'interpolation selon la normale. Ce cas particulier souligne en réalité l'influence de l'anatomie dans ces deux méthodes, comparées à l'interpolation sphérique. En effet, étant donné la localisation de l'activation le long du gyrus précentral, des translations de ce type, c'est-à-dire de bas en haut, déplacent le cluster d'activation sous le maillage cortical. De ce fait, seules les méthodes prenant compte des voxels sans *a priori* anatomique peuvent considérer ce cluster. Dans la mesure où l'interpolation à base de noyaux favorise les voxels extérieurs au maillage (mais appartenant au ruban cortical), le cluster d'activation est par conséquent mal décrit après ce décalage en z négatif.

D'autre part, la résolution spatiale du maillage n'a pas d'influence particulière sur ces résultats. D'un point de vue général, les valeurs AUC_{close} semblent plus grandes avec le maillage basse-résolution qu'avec le maillage haute-résolution, pour les diverses raisons précédemment mentionnées. Cependant, d'une résolution à une autre, on observe la même meilleure robustesse de l'interpolation à base de noyaux aux petites translations.

Nous avons projeté des volumes fonctionnels simulés sur le maillage cortical haute-résolution, sur lequel une distorsion géométrique simulée avait été précédemment appliquée. Chaque nœud de maillage était translaté le long de sa direction normale d'une certaine distance aléatoire. Les distances de décalage ap-

TAB. 3.1 – Valeurs AUC_{close} provenant des diverses expériences : estimations de l'influence des résolutions spatiales des maillages et des volumes, de la robustesse des erreurs aléatoires et au décalage uniforme des nœuds des maillages.

	Sphère 5 mm	Sphère 3 mm	Normale ext.	Noyaux
<i>Précision de la détection pour chaque méthode et résolution de maillage</i>				
Très basse résolution (10000 nœuds)	1.000	0.997	1.000	1.000
Basse résolution (15000 nœuds)	0.999	0.978	0.997	1.000
Haute résolution (25000 nœuds)	0.999	0.966	0.965	0.989
<i>Précision de la détection après projection d'images de résolution 1x1x1 mm³</i>				
Très basse résolution (10000 nœuds)	0.997	0.976	0.997	1.000
Basse résolution (15000 nœuds)	1.000	0.992	0.998	1.000
Haute résolution (25000 nœuds)	0.997	0.987	0.959	0.988
<i>Robustesse de la détection aux erreurs de distorsion simulées</i>				
Très basse résolution (10000 nœuds)	1.000	0.991	0.975	0.986
Basse résolution (15000 nœuds)	0.983	0.991	0.975	0.967
Haute résolution (25000 nœuds)	0.975	0.966	0.947	0.979
<i>Précision de la détection après décalage de tous les nœuds de 1 mm vers l'extérieur</i>				
Très basse résolution (10000 nœuds)	1.000	0.975	0.964	0.975
Basse résolution (15000 nœuds)	0.994	0.988	0.976	0.970
Haute résolution (25000 nœuds)	0.963	0.944	0.942	0.951
<i>Précision de la détection après décalage de tous les nœuds de 1 mm vers l'intérieur</i>				
Très basse résolution (10000 nœuds)	0.999	1.000	0.996	0.998
Basse résolution (15000 nœuds)	0.992	0.987	0.991	0.997
Haute résolution (25000 nœuds)	0.992	0.986	0.994	0.984

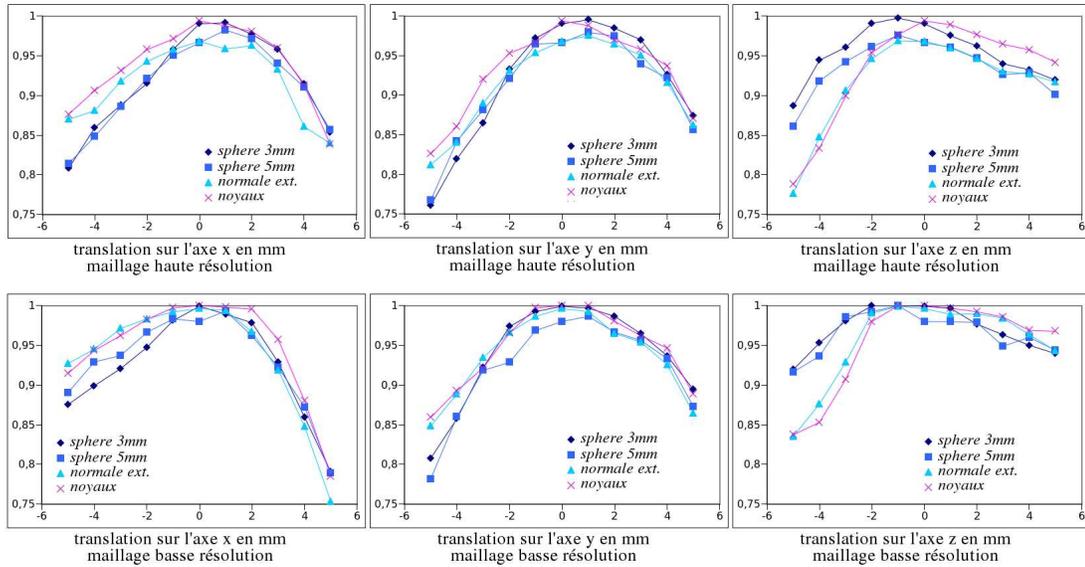


FIG. 3.9 – Robustesse de détection aux petits erreurs de recalage. Les valeurs AUC sont représentées en fonction des décalages appliqués aux maillages de haute et basse résolutions.

pliquées étaient généralement de l'ordre du millimètre (jusqu'à 3 mm), ce qui est raisonnable compte tenu de la résolution fonctionnelle. Nous avons calculé des valeurs AUC_{close} en utilisant des maillages de basse, très basse et haute résolutions. Les résultats sont détaillés dans le tableau 3.1. La projection à base de noyaux est présentée comme étant aussi sensible à ces erreurs que les autres méthodes. Une fois de plus, ceci peut directement dépendre de la direction – extérieure ou intérieure – du décalage appliqué à la surface. Comme mentionné précédemment, la méthode a été mise au point dans l'idée de prendre en compte des intensités de voxels du ruban cortical, *i.e.* hors du maillage cortical. Les voxels de la matière blanche n'ont que très peu d'influence sur les valeurs projetées. Par conséquent, tandis que les translations vers l'intérieur n'affectent probablement pas la prise en compte des voxels d'intérêt, celles vers l'extérieur peuvent perturber la détection. Pour illustrer ce point, la carte de distorsion aléatoire a été dérivée en deux cartes distinctes : l'une ne portant que les scalaires positifs (les nœuds sont tous tirés d'un 1 mm à l'extérieur de la surface piaie) et l'autre les scalaires négatifs (les nœuds sont tous tirés d'un 1 mm à l'intérieur de la matière blanche). L'expérience a été répétée en utilisant ces deux cartes. Au final, notre approche montre une meilleure robustesse lorsque les nœuds sont tirés vers l'intérieur plutôt que vers l'extérieur, alors qu'il n'apparaît aucune différence en utilisant les méthodes à base de sphères.

Nous avons finalement projeté un volume fonctionnel simulé avec des voxels

de $1 \times 1 \times 1 \text{ mm}^3$ sur la surface corticale. Au lieu du même volume qu'à l'étape précédente, nous avons utilisé un volume simulé avant son étape de sous-échantillonnage. Les volumes montraient ainsi le degré de lissage d'une carte fonctionnelle typique mais à une résolution supérieure. D'après les valeurs AUC_{close} présentées dans le tableau 3.1, les méthodes montrent globalement une meilleure précision pour ces volumes à plus haute résolution. Bien sûr, cet effet peut être lié à l'influence de la résolution du maillage puisque lorsqu'on utilise un volume à haute résolution, la résolution spatiale relative du maillage diminue logiquement. Néanmoins, les noyaux à haute résolution incorporent plus d'informations anatomiques autour de chaque nœud, ce qui peut conduire à la stabilité observée dans les valeurs AUC_{close} . Une étape supplémentaire de validation pourrait inclure une mesure de significativité de ces résultats, impliquant des expériences sur un grand nombre de maillages et de clusters d'activation à différentes positions.

Comme illustration du processus, la figure 3.10 présente des projections de cartes fonctionnelles issues de deux protocoles. Une carte volumique SPMt a été calculée pour un contraste simple (mouvement du doigt – repos) à une résolution spatiale de $3 \times 3 \times 3 \text{ mm}^3$. Les images anatomiques et fonctionnelles ont été recalées en utilisant SPM2 [Ashburner et Friston, 2000]. Cette carte a été projetée sur le maillage cortical correspondant pour illustrer le comportement de notre méthode. La figure présente la même projection réalisée à une interpolation de type sphère (de rayon 5 mm), à des fins de comparaisons. On peut y voir que les nœuds situés dans le creux du sillon montrent de plus grandes valeurs sur la projection par méthode des noyaux que sur la projection à base des sphères : en effet, dans cette région, la méthode à base de sphères moyenne les intensités de nombreux voxels appartenant à la matière blanche comme illustré dans la figure 3.10, diminuant de ce fait la valeur projetée. Ceci montre une fois de plus les avantages liés à l'intégration d'information anatomique dans le processus de projection.

3.5 Discussion

3.5.1 Choix du critère d'orthogonalité

Dans le but de calculer les distances géodésique et normale pour tout voxel dans le voisinage d'un nœud, chaque voxel reçoit – comme il a été fait référence précédemment – un nœud normal associé sur la surface. Puis, à partir de ce nœud, on calcule les deux distances, puis les poids. Ces associations résultent d'un algorithme de propagation de type *Fast-Marching*. Créer des relations entre des voxels et des nœuds du maillage en utilisant des distances géodésiques, plutôt que des distances euclidiennes, permet de gérer la nature pliée du cortex. Mais encore, l'heuristique d'association que nous utilisons présente divers avantages en comparaison aux autres. Par exemple, le critère du nœud le plus proche échoue généralement dans les situations où plusieurs nœuds sont quasiment équidistants

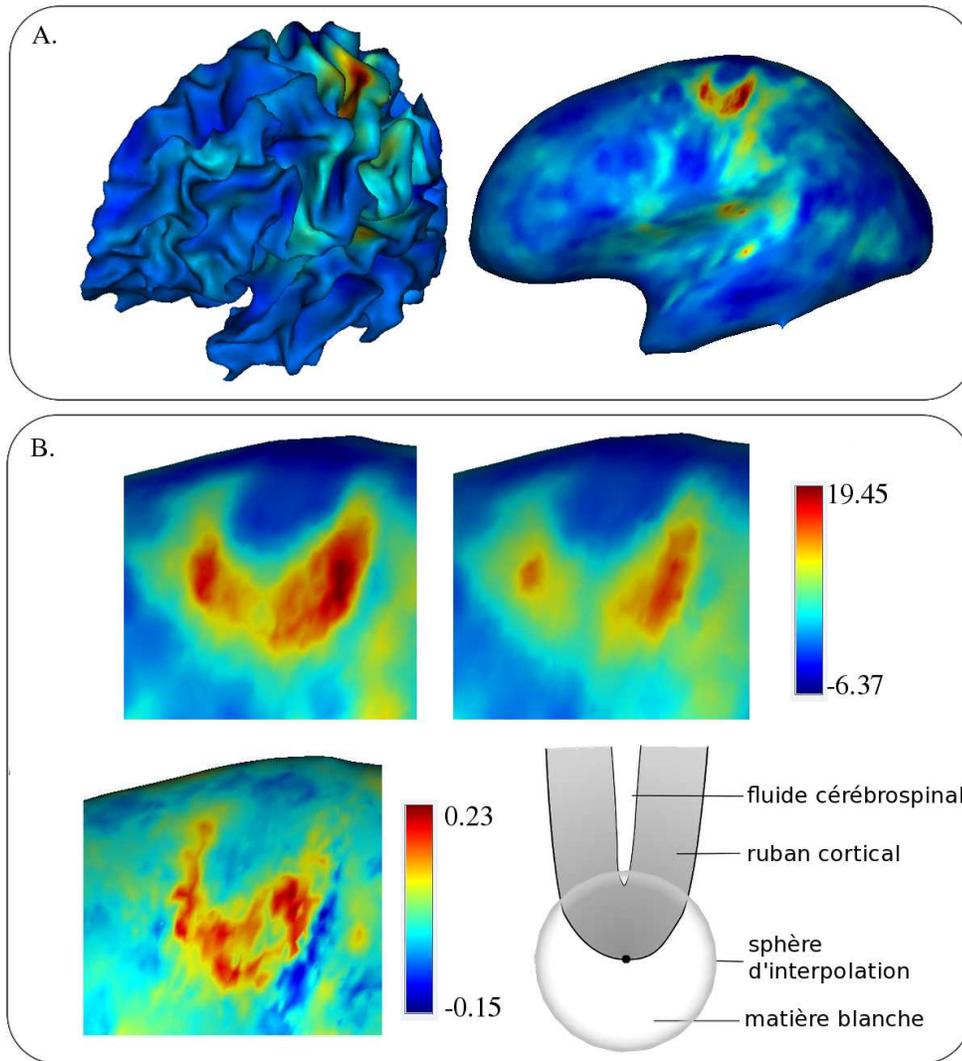


FIG. 3.10 – A – Projection d’une carte SPMt sur son maillage cortical correspondant, présentée sur des surfaces originale et gonflée – B. (*haut*) Vue agrandie d’activations projetées : (*gauche*) par méthode des noyaux (*droite*) par méthode des sphères de rayon 5 mm. (*en bas à gauche*) Différence entre les deux textures (*en bas à droite*) cas d’une sphère d’interpolation au fond d’un sillon cortical.

du nœud considéré, comme à l’intérieur des sillons, et un léger décalage peut ainsi mener à des associations de nœuds totalement différentes. Cela peut ainsi mener à des cas aberrants, comme lorsque deux voxels voisins sont associés à des nœuds appartenant à deux faces opposées d’un même sillon. De même, se baser directement sur des normales du maillage conduirait à des situations similaires.

A ce titre, la façon de propager des associations de nœuds ainsi que des distances d'un voxel à un autre offre une cohérence géométrique parmi ces nœuds, en donnant implicitement préférence aux nœuds du même côté du sillon que le centre du noyau courant. Ceci augmente en conséquence la robustesse de la méthode aux erreurs de recalage anatomo-fonctionnel.

3.5.2 Comparaisons avec d'autres méthodes

Moyenner les intensités des voxels dans une sphère centrée autour d'un nœud peut conduire au mélange de signaux provenant de différentes structures comme les faces opposés d'un sillon, ou matière grise et matière blanche. Dans notre approche, la forme des zones d'interpolation est fortement influencée par l'anatomie locale, ce qui permet d'éviter le mélange des sources avec des signaux étrangers, pénalisés par les poids géodésiques et normaux. De plus, par l'interpolation à base de sphères, les voxels à l'intérieur de la sphère contribuent de façon équivalente à la valeur attribuée au nœud alors qu'une des hypothèses principales derrière la méthode à base de noyaux suggère que les voxels participent en des proportions variées à la valeur projetée, en fonction de la pertinence de leur localisation par rapport au nœud considéré.

Moyenner les intensités des voxels le long de la normale extérieure à chaque nœud permet de même d'éviter de mélanger l'information provenant de différentes sources. Tout d'abord, seuls les voxels «à l'extérieur» de la surface sont considérés, donnant ainsi la préférence aux signaux du ruban cortical. Ensuite, l'information normale sélectionne les voxels à moyenner, ce qui introduit un premier niveau d'information anatomique comme la géométrie locale. Cependant, l'information normale souffre d'un certain nombre de limitations : tout d'abord, le nombre de voxels considérés reste toujours faible, au regard des résolutions spatiales du maillage et du volume fonctionnel. Beaucoup d'information est ainsi ignorée par le processus puisque seule une simple ligne est prise en compte. Ensuite, la méthode rend la projection sensible à la qualité de l'estimation des normales, qui peut être remise en question surtout dans le creux des sillons. Dans ce cas, la projection par la méthode des noyaux dépasse ce problème en propageant l'information de «proximité normale» d'un voxel aux autres.

La projection basée sur le diagramme de Voronoï [Grova et al., 2006] incorpore plus de caractéristiques anatomiques. En effet, la moyenne des intensités des voxels autour de chaque nœud est réalisée à l'intérieur d'une cellule du Voronoï, dont la forme est contrainte par la géométrie locale du cortex. Davantage de voxels contribuent ainsi à chaque valeur projetée, par rapport à l'interpolation sur la normale. Également, par l'utilisation d'un masque pour écarter les voxels hors du cortex, et par la parcellisation du ruban cortical à

partir des nœuds, la méthode empêche le mélange des signaux provenant de structures anatomiques différentes. Néanmoins, choisir d'associer un voxel à un seul nœud de surface est un point discutable. Dans notre approche, du fait que chaque voxel peut très bien recevoir son signal de la part de plusieurs nœuds, l'intensité d'un voxel peut être rétribuée à plusieurs nœuds, leurs influences dépendant de leurs distances – géodésiques et normales – au nœud donné. De la sorte, contrairement aux cellules du diagramme de Voronoï, les zones d'interpolation de deux nœuds voisins se recouvrent, sans pour autant mélanger les signaux de structures étrangères, pénalisées par des poids faibles. On pourrait alors avancer que pour y remédier, une projection de type Voronoï pourrait être suivie d'un lissage surfacique, afin de «redistribuer» l'activité. Mais le lissage ne distribuerait que sur un voisinage réduit sur la surface alors que notre méthode autorise l'intensité d'un voxel dans le creux d'un sillon à être projetée sur des nœuds distants (au sens géodésique) appartenant à des faces opposées d'un sillon. Ce problème est particulièrement important compte tenu de la résolution relativement faible à ce jour des données fonctionnelles classiques.

Un avantage de l'approche par Voronoï réside dans sa capacité à intégrer un maximum d'information, y compris des voxels éventuellement distants de la surface mais appartenant quand même à des cellules du Voronoï. Ceci confère une robustesse au processus face à certains cas de segmentation erronée, par exemple lorsqu'une frontière matière grise/matière blanche mal détectée conduit à des crêtes gyrales trop basses. De plus, l'utilisation d'un masque fonctionnel élimine les voxels ne contenant pas d'information. Dans notre méthode, les voxels non-significatifs sont systématiquement filtrés du fait qu'ils ne se trouvent dans le champ d'influence d'aucun nœud, tandis que le paramètre de décroissance offre la possibilité de prendre en compte ces voxels lointains.

La projection par noyaux rassemble ainsi les avantages du recouvrement des sphères d'interpolation et de la forme anatomique des cellules du Voronoï. D'un point de vue général, l'implémentation actuelle permet d'accentuer n'importe quel paramètre indépendamment des autres : en choisissant une fonction de poids géodésique nulle, seule l'influence normale est considérée et l'interpolation devient analogue à l'interpolation suivant la normale extérieure. En choisissant une fonction porte symétrique pour les influences normale et géodésique, on peut obtenir différentes formes de sphères déformées par la géométrie locale. L'utilisateur peut ainsi donner préférence à n'importe lequel de ces facteurs d'influence et ainsi obtenir des résultats se rapprochant d'une méthode différente.

3.6 Projection par résolution d'un problème inverse

Nous avons pensé, dans un premier temps, procéder par approche de type «problème inverse», dans la mesure où le problème revient en fait à inverser le processus d'image pour revenir à la source sur le ruban cortical. En effet, le processus d'acquisition à la base des images fonctionnelles effectue un échantillonnage en voxels du signal en provenance du ruban cortical. Pour retrouver ce signal au travers des volumes par approche de type «problème inverse», il faut donc disposer d'un modèle de formation des images (problème direct). En partant du modèle proposé au paragraphe 3.1.3, on estime que chaque voxel v_k a capté du signal provenant de différents nœuds s_i . On note I_V l'intensité dans le volume, I_S l'intensité sur la surface et a l'«activité» corticale. Ces variables correspondent schématiquement aux différentes étapes de la formation d'image, exprimé par le modèle. L'activité surfacique a est ce qu'on cherche ; I_S est l'intensité sur la surface, qui tient compte des influences superficielles entre colonnes corticales voisines ; I_V est l'intensité mesurée dans le volume, après acquisition/échantillonnage par le scanner IRM. D'une manière comparable à celle de [Warnking, 2002], on définit les intensités I_S et I_V comme des combinaisons linéaires, respectivement de a et de I_S . L'intensité en un nœud $I_S(s_i)$ est ainsi définie comme une moyenne des activités corticales environnantes $a(s_j)$ pondérées par leur distance géodésique / «anatomique» au nœud. Le modèle de décroissance par rapport à cette distance est donné par $\omega_g(s_i, s_j)$.

On écrit pour I_S :

$$I_S(s_i) = \sum_{j=1}^{N_s} \omega_g(s_i, s_j) \cdot a(s_j) \quad (3.2)$$

$$\text{avec } \omega_g(s_i, s_j) = e^{-\frac{d_g(s_i, s_j)^2}{2\sigma_g^2}}$$

d_g étant la distance «géodésique» entre les nœuds s_i et s_j , et σ_g un paramètre réglé par l'utilisateur.

De même, on écrit pour I_V :

$$I_V(v_k) = \sum_{i=1}^{N_s} \omega_e(s_i, v_k) \cdot I_S(s_i) \quad (3.3)$$

$$\text{avec } \omega_e(s_i, v_k) = \frac{1}{\sqrt{2\pi\sigma_e^2}} \cdot e^{-\frac{d_e(s_i, v_k)^2}{2\sigma_e^2}}$$

d_e étant la distance euclidienne entre le nœud s_i et le voxel v_k , et σ_e un paramètre réglé par l'utilisateur.

De 3.2 et 3.3, on déduit :

$$I_V(v_k) = \sum_{i=1}^{N_s} \omega_e(s_i, v_k) \cdot \left[\sum_{j=1}^{N_s} \omega_g(s_i, s_j) \cdot a(s_j) \right] \quad (3.4)$$

On pose donc :

$$V = M \cdot A \quad (3.5)$$

$$\text{avec } V = \begin{bmatrix} I_V(v_1) \\ \vdots \\ I_V(v_{N_v}) \end{bmatrix}, \quad A = \begin{bmatrix} a(s_1) \\ \vdots \\ a(s_{N_s}) \end{bmatrix} \quad \text{et} \quad M = \underbrace{\begin{bmatrix} \vdots \\ m_{jk} \\ \vdots \end{bmatrix}}_{N_s \text{ colonnes}} \left. \vphantom{\begin{bmatrix} \vdots \\ m_{jk} \\ \vdots \end{bmatrix}} \right\} N_v \text{ lignes}$$

d'où :

$$I_V(v_k) = \sum_{j=1}^{N_s} m_{jk} \cdot a(s_j) \quad (3.6)$$

$$\text{avec } m_{jk} = \sum_{i=1}^{N_s} \omega_e(s_i, v_k) \cdot \omega_g(s_i, s_j)$$

Pour déterminer l'activité en chaque nœud en fonction de l'intensité en chaque voxel, il faut donc inverser le système 3.5. La solution optimale au sens des moindres carrés est donnée par :

$$A = (M^t \cdot M)^{-1} \cdot M^t \cdot V \quad (3.7)$$

Etant donné le modèle sous-jacent, le signal d'un point de la surface ne sera dispersé qu'à une distance de quelques millimètres et donc sur un petit ensemble de voxels, comparé à la taille du volume total. De nombreux coefficients m_{jk} seront donc nuls et on aura donc une matrice $(M^t \cdot M)$ presque creuse. Toutefois, son inversion paraît problématique au vu de la taille de cette matrice $N_s \times N_s$, avec N_s généralement de l'ordre de 20000 nœuds. Une telle matrice codée en flottants avoisinerait les 1.6 Go d'espace mémoire, ce qui rend complexe son inversion par une méthode classique. Sans compter cet obstacle, la mise en oeuvre de cette méthode serait triviale et ne consisterait plus qu'en un simple produit matriciel. Il existe des techniques pour inverser ce genre de matrices. L'implémentation de la méthode à l'aide de ce genre de techniques peut ainsi constituer une piste de travail à venir.

3.7 Conclusion

Dans ce chapitre, nous proposons une méthode permettant la projection d'images fonctionnelles sur la surface corticale. Reposant sur des hypothèses physiologiques et de modèle d'image, elle détermine, pour chaque nœud du maillage, une zone d'interpolation spécifique, influencée par l'anatomie locale, au sein de laquelle les intensités des voxels sont moyennées. L'appliquer à des cartes d'activation peut servir à des fins de visualisation, de même qu'à des tâches de localisation corticale de foyers d'activation par l'usage de systèmes de coordonnées surfaciques ([Clouchoux et al., 2005, Fischl et al., 1999]), en comparaison avec la localisation dans des espaces normalisés 3D. Mentionnons enfin que cet algorithme est librement disponible et distribué avec la plate-forme BrainVISA ¹. En application aux séquences fonctionnelles de données brutes recalées avec l'anatomie, les représentations surfaciques des images IRMf brutes sont essentielles dans le cadre des analyses statistiques restreintes au cortex, telles que le *Cortical Surface Mapping* [Andrade et al., 2001], ou l'analyse de groupe structurelle telle que nous la présentons dans ce manuscrit à partir du chapitre 4. Les expériences menées sur divers jeux de données simulées ont montré de meilleures sensibilité, spécificité et robustesse aux erreurs de recalage et de distorsion géométrique, en comparant notre méthode à l'interpolation au sein de sphères et le long des normales extérieures. Cela dit, déduire une représentation surfacique du signal de la surface corticale, d'où il est en fait originaire, à partir des volumes de voxels, est un problème difficile dû aux faibles résolutions des images fonctionnelles. Son contexte deviendra plus adéquat à mesure que les résolutions d'image augmenteront et que les problèmes préliminaires se résoudreont (par exemple meilleures segmentation des interfaces corticales, meilleure estimation de l'épaisseur corticale, diminution des effets de volume partiel, etc...). En vertu de ceci, les chapitres suivants aborderont l'analyse de groupe structurelle surfacique de données fonctionnelles, au sein de laquelle ce travail prend place comme étape préalable.

¹<http://brainvisa.info>

Chapitre 4

Représentation et analyse de groupe surfaciques structurelles

Dans ce chapitre, nous mettons en œuvre une approche à la fois structurelle et surfacique pour représenter les cartes statistiques d'activation individuelles. Cette représentation décrit les cartes sous forme d'objets et se concentre sur la structure des images à l'aide d'un primal sketch de l'espace-échelle. Les cartes individuelles utilisées en entrée sont obtenues après projection sur le maillage cortical des données fonctionnelles recalées avec l'anatomie et calcul de cartes surfaciques d'effets par la méthode incrémentale décrite dans [Roche et al., 2004]. Une fois ces descriptions extraites des images de chaque sujet, la méthode procède à une comparaison de ces descriptions, et tente d'exhiber des structures communes à certains sujets voire à l'ensemble du groupe. Cette comparaison donne lieu à une détection des activations reproductibles à l'échelle du groupe tout en conservant l'information des résultats individuels.

L'approche mise en œuvre s'inspire de celle développée par [Coulon, 1998, Coulon et al., 2000] dans le domaine volumique. L'adaptation des différentes étapes de l'approche à un domaine aussi particulier que le maillage cortical implique, en plus de la résolution des problèmes liés aux propriétés des images fonctionnelles, d'aborder le problème de la mise en correspondance surfacique entre sujets.

L'analyse produit un ensemble de résultats structurels sur la surface. Quelle confiance donner à ces résultats par rapport à d'autres ? La question de la significativité des résultats structurels surfaciques est également abordée dans ce chapitre, où nous présentons une méthode permettant de qualifier les résultats à l'aide d'un indice de significativité, et ainsi de contrôler le risque d'erreur de type I.

4.1 L'approche multi-échelles

4.1.1 Introduction

La représentation structurelle des images fonctionnelles pose la question de la nature du contenu d'intérêt existant dans ces images. Le premier chapitre, par son état de l'art sur l'approche structurelle en analyse fonctionnelle, évoque l'intérêt des méthodes en question à l'égard des objets contenus dans les images fonctionnelles, ainsi que des relations entre ces objets. Ces objets peuvent par exemple être reliés à des maxima locaux issus d'un algorithme de montée des eaux [Thirion et al., 2007b], ou encore être extraits à partir de représentations multi-échelles des images [Coulon et al., 2000]. Puis, le chapitre 2 développe les intérêts d'une analyse réalisée directement sur la surface corticale. Enfin, au chapitre 3, nous présentons une méthode de génération de cartes fonctionnelles surfaciques : ces cartes représentent, sur les maillages corticaux, les données BOLD des volumes. Dans ce cadre, l'approche multi-échelles est intéressante, car la prédiction de l'échelle des objets d'intérêt dans ces cartes n'est pas triviale. Cette approche dispose d'un formalisme particulier, notamment au travers de la notion d'*espace-échelle*. Une présentation en est donnée aux paragraphes suivants.

4.1.2 Une approche «vision par ordinateur»

L'approche multi-échelles provient à la base du monde de la vision par ordinateur et fait partie des techniques de traitement d'image étudiant les propriétés structurelles des images. Dans ce domaine, l'information recherchée est généralement mieux véhiculée par la structure d'une image que par les intensités des *pixels*. Par définition, une image représentant une *scène* contient une structure constituée d'un *fond*, *i.e.* un arrière-plan caractérisé par l'absence d'information, ainsi que d'un ou plusieurs *objets d'intérêt*. L'image contient ainsi une multitude de primitives de différentes tailles, lesquelles se rapportent à diverses échelles spatiales de l'image. A l'échelle originale, l'image présente beaucoup de détails. Ces détails disparaissent à mesure qu'on monte dans les échelles. Un objet d'intérêt contenu dans cette image peut de ce fait être caractérisé par une échelle de représentation, située entre deux limites, d'un côté, au maximum, la taille de la scène, de l'autre, au minimum, la taille d'un *pixel* de l'image.

Dans un contexte de détection, il arrive qu'on ne dispose d'aucun ou très peu d'*a priori* sur l'échelle à laquelle se trouve l'objet recherché. Il est alors souhaitable de balayer un certain champ d'échelles possibles afin d'augmenter les chances de détecter l'objet. De la même manière, une description *exhaustive* d'un objet d'intérêt dans l'image peut présenter différents niveaux d'échelles, se rapportant par exemple à des degrés hiérarchiques de détails. Prenons l'exemple classique – également repris dans [Coulon, 1998, Cachia, 2003] – de l'arbre : si

l'on observe un arbre, il est évident que s'y intéresser à l'échelle du nanomètre ou du kilomètre ne présente que peu d'intérêt. En revanche, il existe un intervalle de grandeurs, allant du millimètre au mètre, qui permet de le décrire et de l'analyser de différentes manières, selon que l'on s'intéresse à sa forme générale, à ses branches, à ses feuilles, ou bien à la texture de son écorce. Dans le même genre d'idée, ce même type de description multi-échelles se retrouve dans les cartes routières ou géographiques pour permettre une interprétation aussi exhaustive que possible de la scène. Une carte contient aussi bien des structures fines, telles que les routes ou les fleuves, que des structures de plus grande taille, comme les forêts, les massifs montagneux, voire des pays ou des continents. Pour ce qui est de l'anatomie du cortex, sa description est traditionnellement faite à plusieurs niveaux d'échelles : hémisphères, lobes, gyri, aires cytoarchitectoniques, colonnes corticales...

Dans le cadre de la vision par ordinateur, l'analyse des échelles grossières sert en somme à la *localisation* des objets d'intérêt de la scène (qui peut notamment permettre à un robot de prendre une décision rapide sur la base de cette information) tandis que les échelles fines servent à la *caractérisation* des détails des objets. On peut de même souligner que la représentation multi-échelles d'un signal ou d'une image peut être motivée par une volonté de filtrer certains détails jugés gênants ou inintéressants et par conséquent de simplifier les traitements effectués sur le signal ou l'image en question.

Concernant les images fonctionnelles cérébrales, les travaux sur le sujet [Poline et Mazoyer, 1994] montrent en particulier une meilleure sensibilité des techniques en introduisant comme paramètre dans l'analyse l'échelle des activations recherchées. Les travaux de [Worsley et al., 1996] sur la recherche d'activations au sein d'un type d'espace-échelle font de même état du théorème des *matching filters* qui spécifie que pour tout objet, il existe une échelle optimale pour sa détection. Par ailleurs, une activation présente certaines propriétés spécifiques, qui peuvent aider à sa détection, comme une taille d'une échelle plus petite que celle d'un lobe mais plus grande que l'échelle d'un voxel, ainsi que son caractère visuel remarquable qui ressort du fond de l'image. Dans les cas où une activation montre plusieurs composantes voisines, celles-ci peuvent former un niveau de description plus fin d'une seule et même région activée de plus grande dimension. Enfin, au contraire, sous l'effet du bruit caractéristique des cartes statistiques, même surfaciques, une activation peut parfois injustement apparaître sous forme de deux sous-parties : néanmoins, prises à une échelle plus haute, elles appartiennent clairement au même objet. L'ensemble de ces considérations justifient l'intérêt à porter à la structure des images fonctionnelles, et ces dernières forment ainsi un cadre pertinent d'application des techniques multi-échelles.

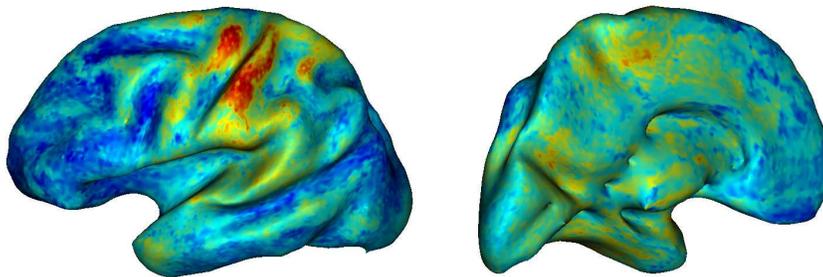


FIG. 4.1 – Exemple de carte statistique t individuelle surfacique sur maillage cortical gonflé en vue externe et interne

4.1.3 Notion d'«espace-échelle»

A la base de l'approche multi-échelles, l'idée de considérer différents niveaux de représentations d'une même image originale se retrouve historiquement au travers des techniques *multi-résolutions*, c'est-à-dire se basant sur différents *degrés discrets* de résolution d'une même image. En particulier, la notion de *représentations pyramidales* [Burt, 1981, Crowley, 1981] désigne un type de représentation multi-échelles, dans laquelle le signal, ou l'image, est soumis à des *lissages* et *sous-échantillonnages* répétés. A ce titre, l'utilisation du lissage et du sous-échantillonnage place ces représentations en précurseurs des représentations par espace-échelle [Witkin, 1983, Koenderink, 1984, Weickert et al., 1999] et des analyses multi-résolutions.

La notion d'*espace-échelle* pour un signal 1D a reçu un formalisme théorique avec les travaux de [Witkin, 1983]. Ces travaux ont notamment introduit le concept d'*échelle* comme *paramètre continu*. L'*espace-échelle* est alors défini comme une famille de signaux reliés par un seul paramètre continu, le *paramètre d'échelle*, décrivant un *degré de lissage* appliqué au signal original. Au travers de cet espace, [Witkin, 1983] met un accent particulier sur l'étude du comportement des primitives de l'image lorsque cette échelle évolue. Puis, [Koenderink, 1984] a étendu ce formalisme aux images bidimensionnelles : le paramètre d'échelle est depuis lors associé de façon classique à des dimensions spatiales d'images.

Les travaux de [Witkin, 1983, Koenderink, 1984] sur l'espace multi-échelles linéaire, furent le point de départ de toute une famille de techniques utilisant les équations aux dérivées partielles, que l'on qualifie aussi de techniques de diffusion. On peut schématiquement les classer en trois catégories : l'espace-échelle linéaire (cf §4.1.4), les techniques de diffusion anisotrope (cf §4.1.5), et les équations d'évolution de courbes. On pourra trouver dans [Deriche et Faugeras, 1995] une revue de l'ensemble de ces techniques.

4.1.4 L'espace-échelle linéaire

4.1.4.1 Définition axiomatique

D'après les travaux décrits par [Witkin, 1983] pour les signaux temporels et par [Koenderink, 1984] pour les images, la représentation en espace-échelle d'un signal mono ou bidimensionnel repose sur la génération d'une famille de signaux obtenus à partir du signal original. Cette famille est reliée par un paramètre d'échelle, associé au degré de lissage appliqué à chaque image, et par conséquent au niveau de détails présents dans chaque image. Le concept d'espace-échelle est très générique et selon les propriétés souhaitées on s'intéresse plutôt à un type ou un autre d'espace-échelle. L'*espace-échelle linéaire* est le plus communément utilisé en traitement d'image. Il est défini par les axiomes suivants :

- *Linéarité* : si l'intensité du signal g en un point devait être multipliée par un facteur A , alors il devrait arriver la même chose à l'intensité observée en ce point après lissage, soit [Weickert et al., 1999] :

$$\Phi(Ag, \sigma) = A\Phi(g, \sigma) \quad (4.1)$$

avec Φ la fonction de lissage associée à l'espace, σ le paramètre d'échelle.

- *Isotropie* : chaque direction dans l'image doit être traitée de la même manière.

- *Homogénéité* : chaque lieu dans l'image doit être traité de manière identique.

- *Invariance d'échelle* : si l'étendue d'un motif dans l'image à l'échelle σ est multipliée par un facteur λ , alors la taille d'un motif équivalent dans l'image à l'échelle σ doit également être multipliée par un facteur λ après lissage à une certaine échelle σ' fonction de σ et λ .

- *Causalité* : cette propriété exprime l'idée selon laquelle aucune nouvelle structure n'est introduite par le lissage, ce qui est une condition nécessaire à une analyse cohérente du contenu de l'image. Tout élément ou structure à l'échelle $\sigma > 0$ a donc une «cause» dans l'image originale. Cette propriété peut aussi être prise comme axiome supplémentaire. Elle est facile à formaliser pour les signaux monodimensionnels, pour lesquels il suffit d'exiger la «non-apparition» de nouveaux *extrema* dans les échelles. Néanmoins, cette règle ne permet pas de garantir la causalité dans le cas des images à deux dimensions ou plus. On se résout dans ce cas à retenir la formulation de [Koenderink, 1984], laquelle interdit alors la création dans les échelles croissantes de *nouvelles surfaces de niveau*.

Etant donnée cette axiomatique, il est alors possible de montrer [Koenderink, 1984] que la famille $L(., \sigma)$ ainsi construite vérifie une équation aux

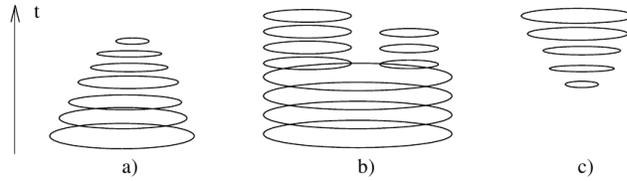


FIG. 4.2 – Illustration de la règle de causalité : les courbes de niveau évoluent à travers les échelles. a) une surface de niveau disparaît. b) Une courbe de niveau se sépare en deux (avec par exemple la création d'un nouvel extremum) sans qu'une nouvelle courbe de niveau soit créée. c) Une nouvelle courbe de niveau est créée, ce qu'interdit la règle de causalité.

dérivées partielles particulière : l'équation de la chaleur.

$$\frac{\partial L}{\partial \sigma} = \frac{1}{2} \Delta L \quad (4.2)$$

avec l'image originale en condition initiale. Dans le cas continu, on montre que cette équation peut être résolue au temps t par convolution du signal original par un noyau gaussien de variance équivalente à σ . Schématiquement, la durée de diffusion de chaleur se rapporte au degré de lissage apporté à l'image. On a ainsi :

$$L(x_1, \dots, x_N, \sigma) = f(x_1, \dots, x_N) * G_\sigma(x_1, \dots, x_N) \quad (4.3)$$

avec

$$G_\sigma(x_1, \dots, x_N) = \frac{1}{(2\pi\sigma)^{N/2}} e^{-\frac{(x_1^2 + \dots + x_N^2)}{2\sigma}} \quad (4.4)$$

N représente ici la dimension de l'image et x_1, \dots, x_N sont les coordonnées spatiales.

De façon générale, le noyau gaussien est remarquable pour être le seul type de noyaux permettant de construire un espace-échelle linéaire isotrope. Cette unicité est démontrée dans les travaux [ter Haar Romeny et al., 1992, Babaud et al., 1986].

4.1.4.2 Primitives et structures profondes : évolution dans les échelles

On a dit auparavant que les travaux de [Witkin, 1983, Koenderink, 1984] mettent l'accent sur l'intérêt de la structure des images : [Witkin, 1983] s'intéresse par exemple aux passages par zéro des dérivées secondes du signal, et [Koenderink, 1984] en étudie la structure profonde (*deep structure*) : celui-ci montra que l'étude de la géométrie différentielle des images et de l'évolution de structures à travers les échelles (*dynamic shape* [Koenderink et van Doorn, 1986]) est essentielle pour la description de la forme de tout objet naturel. Dans les deux

cas, l'intérêt est centré sur des *points particuliers* des images, parfois reliés à des structures d'intérêt sous-jacentes, tels que des contours ou les *blobs* définis par [Lindeberg, 1993a], et l'étude de l'évolution de ces points à travers les échelles, suggérée par [Koenderink, 1984], permet d'obtenir une description *exhaustive* du contenu d'une image. [Witkin, 1983] fait justement remarquer que les structures qui existent à différents niveaux d'échelle d'une image sont celles qui «*sautent aux yeux*» dans l'image originale.

Le cadre théorique fourni par l'espace-échelle linéaire est pratique : les propriétés du lissage gaussien sont telles qu'elles permettent la connaissance théorique du comportement à travers les échelles de certains points particuliers des images, tels que des passages par zéro de dérivées. Sur cette base, de nombreux travaux sont apparus sur les liens existants entre différentes échelles. On peut citer les liens :

- entre les points d'images :
- entre les jonctions ou les passages par zéro des dérivées [Topkar et al., 1994, Lindeberg, 1994a]
- entre les contours [Lindeberg, 1996]
- entre des lignes particulières [Fidrich, 1997, Morse et al., 1994, Pizer et al., 1994, Puff et al., 1994]
- entre des objets ou des régions particulières dans l'image [Pizer et al., 1986, Lindeberg, 1993a].

Ces idées ont été également adaptées au cadre de l'espace-échelle non linéaire [Gerig et al., 1995].

4.1.5 Diffusion anisotrope

Une conséquence de la diffusion linéaire isotrope est de faire disparaître et de délocaliser les contours. L'idée d'un lissage non-homogène qui ne lisserait pas les zones de contours est introduite par [Perona et Malik, 1990] en abandonnant l'axiome d'homogénéité pour la construction de l'espace-échelle. Ils introduisent alors un coefficient de conduction variable, fonction des contours par l'intermédiaire du gradient, pour contrôler la diffusion. L'équation régissant la famille d'images ainsi créée devient :

$$\frac{\partial L}{\partial \sigma} = \nabla \cdot (c(x, y, \sigma) \cdot \nabla L) \quad (4.5)$$

avec ∇L le gradient de L , et $c(x, y, \sigma)$ de la forme $g(\|\nabla L(x, y, \sigma)\|)$ (un certain nombre de propriétés étant exigées sur la décroissance de g). Lorsque c est une fonction constante, on observe que l'équation (4.5) équivaut à l'équation de la chaleur (4.2). De nombreuses variantes ont ensuite été proposées à partir de cette idée : les premières ont pour objectif d'améliorer le modèle de

[Perona et Malik, 1990] qui pose des problèmes théoriques de stabilité et n'admet pas de solution régulière [Catté et al., 1992]. La solution la plus immédiate consiste à régulariser le gradient avant de calculer le coefficient de conduction [Catté et al., 1992, Nitzberg et Shiotani, 1992].

D'autres développements portent également sur le renforcement du caractère anisotrope, par rapport à l'équation (4.5). L'idée générale de ces schémas consiste à lisser conditionnellement au gradient, seulement dans les directions perpendiculaires à celui-ci, *i.e.* le long des courbes de niveau [Krissian et al., 1997, Nitzberg et Shiotani, 1992, Alvarez et al., 1992]. De même, les espaces-échelle *morphologiques* [Jackway, 1995] procèdent au lissage, non plus isotrope sur les intensités, mais sur les contours des formes contenues dans les images, conduisant ainsi par exemple à des dilatations/érosions de formes au travers des échelles.

4.2 Espace-échelle d'une image discrète

4.2.1 Grille discrète régulière plane

Le domaine discret pose problème si l'on souhaite respecter l'axiomatique stricte de l'espace-échelle linéaire telle que décrite au paragraphe 4.1.4.1. Par exemple, l'utilisation d'un noyau gaussien échantillonné ne permet pas de garantir la causalité.

La théorie discrète développée par [Lindeberg, 1994b] est ici présentée en application à une *grille régulière plane*. La causalité elle-même n'est pas directement exprimable dans le domaine discret à partir de la formulation continue telle qu'elle a été proposée par [Koenderink, 1984], car il utilise le concept de lignes de niveau qui n'ont pas de correspondance dans le cas discret, ou en tout cas pas en tant qu'ensembles de points de l'image. [Lindeberg, 1994b] propose donc une nouvelle expression discrète de cet axiome fondamental, exigeant que si à un niveau d'échelle σ_0 un point x_0 est un *maximum* (ou inversement un *minimum*) *local*, son intensité ne doit pas croître (ou inversement décroître) lorsque le paramètre d'échelle augmente. Cette formulation est équivalente à celle de [Koenderink, 1984], puisque la montée/descente en intensité d'un *maximum/minimum* et l'apparition d'une nouvelle ligne de niveau sont équivalentes.

Pour développer la formulation discrète de l'espace-échelle à partir de l'axiomatique, [Lindeberg, 1994b] postule que la représentation en espace-échelle d'un signal peut être construite par convolution avec une famille de noyaux T telle que :

$$L(x, \sigma) = \sum_{\xi \in \mathbb{N}^N} T(\xi, \sigma) L_0(x - \xi) \quad (4.6)$$

où N représente la dimension de l'image. Il caractérise alors les noyaux permettant de conserver causalité, homogénéité et isotropie (les *noyaux espace-échelle*)

et montre finalement qu'une famille de signaux discrets à un paramètre est une *représentation espace-échelle* si et seulement si elle vérifie l'équation différentielle semi-discrète (discrète dans le domaine spatial mais continue pour l'échelle) suivante :

$$\frac{\partial L}{\partial \sigma} = \mathcal{A}L \quad (4.7)$$

\mathcal{A} étant un opérateur linéaire, positif, à coefficients symétriques et de somme nulle, et invariant par translation. On pourra trouver plus de détails dans [Lindeberg, 1994b, Lindeberg, 1994c].

L'équation (4.7) peut s'interpréter intuitivement comme une version discrétisée de l'équation de la chaleur 4.2, laquelle, comme on l'a vu, peut s'exprimer sous forme d'une convolution par une fonction gaussienne (cf §4.3). Si, en plus, on souhaite conserver la propriété de séparabilité du noyau de lissage T , il s'en suit que ce noyau ne peut être que *l'équivalent discrétisé* du noyau gaussien. On souligne toutefois que la version discrétisée du noyau gaussien ne vérifie pas la propriété de semi-groupe et à ce titre, ne permet pas d'obtenir de représentation de type espace-échelle formelle. En effet, le calcul d'un niveau d'échelle $\sigma_1 > 0$ à partir de l'image originale via un tel noyau est bien une *transformation d'espace-échelle*, mais si une représentation à un niveau $\sigma_2 > 0$ est calculée à partir d'un niveau intermédiaire σ_1 ($0 < \sigma_1 < \sigma_2$) par ce même noyau, alors on n'obtiendrait pas le même résultat que si le niveau σ_2 avait été directement calculé à partir de l'image originale [Lindeberg, 1994c]. On trouvera dans [Coulon, 1998] différentes définitions pour l'opérateur \mathcal{A} et les détails pratiques pour une implémentation tridimensionnelle de l'équation (4.7).

4.2.2 Grille discrète irrégulière non-plane

On a vu les problèmes soulevés par la discrétisation du formalisme de l'espace-échelle pour son application à une domaine discret régulier plan. Dans le cadre de l'analyse fonctionnelle surfacique, les images fonctionnelles traitées sont représentées sur un maillage de la surface corticale, c'est-à-dire un domaine *bidimensionnel discret irrégulier et non-plan*. Les surfaces triangulées utilisées présentent des propriétés géométriques si spécifiques (densité de nœuds et longueurs d'arêtes variables, nombreuses circonvolutions, ...) qu'un processus de diffusion réalisé directement sur celles-ci doit nécessairement les prendre en compte lors de la résolution de l'équation de la chaleur, en particulier lors du calcul de l'opérateur laplacien¹ Δ . Dans le cas d'une grille discrète quelconque, on utilise l'opérateur de Laplace-Beltrami [Chung et Taylor, 2004, López Pérez, 2006] comme généralisation de l'opérateur laplacien.

¹L'opérateur \mathcal{A} de l'équation (4.7) correspond à l'opérateur Δ dans le cas continu.

4.2.2.1 Estimation du Laplacien sur la surface corticale

Au chapitre 2 de ce mémoire, on a vu que les travaux sur l'approche surfacique soulèvent la question du domaine sur lequel réaliser l'opération de lissage. A ce propos, l'estimation du laplacien sur la surface corticale constitue une étape indispensable afin de pouvoir résoudre l'équation de la chaleur sur ce domaine particulier. Pour définir les dérivées partielles locales nécessaires à cette estimation, une paramétrisation – locale ou globale – de la surface est mise à contribution. En effet, utiliser des coordonnées tridimensionnelles semble paradoxal lorsqu'on souhaite réaliser un lissage sur la surface. L'idée est alors d'utiliser un système de coordonnées intrinsèque au maillage afin que le lissage lui soit rigoureusement contraint et soit purement surfacique.

Ainsi, étant donné qu'une paramétrisation d'un simple élément de surface est suffisante, puisque l'estimation du laplacien ne dépend que de différences entre les valeurs associées au nœud et à ses voisins de premier ordre, [Andrade et al., 2001] procède par aplanissement local de chaque élément de surface. Les voisins de chaque nœud sont projetés sur un plan passant par ce nœud. Cette transformation conserve ainsi les rapports de distance entre nœuds et angulaires entre arêtes. Chaque élément de surface est ensuite muni d'un système de coordonnées spécifique, orthogonal, orienté arbitrairement.

La méthode de [Chung et Taylor, 2004] utilise un système de coordonnées particulier, les coordonnées *conformes*, dont le tenseur métrique riemannien est diagonal, ce qui simplifie le calcul du laplacien. En effet, dans ce cas, l'expression du laplacien surfacique devient :

$$\Delta_X = \frac{\partial^2}{\partial(u)^2} + \frac{\partial^2}{\partial(v)^2} \quad (4.8)$$

avec $X(u, v)$ la paramétrisation de la surface. La méthode consiste en deux étapes : une étape de définition d'une paramétrisation locale temporaire du maillage, puis une étape de transformation de cette paramétrisation de manière à rendre les coordonnées conformes.

A partir de ces coordonnées, les dérivées partielles ainsi que le laplacien peuvent alors se calculer au niveau d'un nœud c comme une somme pondérée sur son voisinage :

$$\widehat{\Delta F}_c = \frac{\widehat{\partial^2 F}_c}{\partial u^2} + \frac{\widehat{\partial^2 F}_c}{\partial v^2} = \sum_{i=1}^m \omega_i (u_i - u_c) \quad (4.9)$$

où w_i représente un poids calculé préalablement, une seule fois pour chaque nœud au début du processus. Le lecteur est renvoyé à la littérature associée pour une définition détaillée de ces poids.

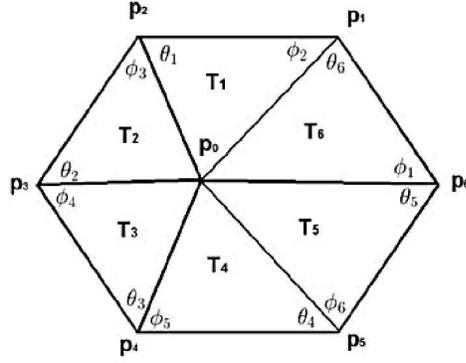


FIG. 4.3 – Définition des notations utilisées dans le calcul par éléments finis du laplacien géodésique à partir d'un maillage triangulé (extrait de [Chung et Taylor, 2004])

Depuis, [Chung et Taylor, 2004] ont proposé une technique d'estimation du laplacien par éléments finis, dont l'objectif est de trouver une solution globale F , à partir de l'assemblage d'un nombre N de sous-fonctions F_i , chacune étant la solution locale de l'équation de diffusion à l'intérieur de chaque triangle T_i ($i = 1, \dots, N$) attaché au nœud p . Il donne en résultat une expression du laplacien au nœud p qui s'écrit :

$$\widehat{F}(p) = \sum_{i=1}^m \omega_i (F(p_i) - F(p)) \quad (4.10)$$

où les poids ω_i s'expriment à partir des propriétés géométriques locales du maillage :

$$\omega_i = \frac{\cot \theta_i + \cot \phi_i}{|T|} \quad \cot \theta_i = \frac{\langle p_{i+1} - p, p_{i+1} - p_i \rangle}{2|T_i|}$$

$$\cot \phi_i = \frac{\langle p_{i-1} - p, p_i - p_{i-1} \rangle}{2|T_{i-1}|} \quad |T_i| = \frac{1}{2} \|(p_{i+1} - p) \times (p_i - p)\|$$

où les coordonnées des nœuds p_i sont les coordonnées cartésiennes 3D.

Nous avons choisi d'utiliser la méthode proposée par [Chung et Taylor, 2004] pour estimer le laplacien au niveau d'un nœud sur la surface. L'estimation du laplacien géodésique constitue néanmoins un problème à part entière, qu'il serait certes intéressant d'étudier plus précisément, à la manière des travaux de [López Pérez, 2006].

4.2.2.2 Implémentation numérique de l'Equation aux Dérivées Partielles

La version numérique de l'équation de la chaleur est obtenue par un processus itératif au travers de l'équation :

$$H(M, t + \partial t) = H(M, t) + \partial t \cdot K \cdot \widehat{\Delta H}(M, t) \quad (4.11)$$

où M représente chaque nœud du maillage, K est une constante de diffusivité, ∂t est un pas d'échantillonnage temporel, choisi de manière à ce que le processus soit stable numériquement. $\widehat{\Delta H}(M, t)$ est une estimation du laplacien au nœud M à l'instant t , obtenue par l'une des méthodes décrites ci-avant.

4.2.3 Construction de l'espace-échelle surfacique

Compte tenu des éléments introduits ci-avant sur la définition d'un espace-échelle sur une surface triangulée telle qu'un maillage cortical, le processus de construction des espaces-échelle surfaciques que nous avons mis en œuvre opère de la façon suivante :

- Les données fonctionnelles recalées avec l'anatomie sont projetées sur la surface corticale de chaque sujet par la méthode décrite au chapitre 3 [Operto et al., 2008a].
- A partir des données fonctionnelles projetées sont générées des cartes statistiques individuelles d'effets par la méthode [Roche et al., 2004] puis des cartes individuelles de contraste et enfin des cartes statistiques t individuelles.
- Pour un contraste donné, les cartes t individuelles sont données en entrée d'un processus itératif de lissage, générant ainsi pour chaque sujet un espace-échelle composé d'un nombre fini de niveaux d'échelle de chaque carte originale.

La figure 4.4 illustre sur maillage cortical gonflé l'espace-échelle surfacique obtenu pour une carte t chez un sujet particulier.

4.3 Le primal sketch de l'espace-échelle surfacique

4.3.1 Le primal sketch : une description hiérarchique structurale

Le concept du *primal sketch* a été initialement proposé par [Marr, 1982] avec comme premier domaine d'application la vision par ordinateur. Ce concept présente un *paradigme de représentation générique* des images issues du monde réel. Le principe de base est que les intensités perçues dans une scène naturelle montrent une organisation spatiale spécifique qui reflète la structure des objets de la scène. L'idée proposée par [Marr, 1982] est à la base d'extraire de l'image un ensemble de primitives 2D, d'éléments de bas niveau, tels que

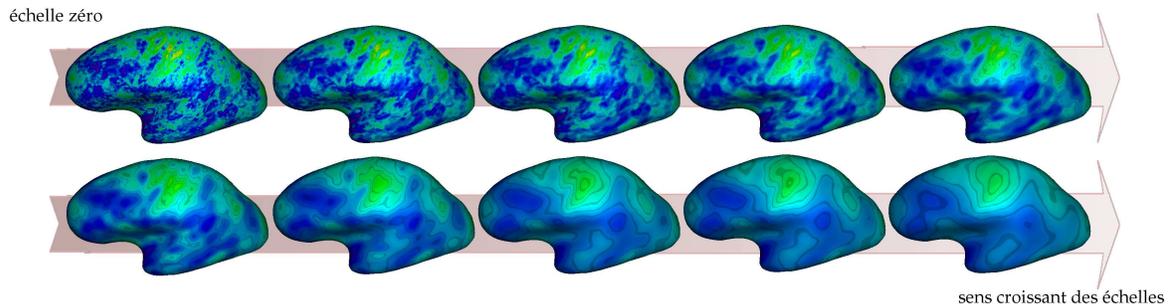


FIG. 4.4 – Espace-échelle construit à partir d'une carte statistique t surfacique : à mesure que l'échelle grandit, les détails s'effacent et ne subsistent que les caractères les plus robustes de l'image.

des passages par zéro, des arêtes, des barres, des coins, ou autres «*blobs*» afin d'en donner une description grossière nommée *primal sketch*, traduisible comme «première ébauche». En somme, l'idée générale de la méthode est de déterminer les structures intéressantes de l'image au travers d'une représentation structurale hiérarchique de son contenu. Dans le cadre multi-échelles, le *primal sketch de l'espace-échelle* (*scale-space primal sketch*), présenté par [Lindeberg, 1993a], offre en particulier une *représentation exhaustive de l'information* contenue dans l'image à partir de ces structures d'intérêt et des échelles significatives où elles apparaissent. Ces structures sont définies sous forme de *blobs* en niveaux de gris – *grey level blobs* – à chaque niveau d'échelle, puis sont reliées d'un niveau à un autre pour former des *blobs* multi-échelles – *scale-space blobs*. Ce paradigme a été mis en œuvre dans la littérature pour des analyses fonctionnelles volumiques [Coulon et al., 2000, Lindeberg et al., 1999]. Il l'a également été dans le cadre d'une analyse structurale de la courbure de la surface corticale [Cachia et al., 2003]. Dans notre cadre, nous appliquons ce modèle à l'analyse fonctionnelle sur la surface corticale. Les *blobs multi-échelles* constituent alors les structures d'intérêt et on verra dans la suite de ce mémoire en quoi ils permettent de décrire des activations d'une carte statistique.

4.3.2 Blobs en niveaux de gris

4.3.2.1 Définition

La première étape de la création du *primal sketch* d'une carte d'activation consiste à extraire les *blobs en niveaux de gris* de chaque niveau de son espace-échelle. La définition d'un *blob en niveaux de gris* (*grey level blob*) repose sur deux hypothèses principales :

- il doit pouvoir représenter de façon satisfaisante une activation fonctionnelle sur la surface corticale.

- sa définition et son évolution dans les échelles doivent être descriptibles par un cadre théorique pour que leur étude soit rendue possible.

[Koenderink, 1984] met l'accent sur les points singuliers existant dans les images, tels que les *extrema* et les *points selles*. [Lindeberg, 1993a] propose à ce titre une définition des *blobs en niveaux de gris* à partir de ces deux types de points : un *blob* correspond schématiquement à une zone d'influence, autour d'un *extremum* local dont la limite est définie à la rencontre (de cette zone) avec un point selle voisin. Un *extremum* correspondant tantôt à un *minimum* tantôt à un *maximum*, un *blob* peut donc appartenir donc à deux types possibles selon la nature de l'*extremum* auquel il se rapporte. Dans notre cadre, une activation fonctionnelle est associée à un *maximum* local de l'image, par conséquent seuls les *blobs* en niveaux de gris de ce type seront considérés.

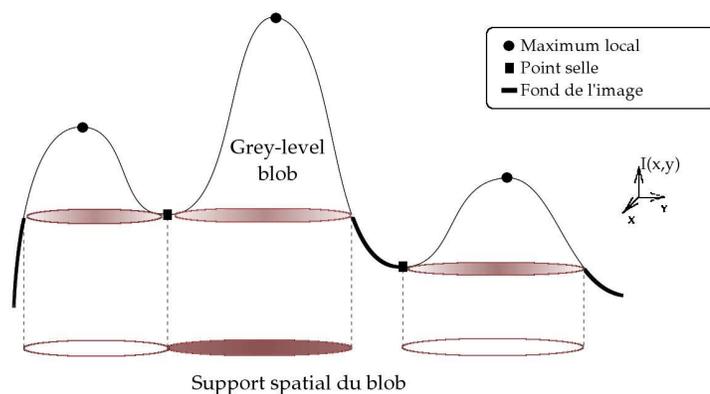


FIG. 4.5 – Définition des *blobs* en niveaux de gris en 2D

4.3.2.2 Construction

La définition des *blobs* en niveaux de gris proposée par [Lindeberg, 1993a] pour les grilles 2D régulières peut être traduite et appliquée sans difficulté à un domaine tel qu'une surface corticale triangulée, puisque seule la notion de connexité intervient dans leur construction. Voici l'algorithme utilisé pour l'extraction des *blobs* d'un niveau d'échelle :

1. Trier tous les nœuds du maillage par ordre décroissant d'intensité.
2. Pour chaque nœud, selon l'ordre décroissant :
 - (a) Compter le nombre n de voisins ayant un niveau de gris plus élevé que le nœud en cours.
 - (b) Si le nœud est un maximum local, il devient le point de départ d'un nouveau *blob* qui commence à croître.

- (c) Si $n = 0$ et le voisin concerné est étiqueté comme «fond», le nœud est étiqueté lui aussi comme «fond».
- (d) Si $n = 1$ et si les voisins concernés ne font pas partie des mêmes *blobs*, alors le nœud doit être étiqueté comme «fond». Pour chacun des *blobs* associés aux voisins, si ces *blobs* sont encore autorisés à croître, alors le nœud devient leur point selle associé, et leur croissance s'arrête.
- (e) Si $n > 1$, aucune des conditions ci-dessus n'est vérifiée alors le ou les voisins ayant une intensité plus élevée font partie du même *blob*. Si ce *blob* est toujours autorisé à croître le nœud en fait alors partie, sinon le nœud est étiqueté comme «fond».

Le cas d'un *extremum* qui posséderait un voisin de niveau de gris égal n'est pas évoqué dans ce mémoire. Le problème qu'il pose est théorique et relatif au cas continu. Dans notre cadre numérique, ce cas n'a quasiment aucune chance de se présenter. Il convient de préciser que l'algorithme est une adaptation sur maillage triangulé de l'algorithme de [Lindeberg, 1993a] décrit pour les images.

4.3.2.3 Sensibilité au bruit

L'extraction des *blobs* en niveaux de gris est très sensible au bruit existant dans les images. En effet, les faibles variations aléatoires d'intensité occasionnées par le bruit créent inévitablement dans une image des *extrema* ainsi que des points selles artificiels, qui perturbent la construction des *blobs*. Ainsi, comme illustré sur la figure 4.6, un objet contenu dans l'image peut, à cause d'un pic de bruit, peut donner lieu à la création de *blobs* supplémentaires et à une sous-évaluation de la taille du *blob* théorique. N'ayant aucun *a priori* sur les structures d'intérêt de l'image, on sait seulement qu'aux échelles supérieures, les pics de bruit disparaîtront et d'autres *blobs* seront extraits. L'étape de construction des *blobs* multi-échelles (cf §4.3.3) produira alors des objets plus stables, tandis que l'analyse du *primal sketch* se chargera ensuite de déterminer parmi les *blobs* ceux étant les plus significatifs.

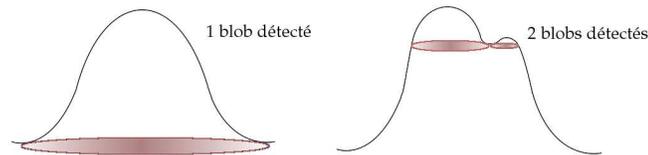


FIG. 4.6 – Influence du bruit sur les *blobs* en niveaux de gris

On peut souligner à ce sujet un cas de figure observé sur les maillages triangulés. En fonction du bruit des images et de la résolution des maillages, le nombre de nœuds et de triangles constituant les *blobs* en niveaux de gris extraits

peut être faible dans les basses échelles. Dans le cas de variations locales d'intensité, un *maximum* local peut se retrouver voisin d'un point selle sur une même arête. L'algorithme produit alors des *blobs* composés d'un seul nœud. Une fois de plus, la construction des objets multi-échelles peut se charger de résoudre cette situation.

4.3.2.4 Mesures associées

Dans notre cadre, la construction des *blobs* s'applique à des cartes statistiques individuelles. Les *blobs* sont certes caractérisés par une géométrie, comme on vient de le décrire, mais dans le but de distinguer parmi eux ceux qui se rapportent à des activations des *blobs* de non-intérêt, on souhaite leur attacher une mesure de pertinence. Dans la description du *primal sketch* de [Lindeberg, 1993a], cette mesure associée correspond au volume du *blob* au sens géométrique, c'est-à-dire $\sum_{X \in \text{Support}} (f(X) - f(S))$ où S est le point selle associé au *blob*. Dans [Poline et al., 1997, Friston et al., 1994a, Poline et Mazoyer, 1994], les analyses déterminent la significativité d'une zone dans une carte d'activation à partir à la fois de l'intensité maximum et de l'étendue de son support, au titre qu'une région activée par un contraste se distingue visuellement par sa forte intensité sur la carte, et que l'étendue d'une région activée diffère de celle d'une région de non-intérêt. Dans le *primal sketch* décrit par [Coulon, 1998], ces deux mesures sont ainsi stockées pour chaque *blob*, ainsi que le volume, le contraste et l'intensité moyenne. Ces mesures sont ensuite normalisées, en deux étapes, à chaque niveau d'échelle, afin de compenser les dérives des mesures imposées par le lissage et rendre ces dernières indépendantes du paramètre d'échelle : la première étape réduit et centre la distribution des mesures de *blobs* de chaque niveau d'échelle, la deuxième transforme le support de la distribution de manière à rendre les mesures toutes positives. Cette normalisation dépend ainsi d'une estimation de la moyenne et de l'écart-type des mesures de *blobs* qui peut être sujet à discussion d'un point de vue statistique. On peut mentionner que le cadre de ce travail englobait alors le traitement d'images de type TEP tandis qu'à présent l'IRMf permet d'obtenir des cartes statistiques t plus robustes, du fait de la plus grande quantité de données acquises (plusieurs centaines de volumes par session).

Dans le cadre que nous abordons, nous prenons un point de vue différent : dans le but de relier systématiquement toute mesure aux données originales sur la carte d'activation, en évitant ainsi toute dérive d'échelle, chaque *blob* reçoit comme mesure la valeur de test t maximale présente sur son support géométrique dans la carte originale. Cette mesure repose sur l'hypothèse que le support d'une structure d'intérêt n'est sujet qu'à un déplacement limité au travers de l'espace-échelle, et que par conséquent, cette valeur maximale de test t est raisonnablement stable au travers de ce support. Elle présente ainsi l'avantage de véhiculer directement

l'information de la carte statistique sans normalisation consécutive.

4.3.3 Blobs multi-échelles

Le lissage réalisé sur les images a pour effet de supprimer les détails à mesure qu'on monte dans les échelles. Les *extrema* présents dans les images évoluent en parallèle au travers des échelles et le nombre de primitives a tendance à diminuer à mesure que l'échelle augmente [Witkin, 1983], tandis que de nouvelles structures peuvent apparaître. Néanmoins, ni les points singuliers ni les *blobs* des images ne restent immobiles sous l'effet du lissage et ceux-ci se déplacent dans l'espace d'un niveau d'échelle à un autre. En temps normal, une faible variation d'échelle ne doit induire que de petits déplacements des structures : dans ce cas, il est possible de créer des liens entre des structures d'un niveau d'échelle à un autre, et on construit ainsi des *blobs* multi-échelles à partir de *blobs* en niveaux de gris reliés entre niveaux d'échelles.

4.3.3.1 Définition

Un *blob multi-échelles* se définit comme une série de *blobs* en niveaux de gris appartenant à autant de niveaux d'échelles distincts (*i.e.* un *blob* par niveau) censée représenter l'évolution d'un unique *blob* au travers de l'espace-échelle. Il s'agit donc de repérer les *blobs* de différentes échelles correspondant à la même structure. Toutefois, il n'est pas toujours possible de trouver ces liens de correspondance. En particulier, lorsque les déplacements des points singuliers dans l'espace-échelle finissent par conduire à la rencontre entre un *extremum* et un point selle, on observe ce qu'on nomme un *événement*, ou une *bifurcation*, d'espace-échelle. La nature de ces événements est connue théoriquement et on parvient à en identifier quatre types généraux [Lindeberg, 1993a] (pour le cas des images dites «*génériques*») :

- *création d'un blob* : un *blob* apparaît à un niveau d'échelle alors qu'il n'existait pas au précédent.
- *annihilation d'un blob* : un *blob* existant à un niveau d'échelle disparaît au suivant.
- *fusion de deux blobs* : deux *blobs* en niveaux de gris à un niveau d'échelle fusionnent en un seul *blob* à l'échelle supérieure.
- *séparation de deux blobs* : un *blob* existant à un niveau d'échelle se divise en deux *blobs* à l'échelle supérieure.

Dans le cas particulier d'un espace-échelle discret défini sur une grille irrégulière non plane, il n'existe actuellement aucun résultat théorique précis sur la causalité relative au schéma numérique employé ; il semble donc possible que cette propriété puisse être violée. Toutefois, cette situation ne faisant en pra-

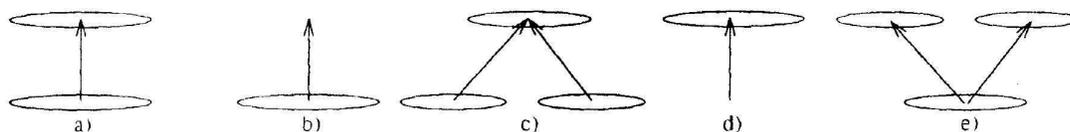


FIG. 4.7 – Relations possibles entre *blobs* en niveaux de gris à deux échelles adjacentes : a) lien simple b) annihilation c) fusion d) création e) division. Dans un espace-échelle satisfaisant la propriété de causalité, la création d'un *blob* en niveaux de gris n'est théoriquement possible qu'au premier niveau d'échelle.

tique pas obstacle à notre algorithme de création de *primal sketch*, nous ne nous sommes pas penchés davantage sur ce problème.

4.3.3.2 Mise en correspondance de blobs entre échelles

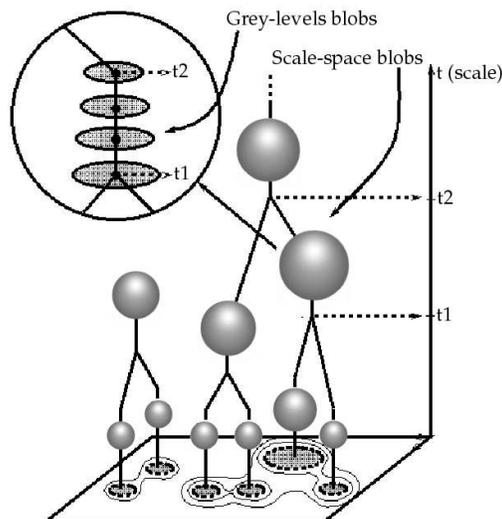


FIG. 4.8 – Représentation symbolique du *primal sketch* (extrait de [Coulon et al., 2000])

Il est possible de suivre un *blob* en niveaux de gris d'un niveau de l'espace-échelle au suivant à partir d'un critère de *recouvrement spatial*. Sur la base de ce critère, des liens simples sont définis entre *blobs* en niveaux de gris et un *blob* à un niveau d'échelle particulier ne peut être relié qu'à un seul *blob* au plus au niveau suivant, et au plus un second au niveau précédent. La série de *blobs* reliés forme ainsi un *blob multi-échelles*. En particulier, les travaux de [Coulon, 1998, Cachia, 2003] mettent en œuvre ce critère spatial simple.

Ce critère de recouvrement est fondé sur l'hypothèse que le support d'un *blob* ne se déplace guère dans l'espace lorsqu'on applique une faible variation au paramètre d'échelle. En effet, les rares cas de déplacements observables ne concernent que de petites structures sans intérêt : au contraire, les structures d'intérêt, stables, conviennent bien à cette définition du *blob* multi-échelles.

Dans le cas où un *blob* à un niveau d'échelle donné fait intersection avec plus d'un *blob* à une échelle consécutive, on assiste à un *événement* de l'espace-échelle. Le critère de recouvrement permet alors dans la plupart des cas de déterminer la nature de l'événement parmi les cinq types possibles.

Par application aux cartes statistiques individuelles, on souhaite rajouter une contrainte sur la mise en correspondance entre deux *blobs* situés à échelles voisines. Afin d'augmenter la stabilité des objets multi-échelles créés, en éliminant par exemple les événements d'espace-échelle non-souhaités entre structures *a priori* robustes et petits *blobs* de bruit, on impose à deux *blobs* en niveaux de gris d'avoir un certain nombre de nœuds en commun pour les mettre en correspondance. Dans [Coulon, 1998, Cachia, 2003], un seul voxel/nœud en commun suffisait pour relier les deux objets. Au regard de la taille classique observée des *blobs* des images fonctionnelles, nous avons fixé de manière empirique ce critère à hauteur de 5 nœuds. Ce critère absolu garantit ainsi la significativité du recouvrement entre objets reliés et réduit l'influence des petits objets de non-intérêt.

4.3.3.3 Echantillonnage adaptatif des échelles

Pour déterminer l'occurrence et la nature d'un événement d'espace-échelle, on compare des structures appartenant à deux niveaux d'échelle particuliers. Dans le cas d'une bifurcation classique, on parvient à associer un *blob* ou deux d'une échelle à respectivement deux ou un seul *blob* de l'échelle suivante. Or, l'événement étant un phénomène «instantané», on déduit en pratique que l'événement a en fait eu lieu à une échelle inconnue intermédiaire entre les deux niveaux observés. Cependant, lorsque davantage de *blobs* sont impliqués dans la bifurcation (Fig. 4.9), il est alors impossible de déterminer le type d'événement parmi les quatre de base, à moins de procéder au calcul d'une échelle intermédiaire pour démêler le fil des événements de l'espace-échelle.

Entre deux niveaux d'échelle σ_1 et σ_2 ($\sigma_1 < \sigma_2$), l'échelle intermédiaire σ calculée est :

$$\sigma = \exp \frac{\ln \sigma_1 + \ln \sigma_2}{2} \quad (4.12)$$

car les événements se produisent dans l'espace-échelle à une fréquence logarithmique par rapport à l'échelle. La limite dans le nombre d'échelles intermédiaires est choisie à son minimum en fonction du pas d'échelle $\Delta\sigma$: si $\sigma_2 > \sigma_1$, le critère

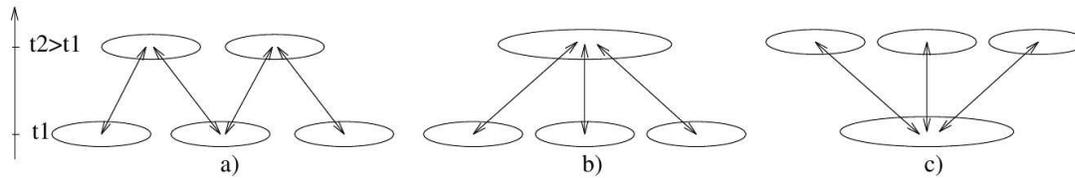


FIG. 4.9 – Situations nécessitant le calcul d’une échelle intermédiaire : (a) on ne peut déterminer si l’événement est une fusion ou une séparation – (b) (c) plus de deux *blobs* en niveaux de gris sont impliqués d’un côté de l’événement : on ne peut déterminer l’ordre des fusions/séparations dans l’espace des échelles.

$\sigma - \sigma_1 \geq \Delta\sigma$ doit être vérifié, *i.e.* :

$$\sigma_2 \geq \frac{(\sigma_1 + \Delta\sigma)^2}{\sigma_1} \quad (4.13)$$

La limite fixée sur l’écart minimum entre niveaux pour calculer une échelle intermédiaire ne garantit pas formellement de résoudre tous les cas, notamment ceux représentés en figure 4.9. Dans ce cas, la bifurcation est enregistrée comme «complexe» (*i.e.* différente des quatre autorisées : il ne s’agit cependant pas d’un problème puisque manquer un événement entre deux échelles aussi rapprochées (typiquement $\Delta\sigma = 0.25$) ou manquer un *blob* à durée de vie aussi courte ne peut être significatif.

4.3.3.4 Durée de vie et paramètre d’échelle

L’idée selon laquelle les structures qui «sautent aux yeux» dans une scène se retrouvent à différents niveaux d’échelles a été au départ suggérée par [Witkin, 1983]. Ces structures sont ainsi caractérisées par une longue *durée de vie* – ou *stabilité* – dans les échelles. Dans le domaine de la vision, cette mesure permet de repérer des zones importantes dans une scène. Dans un cadre plus général, une longue durée de vie caractérise les objets isolés, robustes par rapport à leurs voisins, qui ne sont concernés par aucun événement et qui par conséquent persistent librement dans l’espace-échelle. La durée de vie concerne donc les objets multi-échelles d’une image en rapport avec leur environnement.

La durée de vie d’un *blob* multi-échelles ne se calcule pas comme la simple différence entre ses échelles de début et de fin. En effet, [Lindeberg, 1993b] a montré que les événements d’espace-échelle se raréfiaient à mesure qu’on montait dans les échelles (suivant une décroissance *logarithmique*). Schématiquement, un *blob* à une échelle élevée a beaucoup plus de chances de vivre plus longtemps qu’un *blob* à une échelle faible, pour la raison que les objets évoluant à cette échelle élevée sont en plus faible nombre (il y a de moins en moins de maxima locaux à mesure que l’échelle augmente). Par conséquent, le fait d’opter pour un

échantillonnage logarithmique du paramètre d'échelle est un moyen d'obtenir un paramètre sans dimension [Florack et al., 1992], qui peut être écrit de la manière suivante :

$$\tau = \ln \frac{\sigma}{e} - \tau_0 \quad (4.14)$$

où τ_0 représente l'échelle intrinsèque de l'image, et e la grandeur du plus petit élément de mesure du capteur. Il est alors pratique de prendre $\tau_0 = 0$, ce qui donne la durée définie de la manière suivante :

$$\tau_{life} = \ln \sigma_d - \ln \sigma_a \quad (4.15)$$

avec σ_a et σ_d les échelles d'apparition et de disparition du *blob* multi-échelles.

4.3.3.5 Mesures associées

Les mesures associées à un *blob* multi-échelles, de la façon présentée par [Coulon, 1998], sont obtenues par intégration des mesures des *blobs* en niveaux de gris, sur sa *durée de vie*, par méthode des trapèzes :

$$M(ssb) = \sum_{\sigma_a \leq \sigma_i < \sigma_d} \frac{(m_{i+1} + m_i)}{2} (\ln \sigma_{i+1} - \ln \sigma_i) \quad (4.16)$$

Les *blobs* présentant une longue durée de vie présentent donc naturellement une meilleure mesure que les objets de non-intérêt.

4.3.4 Elagage

La théorie du *primal sketch d'espace-échelle* impose de conserver l'ensemble des *blobs* extraits à toutes les échelles, compte tenu de l'absence d'*a priori* sur la significativité des structures, quelle que soit leur taille. Néanmoins, les événements de fusion et/ou de séparation observés ont notamment pour effet de diviser certains *blobs* pourtant stables en plusieurs objets, superposés dans les échelles. Ces événements, caractéristiques de la structure de l'espace-échelle, influent donc sur les mesures associées à ces objets multi-échelles : un *blob* qui à la base apparaissait robuste et persistant dans les échelles peut voir sa mesure chuter à cause d'un pic de bruit venu fusionner avec lui. Dans le but d'éviter ce cas de figure et ainsi conserver la significativité des mesures d'intérêt associées aux *blobs*, [Lindeberg, 1993b, Coulon, 1998] mettent en œuvre un processus d'*élagage* du *primal sketch*, consistant à faire disparaître les petits *blobs* parasites plutôt que de les fusionner avec un *blob* plus important. L'opération consiste donc simplement à transformer la fusion entre deux *blobs* en disparition de l'un et survie de l'autre, sur la base du rapport de taille existant entre les deux (Fig. 4.10).

Cette étape introduit donc un *a priori* au bénéfice des objets plus imposants, leur permettant de survivre sans que des événements liés à des *blobs* de bruit ne les perturbent. Il faut souligner que la modification n'a pour autant pas d'effet sur les mesures de ces petits *blobs*.

L'élagage a pour but de fusionner certains *blobs* dont on considère qu'ils correspondent à la même structure dans l'image et que l'événement qui les a au départ divisés n'est qu'une perturbation non-significative. L'élagage modifie certes la structure du *primal sketch* par rapport à sa version théorique mais ces modifications ne sont pas jugées problématiques [Coulon, 1998, Rosbacke et al., 2001]. [Coulon, 1998] opère cet élagage lorsque le rapport entre les tailles des deux objets est supérieur à 50. Dans notre cas utilisant des surfaces triangulées, nous procédons ainsi lorsque l'un des deux *blobs* impliqués a pour taille un seul et unique nœud.

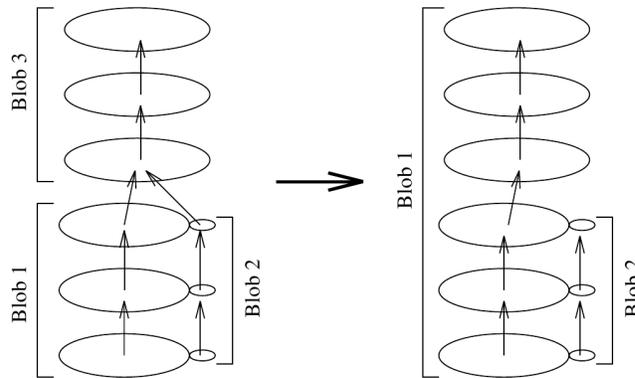


FIG. 4.10 – Elagage du *primal sketch* : lorsqu'un «petit» *blob* vient fusionner avec un «gros» *blob* voisin, on peut éventuellement décider d'ignorer la fusion et considérer la seule disparition du «petit» *blob*. Ceci a pour effet de permettre aux *blobs* robustes de durer dans les échelles sans être interrompus par de «petits» *blobs* parasites.

4.3.5 Filtrage

Au cours de nos travaux, nous avons également imaginé un processus de *filtrage* du *primal sketch* préalable à l'étape d'analyse de groupe proprement dite, dans le but d'écartier par avance certains *blobs* supposés non-significatifs et ainsi réduire les temps de calcul. Par exemple, les *blobs* présentant une mesure de test *t* sensiblement trop faible sont déclarés comme n'ayant aucune chance d'être une activation. Seulement, pour garantir la conservation de la structure hiérarchique du *primal sketch*, on choisit de ne supprimer un *blob* que si ses descendants présentent également une faible mesure, c'est-à-dire les *blobs* situés à échelle inférieure et lui étant reliés, directement ou non. Le seuil de filtrage a été fixé de façon empirique

à zéro, donc seuls les objets montrant une mesure positive sont conservés. Ce processus n'avait à la base qu'une vocation expérimentale : il se trouve qu'en utilisant le filtrage, les résultats d'analyse obtenus *a posteriori* ont, de manière empirique, été montrés identiques à ceux obtenus sans filtrage, tout en bénéficiant de temps de calculs réduits. L'étape de filtrage a donc été conservée dans la chaîne de traitements de notre méthode d'analyse, avec la possibilité pour l'utilisateur de passer cette étape et/ou de régler le seuil de filtrage.

4.4 Applications aux cartes d'activation individuelles

Le processus de construction du *primal sketch* de l'espace échelle a donc été appliqué aux cartes surfaciques t individuelles afin d'en extraire une représentation hiérarchique multi-échelles. La figure 4.11 illustre les objets ayant été extraits des différents niveaux d'échelle d'une carte t . A mesure qu'on monte dans les échelles, les supports spatiaux des objets extraits grossissent naturellement.

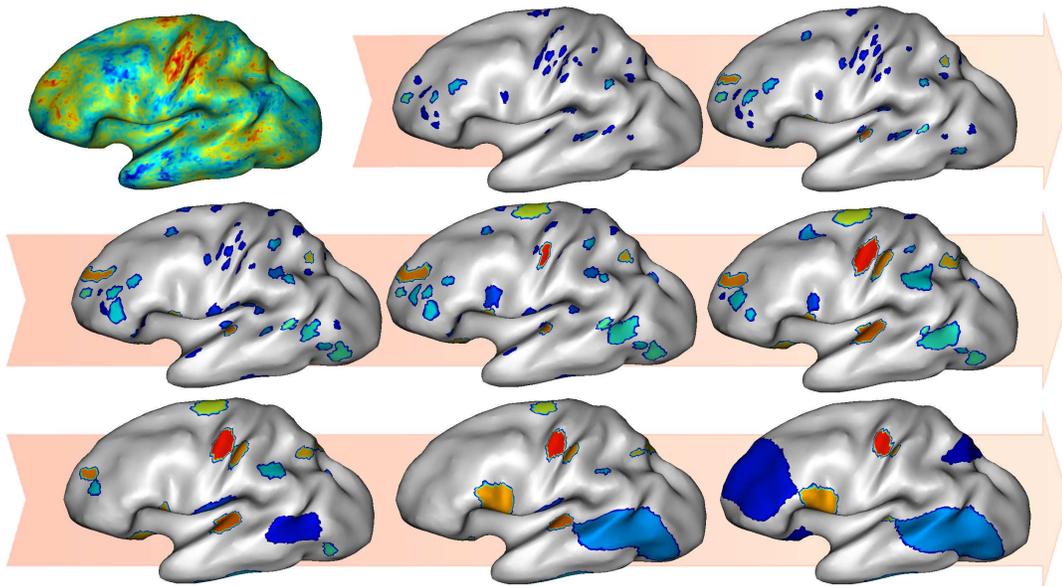


FIG. 4.11 – *Blobs* en niveaux de gris extraits à chaque niveau de l'espace-échelle construit à partir d'une carte statistique : la taille des objets extraits croît naturellement à mesure que le paramètre d'échelle augmente.

4.4.1 Pertinence des blobs comme descripteurs d'activations

Le concept de *primal sketch* provenant du monde de la vision par ordinateur, en quoi celui-ci s'applique-t-il convenablement aux images fonctionnelles et en

particulier sur la surface corticale? On rappelle que les *blobs* détectés dans les images de niveaux d'échelle sont chacun reliés à un maximum d'intensité, ainsi qu'à un point-selle. Or, de façon classique, une activation dans une carte statistique ou de contraste se repère toujours au niveau d'un maximum local. En particulier, la manière usuelle de procéder repose sur l'identification des régions de la carte dépassant un certain seuil statistique. En cela, les *blobs*, qui proviennent en fait de seuillages autour de maxima locaux, reprennent d'une certaine façon les mêmes critères de définition que les régions d'intérêt classiques dans les cartes fonctionnelles.

Soulignons de plus que le mode de construction des *blobs* permet dans certains cas de détecter plusieurs objets là où un simple seuillage n'aurait donné lieu qu'à un seul *cluster*. D'autre part, le seuil caractéristique de ces *blobs* varie en fonction du paysage de la carte. Ces propriétés illustrent les avantages liés aux techniques qui étudient la *structure* des images plutôt que leurs intensités exclusivement.

4.4.2 Distribution des mesures associées aux blobs

Lors de la construction du *primal sketch*, les *blobs* multi-échelles reçoivent deux types de mesures. D'une part, la mesure, notée T_{max} , attribuée à chaque *blob* (noté *ssb*) est la valeur maximale de la carte t originale sur le support de représentation associé² :

$$T_{max}(ssb) = \max_{n \in S_{rep}} T(n, 0) \quad (4.17)$$

avec $T(n, 0)$ la valeur de test t portée par le nœud n à l'échelle 0 (*i.e.* sur la carte originale) sur le support de représentation S_{rep} .

D'autre part, la mesure, notée T_{life} , est obtenue par intégration dans les échelles du *blob* (cf équation (4.16)), :

$$T_{life}(ssb) = \sum_{\sigma_a \leq \sigma_i < \sigma_d} \frac{\mathcal{T}(\sigma_{i+1}) + \mathcal{T}(\sigma_i)}{2} (\ln \sigma_{i+1} - \ln \sigma_i) \quad (4.18)$$

où la fonction \mathcal{T} est définie de la façon suivante :

$$\mathcal{T}(\sigma_i) = \max_{n \in S_{\sigma_i}} T(n, \sigma_i) \quad (4.19)$$

avec $T(n, \sigma_i)$ la valeur de test t portée par le nœud n à l'échelle σ_i sur le support du *blob* au niveau d'échelle σ_i et S_{σ_i} le support du *blob* à l'échelle σ_i .

La mesure intégrée dans les échelles a donc l'avantage de favoriser les objets montrant sur la carte originale une bonne activation ainsi qu'une durée de vie

²Un *blob* multi-échelles est en réalité représenté à différents niveaux : le support de représentation a ainsi pour but de représenter les différents niveaux sous forme d'un support unique.

élevée dans les échelles, par rapport à la mesure précédente qui ne permet pas de discriminer les tout petits éléments de bruit des objets robustes, à partir du moment où ils sont tous situés dans une région fortement activée sur la carte originale.

La figure 4.12 décrit les distributions de différentes mesures d'activation. Un premier histogramme reproduit la distribution des valeurs d'intensités sur les cartes t initiales. Celle-ci est supposée suivre une loi de *Student*. A partir de ces cartes, les *blobs* sont extraits et les *primal sketches* construits. Les deux histogrammes suivants décrivent alors les distributions des deux mesures T_{max} et T_{life} attribuées à chaque *blob*.

On remarque toutefois que les formes des distributions pour les mesures associées aux *blobs* n'ont plus de traits communs avec la distribution de *Student*. Par la construction des *blobs*, on perd ainsi toutes hypothèses sur la distribution des mesures. La mesure sans intégration (maximum sur support de représentation) a l'avantage d'être directement reliée à la carte originale et donc d'être distribuée sur le même intervalle. A l'inverse, la mesure intégrée dans les échelles n'est logiquement plus une statistique de *Student*, mais c'est celle que l'on retiendra pour l'étape d'analyse, car elle favorise, en pratique, des objets plus valables au sens neuroscientifique.

La figure 4.13 illustre les 15 *blobs* les mieux notés pour 5 cartes statistiques prises en exemples chez 5 sujets différents. On remarque dans chaque cas que les *blobs* les mieux notés correspondent bien à des régions significatives du point de vue neuroscientifique, ne serait-ce que visuellement, par rapport à la carte originale, ce qui tend à valider la pertinence de la mesure employée.

4.5 Mise en correspondance des primal-sketches

4.5.1 Problème général et motivations

La construction de *primal sketches*, telle qu'elle vient d'être présentée, donne une description structurelle sur la surface corticale des images fonctionnelles d'un groupe de sujets ayant répondu à une même expérience. Il s'agit, maintenant, de fournir ces descriptions individuelles en entrée d'une méthode afin de détecter les activations cérébrales caractéristiques de ce groupe de sujets, relativement à cette expérience. En effet, en plus de la question de la représentation des données, traitée dans les paragraphes précédents, cette étape d'analyse de groupe constitue un problème réellement indépendant.

En particulier, dans la littérature, les méthodes *multi-échelles* [Lindeberg et al., 1999, Coulon et al., 2000] définissent toutes un ensemble d'objets d'intérêt potentiel situés à différents niveaux d'échelles, sur lesquels l'étape de détection ne prête au départ aucun *a priori*. La méthode de

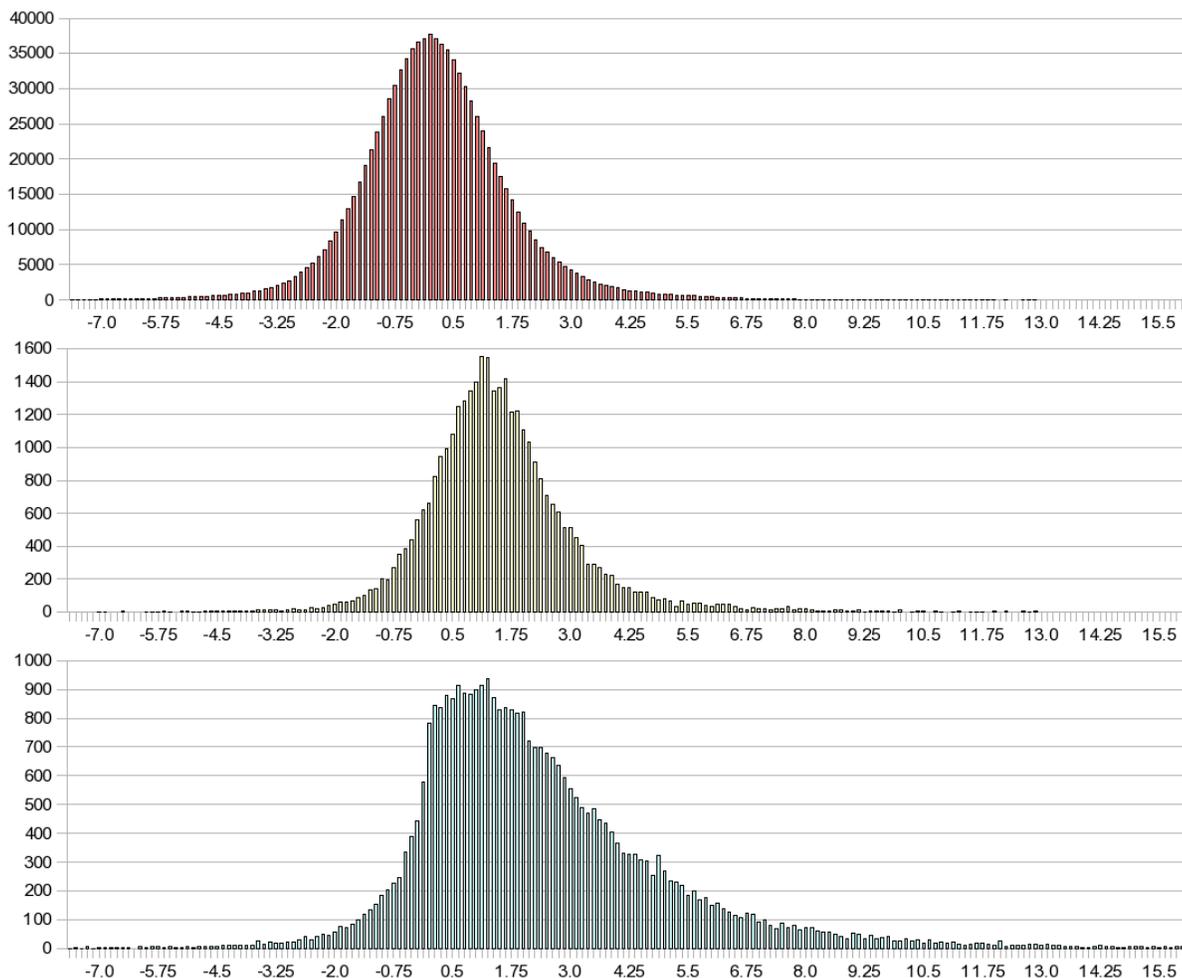


FIG. 4.12 – Distributions de trois mesures d’activations : (*haut*) distribution des valeurs de la carte t originale sur le maillage cortical – (*au centre*) distribution des mesures T_{max} associées aux *blobs* multi-échelles – (*en bas*) distribution des mesures T_{life} associées aux *blobs* multi-échelles.

[Cachia, 2003] rentre également dans le cadre multi-échelles, qui plus est sur la surface corticale, tout en étant dédiée à l’analyse de cartes de courbures, donc de données anatomiques. Toutefois, si l’on compare ces méthodes multi-échelles, seule celle de [Coulon et al., 2000] aborde le problème de la mise en correspondance inter-sujets en proposant une méthode automatique.

D’autre part, les techniques classiques d’*analyse de groupe* ont pour principal objectif la détection d’activations cérébrales au travers d’une cohorte de sujets. Reposant sur un ensemble d’hypothèses statistiques précises

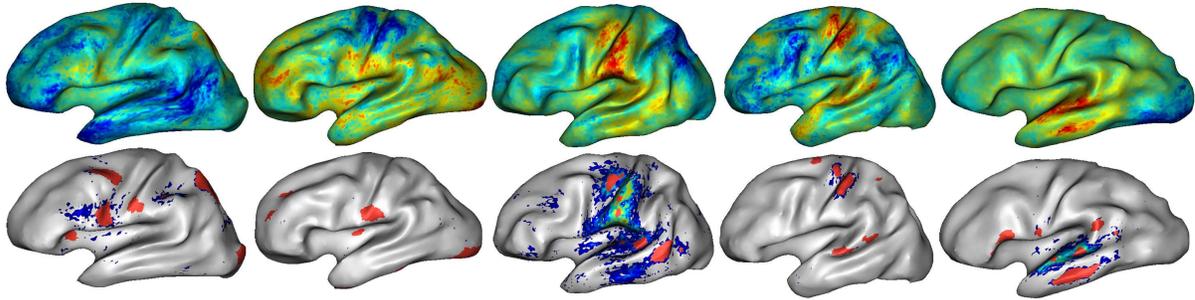


FIG. 4.13 – *Blobs* présentant les meilleures mesures pour cinq cartes différentes chez cinq sujets différents : dans chaque cas, les *blobs* représentent les zones les plus activées sur la carte statistique correspondante. (*haut*) cartes statistiques originales – (*en bas*) *blobs* aux meilleures mesures (*en rouge*) superposés aux cartes statistiques seuillées à $t > 3.9$.

[Thirion et al., 2007a, Petersson et al., 1999], les techniques produisent des résultats sous forme d’une image unique (aussi appelée *carte de groupe*) décrivant en chaque voxel la reproductibilité d’un effet moyen au travers du groupe. Sur ce point, les approches comme [Coulon et al., 2000, Thirion et al., 2007b] dépassent les précédentes de par les descriptions plus complètes qu’elles offrent du contenu des données, de plus permettant l’accès aux résultats associés à chaque individu ainsi que l’identification d’activations réduites à un sous-groupe d’individus.

Malgré tout, l’ensemble de ces techniques reposent sur une *normalisation spatiale* préalable des différents sujets, afin de permettre la comparaison des données fonctionnelles au travers d’un espace de référence, en réduisant les effets des variabilités inter-individuelles. De même, la grande majorité d’entre elles reposent sur la détermination, par un test d’hypothèse, à une étape ou à une autre, d’un seuil statistique pour la prise de décision sur les zones activées, ou sur des zones susceptibles de l’être (comme les «*BFL candidates*» dans [Thirion et al., 2007b]). En comparaison, l’approche de [Coulon et al., 2000] procède à cette prise de décision *simultanément* à la mise en correspondance inter-sujets, sans seuillage; ainsi, la détection dépend du compromis réalisé entre un ensemble des contraintes : si l’activation a une localisation stable dans de nombreux cerveaux, les «seuils de décision» associés à chaque activation pourront baisser. Si la localisation est plus variable ou si le nombre de cerveaux est plus faible, ces seuils deviendront plus élevés; néanmoins cette mise en correspondance s’opère à partir de volumes fonctionnels préalablement normalisés, en usant d’une *distance euclidienne*, mesurée entre *blobs*, dans l’atlas tridimensionnel de référence.

Compte tenu de ces considérations, nous proposons une méthode d’analyse

permettant la détection, sur la surface corticale, d'activations de groupe par mise en correspondance d'objets multi-échelles, sans requérir aucune étape de seuillage intermédiaire, ni de normalisation spatiale / lissage des données, et procédant à la place par un repérage anatomique directement sur le cortex. Les résultats produits par cette méthode sont décrits sur les anatomies des sujets. La méthode se place ainsi à l'intersection des méthodes d'analyse des approches *surfactive* et *structurelle*.

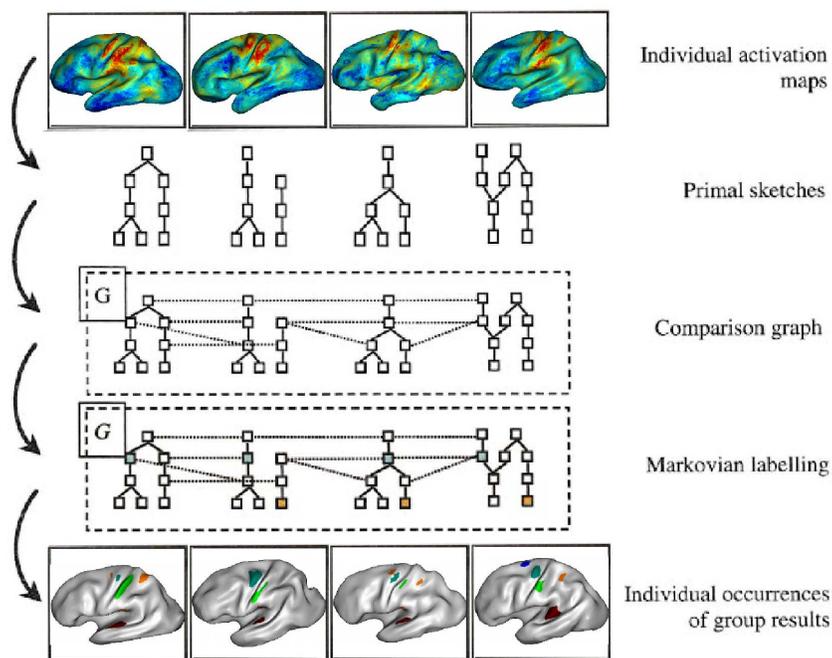


FIG. 4.14 – Schéma synoptique de l'analyse structurelle : des cartes statistiques (*haut*) sont extraits des *primal sketches* ($2^{\text{ème}}$ rangée), qui servent à la construction d'un graphe global ($3^{\text{ème}}$ rang) avant le processus d'étiquetage markovien ($4^{\text{ème}}$ rang). Les *blobs* détectés sur la surface corticale sont représentés sur l'anatomie de chaque sujet (*bas*).

4.5.2 Une approche à base de graphes

L'approche structurelle développée en imagerie cérébrale s'attache – comme on l'a vu au premier chapitre – à étudier les images du cerveau à partir de descriptions sous forme d'objets. Ces objets disposent de relations entre eux, qu'il s'agisse de liens physiques comme des parcelles reliées par des fibres [Roca et Riviere, 2009], de relations spatiales comme pour les sillons

[Rivière et al., 2002, Perrot et al., 2008], de relations dans les échelles pour les *blobs*, ou autres. Par conséquent, ces descriptions, tout comme la description par *primal sketches*, se prêtent parfaitement à une modélisation sous forme de *graphes*.

En effet, le *primal sketch* est modélisable sous forme d'un *graphe valué* constitué de nœuds – en l'occurrence, les *blobs* multi-échelles – chacun d'entre eux étant caractérisé par une position spatiale, un intervalle d'échelles, un ensemble de mesures, un sujet d'appartenance, et de relations, intra-sujet – les relations entre échelles – et inter-sujets, qui seront décrites un peu plus loin.

Le problème de l'analyse de groupe s'écrit donc en termes de comparaison de plusieurs graphes (un graphe par *primal sketch*), tous différents les uns des autres dans leurs structure et nombre de nœuds. Il consiste ainsi à extraire, parmi les milliers de *blobs* d'un protocole, un schéma *synthétique* et *exhaustif* décrivant les similarités existantes entre *blobs* aux mesures significatives, d'un sujet à un autre.

Dans cette optique, les graphes des différents sujets sont assemblés pour former un graphe global multi-sujets. C'est au cours de cette étape que les liens inter-sujets entre *blobs*, évoqués ci-avant, sont définis.

4.5.3 Construction du graphe d'entrée

Le graphe d'entrée construit par [Coulon et al., 2000] s'appelle *graphe de comparaison*. Il est constitué à la base des *primal sketches* des cartes statistiques des différents sujets, convertis en graphes, auxquels sont ajoutés des liens d'un graphe à un autre suivant certains critères. A ce niveau, les nœuds du graphe de comparaison sont représentés par l'ensemble des *blobs* multi-échelles. Une arête est alors définie entre deux *blobs* si et seulement si ces *blobs* appartiennent à deux sujets (*i.e. primal sketches*) différents, et s'ils montrent un certain recouvrement à la fois spatial et dans les échelles. Ce recouvrement est mesuré dans ce cas de manière volumique, dans la mesure où les sujets sont auparavant normalisés. Puis, un ensemble d'*arêtes induites* sont ajoutées si besoin au graphe global entre ces mêmes *blobs* et tout un ensemble de *blobs*, reliés aux deux premiers dans les graphes de *primal sketches* et situés à des échelles inférieures. Cette manière de procéder a pour but de couvrir toutes les associations possibles et de réduire le risque de deuxième espèce : deux *blobs* ne peuvent être appariés par la suite (comprendre «recevoir la même étiquette d'activation») qu'à condition d'être à la base reliés dans le graphe global.

Dans notre cas, les nœuds du graphe d'entrée sont également représentés par les *blobs* multi-échelles surfaciques des différents *primal sketches*. Deux *blobs* sont alors reliés dans le graphe d'entrée si et seulement s'ils appartiennent à deux sujets différents, et s'ils sont suffisamment proches l'un de l'autre sur la surface. Il s'agit maintenant de déterminer dans quelle mesure deux objets peuvent être considérés

comme proches sur la surface corticale.

4.5.4 Mise en correspondance spatiale sur la surface corticale

Au deuxième chapitre consacré à l'analyse surfacique, nous évoquons le travail de [Clouchoux, 2008] sur un système de coordonnées 2D anatomiquement contraint au niveau de sillons reproductibles, permettant de ce fait un repérage sur la surface corticale qui se fasse par rapport à l'anatomie, et de manière stable d'un individu à un autre. Chaque point du cortex de chaque sujet reçoit grâce à lui un couple de coordonnées, correspondant à une latitude et une longitude, reposant sur un modèle anatomique supposé générique. Ce système de coordonnées constitue un référentiel surfacique, offrant ainsi un outil de localisation corticale et implicitement de mise en correspondance inter-sujets. Toutefois, ce modèle ne suffit pas à lui seul lorsqu'il s'agit de calculer une distance corticale ou un indice de proximité. Il est en effet impossible d'utiliser directement ces coordonnées pour le calcul d'une distance, à cause principalement de l'inhomogénéité globale du champ de coordonnées. Deux couples de points présentant la même norme 2D dans ce système de coordonnées peuvent correspondre en réalité à des distances anatomiques totalement différentes (il suffit de comparer la densité des courbes d'iso-coordonnées autour de l'*insula* à celle d'une autre région).

La définition d'une *métrique* dédiée aux calculs de distances anatomiques est donc indispensable. Dans cette optique, l'utilisation d'une sphère unitaire est une première possibilité. Elle montre cependant vite ses limites : dans le système proposé par [Clouchoux, 2008], les deux pôles (*corps calleux* et *insula*) sont en réalité localisés tout près l'un de l'autre sur le cortex, il faudrait alors se baser sur une sphère unitaire dont les deux pôles auraient été rapprochés en conformité avec le système en question. Mais on peut ensuite s'interroger sur la nature représentative d'une sphère vis-à-vis du cortex cérébral.

En comparaison, l'utilisation d'une surface corticale de référence, prise comme *atlas*, est également une approche intéressante. Le choix de la surface corticale d'un sujet particulier est une possibilité, qui peut logiquement introduire des biais (dus aux caractères particuliers de l'individu), d'où l'intérêt d'utiliser dans ce cas une *surface moyenne*, par exemple construite à partir des sujets de l'étude, ou à partir d'une population plus grande [Van Essen, 2005]. La construction d'une surface moyenne, par rééchantillonnage des surfaces individuelles à partir des coordonnées surfaciques, était à l'étude au moment de nos travaux et la méthode n'a alors pas pu être mise en œuvre dans ce cadre. Une fois cette surface de référence et son propre système de coordonnées 2D disponibles, il est alors possible de repérer sur celle-ci, par le biais des coordonnées, tout point de l'anatomie d'un sujet (lui-même doté d'un système de coordonnées). La distance «anatomique» inter-individuelle entre deux points A_1 et A_2 de deux

sujets distincts est alors calculée comme la distance géodésique, sur la surface de référence, entre les deux points présentant les mêmes coordonnées que A_1 et A_2 (Fig. 4.15).

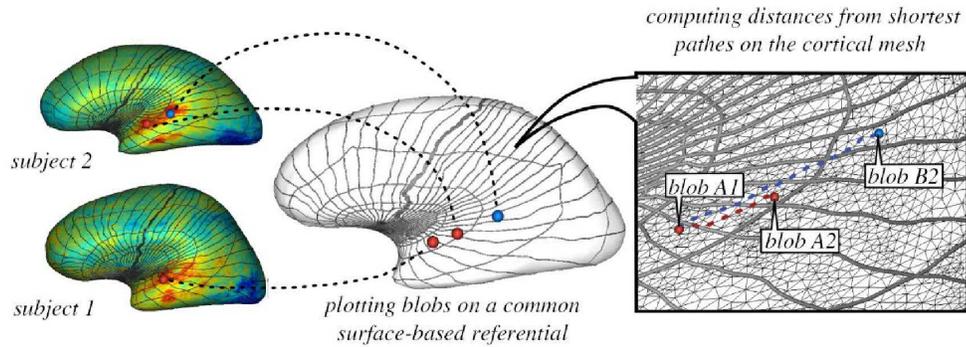


FIG. 4.15 – Le calcul de distances inter-sujets sur la surface corticale peut requérir l'utilisation d'une surface corticale de référence servant d'espace métrique.

Ceci souligne l'importance du domaine choisi, dont dépendra directement le calcul des distances inter-individuelles : celui-ci se doit d'être le plus représentatif possible des sujets de l'étude. On peut également envisager comme solution de mesurer ces distances en prenant successivement chaque sujet comme référence puis de calculer, à partir de l'ensemble de ces distances, une *distance moyenne à l'échelle du groupe*. Dans le futur, on pourrait de même imaginer une distance qui soit contrainte anatomiquement, par exemple pénalisée lors du franchissement de sillons, afin de favoriser les mises en correspondance d'objets appartenant à des régions anatomiques homologues.

Dans notre cadre, les *blobs* sont des objets à deux dimensions (représentés par des taches ou *patches* sur la surface). On peut donc pour les repérer, et mesurer des distances entre eux, se baser sur un de leurs points caractéristiques, comme le *maximum*, ou un barycentre, en procédant d'une manière parmi celles décrites ci-avant. Toutefois, l'indice de proximité inter-blobs que nous recherchons peut également être décrit par le recouvrement spatial entre les *patches* surfaciques. Chaque *patch* dispose d'un boîte englobante définie par les coordonnées de latitudes et de longitudes maximales et minimales portées par ses nœuds. Le pourcentage de recouvrement spatial entre deux boîtes englobantes constitue alors une *valeur sans dimension* qui donne rapidement accès à l'information de proximité entre deux *blobs*. La liberté est de plus laissée d'ajouter une marge de tolérance autour des boîtes englobantes afin de contrôler artificiellement ce recouvrement. A partir de l'instant où deux *blobs* ne s'intersectent plus, une distance inter-individuelle comme celle décrite ci-avant peut être utilisée. On peut enfin signaler la *périodicité* des coordonnées (comprises entre 0 et 360 pour

les longitudes, 0 et 180 pour les latitudes) à prendre en compte lors des calculs.

Par conséquent, dans la construction du graphe d'entrée, nous retenons le critère suivant : deux *blobs* multi-échelles sont reliés dans le graphe d'entrée *si et seulement si leurs boîtes englobantes présentent une intersection non-vide* et si leurs échelles d'existence s'intersectent également. Ce critère, tel quel, ne nécessite pas de calcul de distance ni donc de métrique particulière.

4.5.5 Contexte markovien

4.5.5.1 Pertinence du cadre markovien appliqué à l'analyse structurale

Notre approche du problème nous amène à considérer l'ensemble des *blobs* existants comme les nœuds d'un graphe global. Typiquement, les critères classique de détection d'activations reposent sur l'intensité d'activation de l'élément considéré (voxel, cluster, *blob*...) ainsi que l'existence d'éléments activés au même endroit chez d'autres sujets. Or, de tels éléments présentant cette proximité spatiale sont reliés entre eux dans le graphe en question. Ce modèle de détection justifie par conséquent l'emploi d'une modélisation markovienne.

La réponse au problème est ainsi définie comme un étiquetage des *blobs* multi-échelles, à partir d'un modèle tenant compte à la fois des données et de l'information contextuelle des différents sites. Les champs de Markov sont un formalisme indiqué dès lors qu'on s'intéresse à un système composé d'un ensemble de sites valués et aux interactions locales entre ces sites (comme par exemple une image à segmenter). En analyse d'image, ces interactions sont généralement réduites aux voisinages en 4- ou 8- (respectivement, 6- ou 26-, en 3D) connexité de chaque *pixel* (resp., *voxel*). Le problème de la détection et de l'appariement de *blobs* formant les nœuds d'un graphe peut ainsi être également décrit par ce formalisme.

4.5.5.2 Interactions entre nœuds du graphe

Les interactions locales considérées au sein du graphe global appartiennent à différents types. Tout d'abord, les arêtes définies entre *blobs* dans le graphe global indiquent la possibilité envisagée que les deux objets correspondent à une même activation, ce que le processus d'étiquetage se chargera de déterminer par la suite. Le champ d'étiquettes prévoit donc des interactions au niveau de ces paires de *blobs*.

De plus, on souhaite introduire une contrainte sur le nombre d'occurrences d'une étiquette dans le graphe. En effet, une activation est à la base supposée n'être représentée qu'une seule fois (au plus) chez chaque sujet. Il faut donc favoriser les configurations où une étiquette n'apparaît au plus qu'une fois par sujet. Le cas où une étiquette apparaîtrait plus d'une fois chez un sujet n'est toutefois pas interdit, mais il doit se limiter à configurations spécifiques rares. Il s'agit

donc d'une contrainte à l'échelle de chaque *primal sketch*, *i.e.* de chaque sous-graphe attaché à chaque sujet. On peut penser que cette restriction d'envergure plus globale peut s'opposer au cadre markovien, mais nous verrons qu'elle peut s'exprimer comme un potentiel sur des cliques d'un ordre particulier au sein du graphe, ne contredisant donc pas le contexte markovien.

4.5.5.3 Définition du champ d'étiquettes

Le processus d'étiquetage a pour but l'identification d'activations représentatives du groupe de sujets au sein du graphe global. Le graphe étant généralement constitué de plusieurs milliers de nœuds (*i.e.* de *blobs*), la plupart d'entre eux ne correspondent pas à des activations. On leur attribuera à ce titre l'étiquette \emptyset . Seuls ceux identifiés comme étant des activations significatives au sein d'un certain nombre de sujets reçoivent une étiquette non-nulle. Parmi ces derniers, ceux portant la même étiquette non-nulle correspondent à la même activation au sein du groupe de sujets. Le nombre d'étiquettes total est fixé au départ de manière à majorer le nombre d'activations identifiables. On verra plus loin dans le mémoire que ce nombre d'étiquettes tient compte du nombre de *régions* (cf §4.5.6.2) introduites dans l'analyse.

4.5.5.4 Modèle de détection

Dans ce paragraphe, nous présentons le modèle utilisé pour réaliser la détection. Ce modèle repose sur une partie *attache aux données* et sur une partie dite *contextuelle*.

Le but étant d'affecter à chaque site une étiquette en fonction de sa probabilité d'être une activation, les règles inscrites dans le modèle peuvent s'énoncer ainsi :

- (i) Un *blob* étant une activation (étiquette non-nulle) doit présenter une mesure significativement haute.
- (ii) 2 *blobs* représentant la même activation doivent être reliés dans le graphe et porter la même étiquette non-nulle
- (iii) 2 *blobs* représentant la même activation (même étiquette non-nulle) doivent être spatialement proches.
- (iv) Une activation n'est représentée qu'une seule fois par sujet.
- (v) Un *blob* a d'autant plus de chances d'être une activation qu'il est extrait à basse échelle, où la répétition «par hasard» d'une image à l'autre est moins probable du fait de la petite taille des structures.

On décide ainsi de modéliser ce champ d'étiquettes couvrant l'ensemble des sites du graphe par un champ de Markov.

4.5.5.5 Cadre général théorique

Si X représente un champ aléatoire d'étiquettes sur un graphe \mathcal{G} , l'objectif est de trouver la réalisation X^* de ce champ qui distribue de façon optimale les étiquettes aux différents objets. On définit par Y l'ensemble des observations associées à ce graphe. Dans notre cas, X représente le champ des étiquettes et Y correspond au champ des mesures associées aux blobs. Les étiquettes sont définies de la manière suivante : un objet porte l'étiquette θ s'il s'agit d'un objet de non-intérêt, ou une étiquette différente de θ s'il correspond à une activation. Les objets portant la même étiquette non-nulle correspondent à la même activation. D'autre part, les données correspondent aux différentes mesures associées aux objets (valeur d'activation, échelle représentative, boîte englobante, ...)

Un nœud du graphe sera appelé *site* et l'ensemble des sites sera noté S . On définit alors une *clique* comme un ensemble de sites. L'ordre de la clique est le nombre de sites qu'elle englobe. L'ensemble des cliques est noté C . Nous définissons enfin pour un site s la réalisation x_s du champ X et l'observation y_s . L'approche bayésienne du processus d'étiquetage consiste à déterminer X^* en maximisant la probabilité *a posteriori* (MAP) :

$$P(X|Y) = \frac{P(Y|X).P(X)}{P(Y)} \propto P(Y|X).P(X) \quad (4.20)$$

avec $P(Y)$ restant constant au cours du processus de classification. Il faut donc maximiser $P(Y|X)P(X)$. La probabilité conditionnelle $P(Y|X)$, ou *vraisemblance*, exprime la connaissance que l'on a de la formation du graphe ou de l'image à partir des classes/étiquettes. La probabilité *a priori* $P(X)$ exprime la probabilité du champ d'étiquettes X .

Une hypothèse, couramment adoptée en pratique, est celle de l'indépendance des observations. Lorsque les images présentent certains niveaux d'auto-corrélation (après lissage par exemple) et que $P(Y|X)$ s'avère éventuellement non-séparable, un modèle approché de $P(Y|X)$ décrivant une *pseudo-vraisemblance* [Besag, 1974] peut également être employé. On écrit alors :

$$P(Y|X) = \prod_{s=1}^N P(y_s|X) \quad (4.21)$$

où N représente le nombre de sites. On fait de plus l'hypothèse que l'observation ne dépend que de la classe/étiquette du site, ce qui donne

$$P(y_s|X) = P(y_s|x_s) \quad (4.22)$$

et finalement :

$$P(Y|X) = \prod_{s=1}^N P(y_s|x_s) \quad (4.23)$$

On a donc vu que le calcul du MAP se ramène à la connaissance de deux facteurs : la probabilité conditionnelle $P(y_s|x_s)$ en chaque site s et la probabilité *a priori* $P(X)$. Nous détaillons ces deux termes dans les sections suivantes.

4.5.5.6 Définition des probabilités $P(X)$ et $P(Y|X)$

La probabilité *a priori* $P(X)$ ne peut être estimée directement, mais l'hypothèse markovienne, cadre dans lequel nous nous plaçons, permet d'écrire que X^* est la réalisation d'un processus stochastique vérifiant $P(x_s|x_{S \setminus s}) = P(x_s|x_{v_s})$: la probabilité de réalisation en un site s conditionnellement aux autres sites ne dépend que de la réalisation sur le voisinage v_s de ce site.

Si la condition de positivité qui spécifie qu'aucune réalisation n'est impossible *i.e.* $P(X) > 0$ pour tout X , le théorème d'Hammersley-Clifford [Besag, 1974, Geman et Geman, 1984] spécifie l'équivalence entre le champ de Markov et un champ de Gibbs et permet d'accéder à la loi de probabilité globale du graphe. On peut alors écrire :

$$P(X) = \frac{e^{-U(X)}}{Z} \quad (4.24)$$

où Z (appelée *fonction de partition*) est une constante de normalisation définie par l'ensemble des réalisations de X . Il faut alors définir l'expression de la fonction d'énergie $U(X)$. Cette fonction représente le terme d'interaction des sites entre eux. L'expression de la loi de probabilité sous forme d'une distribution de Gibbs permet d'écrire :

$$U(X) = \sum_{c \in \mathcal{C}} V_c(X) \quad (4.25)$$

où $U(X)$ est donc une somme de potentiels définis sur les cliques, d'où la modélisation sous forme d'interactions entre les sites.

D'autre part, l'équation (4.23) exprime la vraisemblance comme un produit de probabilités. On définit maintenant le potentiel $V(y_s|x_s)$ tel que :

$$P(Y|X) = \prod_{s=1}^N P(y_s|x_s) = \prod_{s=1}^N \exp(-V(y_s|x_s)) = \exp\left(-\sum_{s=1}^N V(y_s|x_s)\right) \quad (4.26)$$

Les potentiels en chaque site doivent alors être estimés, conditionnellement à l'étiquette que chacun porte. La définition de ces potentiels est en pratique difficile, ne reposant que sur une seule ou peu de réalisations ($Y = \{y_s\} | X = \{x_s\}$)

du champ, ce qui fait appel à des hypothèses d'*ergodicité* et de *stationnarité* [Descombes, 1993]. En pratique, ces hypothèses sont adoptées et les potentiels sont définis manuellement voire ajustés *a posteriori*.

En somme, les deux facteurs $P(X)$ et $P(Y|X)$ s'expriment tous deux sous forme d'une exponentielle d'énergie. La probabilité *a posteriori* du champ total $P(X|Y)$ peut donc s'écrire :

$$P(X|Y) \propto \exp(-U(X|Y)) \quad (4.27)$$

avec

$$U(X|Y) = \sum_{s \in \mathcal{G}} V(y_s|x_s) + \sum_{c \in \mathcal{C}} \sum_{i=1}^{n_c} V_{c^i}(X) \quad (4.28)$$

où c est une famille de cliques, $c_{i=1..n_c}^i$ représente l'ensemble des n_c cliques de la famille c dans le graphe, et $U(X|Y)$ l'énergie globale du graphe. Maximiser la probabilité du champ d'étiquettes conditionnellement aux mesures équivaut donc à minimiser l'énergie $U(X|Y)$. Cette énergie est ainsi composée de deux termes, l'un dit d'*attache aux données* et l'autre dit *contextuel*, relatif aux interactions locales évoquées précédemment.

Le modèle défini au paragraphe 4.5.5.4 s'exprime de façon précise dans les potentiels. Ces derniers seront détaillés au paragraphe suivant. On peut déjà noter l'existence de différents types de potentiels pour modéliser ces contraintes :

- un potentiel attaché à chaque site, et ne dépendant que de la mesure qui lui est associée, sera chargé de pénaliser les *blobs* à faibles mesures.
- un potentiel dont le rôle sera de favoriser l'affectation de la même étiquette à des *blobs* représentant la même activation.
- des potentiels de contrôle qui imposeront des contraintes lors de cette construction et limiteront l'affectation d'un nombre excessif d'étiquettes positives.

D'une manière générale, ces potentiels décrivent inversement la satisfaction du modèle général : plus leur valeur est élevée, moins la configuration proposée est proche de la configuration optimale par rapport au modèle.

Les paragraphes suivants vont maintenant définir chacun de ces potentiels et détailler leur rôle dans la détection.

4.5.5.7 Potentiel d'attache aux données

Le potentiel d'attache aux données $V(y_s|x_s)$ est calculé pour chaque site s du graphe. D'après le modèle que nous définissons, ce potentiel se décline suivant deux cas de figure relatifs à l'étiquette x_s portée par le site : soit l'étiquette est nulle, et l'objet est considéré comme de non-intérêt, soit l'étiquette est non-nulle,

et l'objet correspond à une activation présumée. Dans ce dernier cas, le potentiel a pour but d'évaluer l'adéquation entre une étiquette positive et la mesure y_s associée au site. Or, l'estimation formelle de cette significativité est difficile à définir car elle nécessite un modèle théorique de distribution de ces mesures, dont nous ne disposons pas. De plus, sur quelle référence cette estimation se baserait-elle ? Une estimation de référence devrait correspondre à un résultat de groupe avéré ; or, les résultats produits par l'analyse structurelle ne concernent pas toujours l'ensemble des sujets. Par conséquent, à ce stade, l'estimation de ce potentiel repose sur un critère empirique extrait d'un histogramme des mesures attachées à l'ensemble des *blobs* indifférenciés, montrant notamment une nette prédominance des objets à faible mesure.

Le potentiel d'attache aux données est ainsi défini simplement de la façon suivante :

- pour un objet de non-intérêt, nous n'avons aucun *a priori* sur sa mesure. Le potentiel $V(y_s|x_s = 0)$ est donc choisi constant, de valeur nulle.

$$V_d(y_s|x_s = 0) = 0 \quad (4.29)$$

- pour un objet représentant une activation présumée, plus sa mesure associée est élevée, plus il a de chances d'être réellement une activation. En-dessous d'un certain seuil, il en a peu, et au-dessus d'un autre seuil, il en a de très fortes. On définit donc deux valeurs x_1 et x_2 telles que :

$$\text{Si } y_s < x_1, \quad V_d(y_s|x_s \neq 0) = N_{ps} \cdot K_d \quad (4.30)$$

$$\text{Si } x_1 \leq y_s, \quad V_d(y_s|x_s \neq 0) = N_{ps} \cdot K_d \cdot \frac{(x_2/2)^2}{(x_2/2)^2 + (y_s - x_1)^2} \quad (4.31)$$

K_d étant le poids de l'attache aux données dans l'énergie totale et N_{ps} le nombre de sujets (*i.e.* de *primal sketches*) impliqués dans le processus. Cette définition donne un potentiel tel qu'illustré dans la figure 4.16. La décroissance observable est de nature *lorentzienne*. Une fonction de ce type dérivable en tout point présente des propriétés facilitant la minimisation, en comparaison d'une fonction-potentiel linéaire par morceaux comme celle employée par [Coulon et al., 2000]. Dans [Coulon et al., 2000], les *blobs* ayant une mesure supérieure au seuil haut recevaient comme potentiel une valeur constante arbitraire très faible mais non-nulle h , permettant d'éviter certaines situations limites. Dans notre cas, le profil de la fonction lorentzienne permet de même d'éviter que le potentiel ne s'annule tout en conservant une différence de potentiels entre *blobs* à très haute mesure. Le seuil haut est ainsi supprimé et remplacé par un paramètre x_2 déterminant le taux de décroissance de la fonction.

L'introduction du nombre de sujets (*i.e.* de *primal sketches*) N_{ps} dans le potentiel s'explique par l'influence du nombre de sujets sur les énergies, ainsi que la variabilité du nombre de voisins d'un site, croissant en moyenne en N_{ps} . A titre

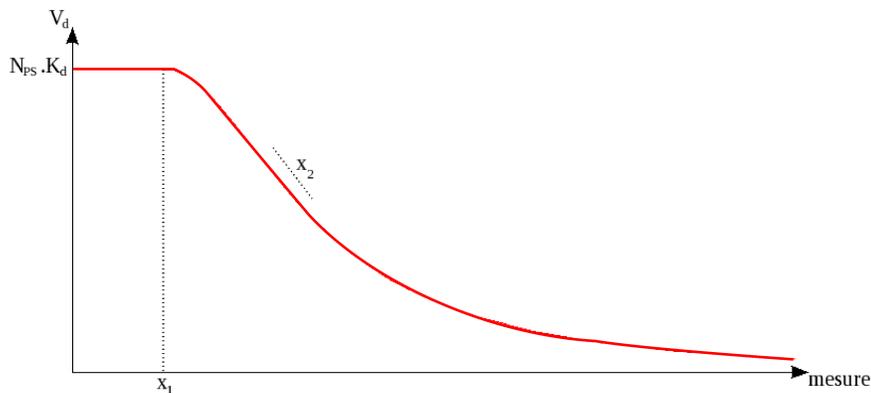


FIG. 4.16 – Potentiel d’attache aux données : la fonction représente la valeur V_d donnée pour un *blob* portant une étiquette non-nulle (l’étiquette nulle donnant lieu au potentiel nul). Le paramètre x_1 représente la mesure-seuil au-delà de laquelle le potentiel commence à décroître et x_2 définit le taux de décroissance.

de comparaison, sur un graphe représentant une image, le nombre de voisins d’un site est fixe, défini par la connexité employée. Si cette connexité change, la valeur des potentiels d’un modèle de type *Potts* doit en général changer. Dans notre cas, par exemple, imaginons qu’au cours de la minimisation, le processus attribue une étiquette nulle à un *blob* qui portait une étiquette positive. Ce changement donne alors un gain en énergie de ΔV . Ce gain prend en compte l’ensemble des interactions du *blob* avec ses voisins qui portaient la même étiquette positive que lui. Ce gain est donc multiplié par le nombre de voisins. Dans le cas idéal d’une activation recensée dans tous les sujets du groupe et d’une connexité maximale, ce nombre est égal $N_{ps} - 1$ (un voisin dans chaque autre *primal sketch*). On voit donc que si N_{ps} augmente, ΔV restant constant, l’influence du potentiel V_d deviendrait négligeable face à d’autres potentiels. En le multipliant par N_{ps} , on le rend indépendant du nombre de sujets de l’étude. On verra que cette remarque est en réalité valable pour tous les potentiels autres que le potentiel de contexte (cf §4.5.5.8), qui doivent être multipliés pour compenser l’influence du potentiel de contexte.

4.5.5.8 Potentiel de similarité spatiale

Le potentiel de similarité spatiale est associée aux cliques d’ordre 2 qui sont les couples de *blobs* reliés par un arc au sein du graphe. On a ici le premier exemple de potentiel dit *de contexte*. L’idée réside dans la définition d’une *mesure de similarité* entre *blobs* voisins dans le graphe et appartenant donc à des sujets différents. De tels *blobs* sont déjà relativement proches en termes de distance puisque le graphe a été construit sur ce critère. Il s’agit donc d’encourager l’attribution de

la même étiquette aux paires de *blobs* montrant une bonne *similarité spatiale*.

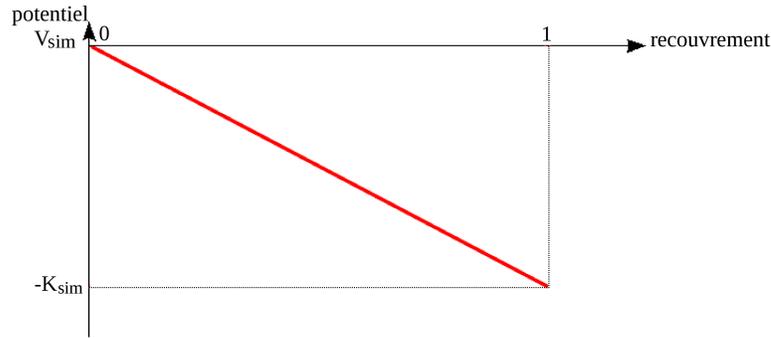


FIG. 4.17 – Potentiel de similarité : le potentiel diminue à mesure que le recouvrement entre les objets est meilleur. Il s’annule lorsque les objets ne se recouvrent pas.

En somme, dans notre cas, cette similarité repose sur un repérage anatomique préalable des *blobs* et la mesure de similarité est reliée au pourcentage de recouvrement spatial existant entre les deux objets, dans le référentiel 2D défini sur les surfaces corticales. De cette façon, plus le recouvrement spatial est grand, plus l’appariement effectué entre les deux *blobs* ressemble à l’appariement optimal. On écrit :

$$\text{Si } x_{s_1} \neq 0, x_{s_2} \neq 0 \text{ et } x_{s_1} = x_{s_2}, \quad V_{sim} = -K_{sim} \cdot rec(s_1, s_2) \quad (4.32)$$

$$\text{sinon } V_{sim} = 0 \quad (4.33)$$

où x_{s_1} et x_{s_2} sont les étiquettes des sites s_1 et s_2 , K_{sim} est le poids de ce potentiel dans l’énergie totale. rec est la fonction de similarité égale au pourcentage (compris entre 0 et 1) de recouvrement entre les deux sites :

$$rec(s_1, s_2) = 2 \times \frac{\mathcal{A}_{\cap}(b_1, b_2)}{\mathcal{A}_{\cup}(b_1, b_2)} \quad (4.34)$$

où le recouvrement spatial entre deux sites est égal au double du rapport entre l’aire de l’intersection des boîtes englobantes b_1 et b_2 associées aux deux objets et de leur union. Chaque boîte englobante est définie à l’aide des coordonnées minimales et maximales dans le système de coordonnées surfacique parmi les nœuds du support de représentation du *blob*.

4.5.5.9 Potentiel de plus basse échelle

Le potentiel de plus basse échelle a pour but de favoriser la détection d’activations vers les basses échelles. En effet, les méthodes multi-échelles présentent le biais suivant : l’information à haute échelle est plus grossière, mais aussi plus

stable, et elle peut répondre de manière correcte aux critères de détection définis. En d'autres termes, le domaine cortical étant en moyenne de surface constante au travers des échelles et des sujets, les objets de plus grande échelle ont davantage de chances de se recouvrir qu'aux basses échelles [Worsley et al., 1996]. Le potentiel a donc comme objectif de compenser cet effet.

De ce fait, le potentiel a aussi pour effet d'optimiser l'étiquetage, lorsque le processus se trouve par exemple dans certains cas d'ambiguïté. Lorsque le processus finit par hésiter, chez un sujet particulier, entre deux *blobs* pour l'attribution d'une étiquette particulière, ce potentiel sert alors à forcer le choix en faveur de l'objet à plus basse échelle.

Ce potentiel V_e est défini sur des cliques d'ordre 1 qui correspondent à l'ensemble des nœuds du graphe, *i.e.* l'ensemble des *blobs*. Le potentiel V_e est défini positif, croissant en fonction des échelles, pour les nœuds portant une étiquette positive. Concernant l'étiquette nulle, nous n'avons aucun *a priori*, les nœuds portant cette étiquette pouvant se trouver à n'importe quel niveau d'échelle. Ainsi,

$$V_e(x_s = 0) = 0 \quad (4.35)$$

$$V_e(x_s \neq 0) = K_e \cdot N_{ps} \cdot \sigma_s \quad (4.36)$$

où K_e représente le poids attribué à ce potentiel dans l'énergie totale, σ_s l'échelle caractéristique du *blob* correspondant au site s , et N_{ps} le nombre de sujets (*i.e.* de *primal sketches*) de l'analyse.

La multiplication de ce potentiel par N_{ps} permet de compenser l'influence du potentiel de similarité, comme évoqué au paragraphe 4.5.5.7.

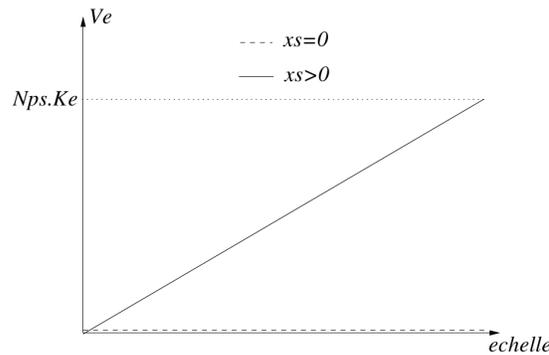


FIG. 4.18 – Potentiel de plus basse échelle

La question du choix de l'échelle caractéristique σ_s pose problème. Le potentiel V_e a pour objectif d'inciter le processus à choisir une représentation à basse échelle d'une activation lorsqu'il en a le choix. Il tend à affecter l'étiquette nulle plutôt qu'une étiquette positive à un objet existant à trop haute échelle. En choisissant

de considérer l'échelle la plus haute du *blob*, on pénaliserait à tort des objets qui éventuellement existaient déjà à plus basse échelle. Au contraire, en choisissant l'échelle la plus basse, on pénaliserait à tort des objets pertinents qui n'apparaissent pas assez bas dans l'espace-échelle. Pour cette raison, et puisque l'espace des échelles est paramétré de façon logarithmique, on choisit de retenir comme échelle caractéristique la moyenne logarithmique entre l'échelle d'apparition et celle de disparition.

4.5.5.10 Potentiel de clique maximale intra-*primal sketch*

Le processus tel qu'il est décrit jusqu'ici n'interdit pas une étiquette d'apparaître plusieurs fois chez un même sujet. Rien ne contrôle le fait que deux *blobs* ou plus puissent porter la même étiquette positive. Or, nous souhaitons empêcher cette situation qui n'a pas de sens du point de vue des neurosciences. Il faut donc introduire un potentiel contrôlant qu'une étiquette non-nulle n'apparaît qu'une seule fois dans chaque *primal sketch*.

Un tel potentiel complexifie de ce fait la topologie du graphe global puisqu'il porte sur l'ensemble des *blobs* d'un même *primal sketch*, qui deviennent alors tous voisins au sein d'une même clique dite *maximale intra-primal sketch*.

Sur une telle clique, la valeur du potentiel doit augmenter à mesure qu'on s'éloigne de la configuration recherchée, et inversement. Cette configuration optimale est celle pour laquelle toute étiquette positive n'apparaît au maximum qu'une seule fois dans le *primal sketch*. On choisit donc de relier la valeur du potentiel au nombre d'occurrences de chaque étiquette positive, soit la définition du potentiel V_{ps} suivante pour les cliques maximales intra-*primal sketch* :

- si toute étiquette non-nulle n'apparaît au maximum qu'une seule fois dans chaque *primal sketch* :

$$V_{ps} = 0 \quad (4.37)$$

- sinon

$$V_{ps} = N_{ps} \cdot K_{ps} \cdot \sum_l n_l \quad (4.38)$$

où n_l désigne le nombre d'occurrences de l'étiquette l , K_{ps} le poids attribué à ce potentiel dans l'énergie totale et N_{ps} le nombre de sujets (*i.e.* de *primal sketches*) de l'analyse.

4.5.6 Minimisation de l'énergie

En calculant la somme des différents potentiels introduits au cours des paragraphes précédents, on obtient l'énergie totale du champ d'étiquettes associé au graphe (connaissant les données), notée $U(X|Y)$:

$$U(X|Y) = \sum_{s \in \mathcal{G}} V_d(y_s|x_s) + \sum_{s \in \mathcal{G}} V_e(x_s) + \sum_{c \in \mathcal{C}_{sim}} V_{sim}(c) + \sum_{p \in \mathcal{G}} V_{ps}(p) \quad (4.39)$$

Le processus d'étiquetage consistant à la base, dans le cadre markovien, à maximiser la probabilité *a posteriori* $P(X|Y)$, revient, d'après l'équation (4.27), à minimiser l'énergie totale $U(X|Y)$, afin de trouver la configuration la plus optimale en regard du modèle défini au paragraphe 4.5.5.4.

A chaque configuration d'étiquettes du graphe correspond donc une énergie qui est aussi faible que cet étiquetage est probable par rapport au modèle. Il est impossible d'examiner la totalité des états possibles du graphe, aussi on doit avoir recours à une technique d'optimisation qui permet de trouver relativement rapidement et efficacement le minimum d'énergie. Différentes approches stochastiques, comme le *recuit simulé* (cf §4.5.6.3), peuvent alors être mises en œuvre pour rechercher ce minimum. La fonction d'énergie totale possède de nombreux minima locaux. Il s'agit donc d'identifier la combinaison d'énergie donnant lieu à l'énergie la plus basse possible.

4.5.6.1 Initialisation

En fonction de l'algorithme utilisé, l'initialisation a plus ou moins d'importance. Dans tous les cas, elle a une influence sur la vitesse de convergence. En particulier, du nombre d'états possibles pour chaque site, c'est-à-dire du nombre d'étiquettes possibles au départ, dépend la taille de l'espace des configurations possibles pour le graphe global, ainsi que le temps de calcul nécessaire pour l'évaluation des énergies au niveau d'un site. D'un côté, le choix du nombre d'étiquettes possibles doit donc être assez grand pour permettre à l'algorithme d'étiqueter distinctement chaque activation détectée et de parcourir librement le paysage énergétique, sans contrainte trop forte d'étiquettes disponibles, avant de trouver la configuration optimale. De l'autre, s'il est trop grand, il augmente la combinatoire possible et rallonge le temps de calcul avant la convergence. L'attribution aux sites de leurs étiquettes de départ revêt ensuite une importance variable en fonction de l'algorithme : par exemple, dans le cadre du recuit simulé, la technique des *modes conditionnels itérés (ICM)* [Besag, 1974] est très dépendante de l'état initial, tandis que l'échantillonneur de Gibbs [Geman et Geman, 1984], avec une température initiale suffisamment haute, mélange systématiquement les étiquettes au début du processus.

On peut se baser sur le nombre de composantes connexes existant dans le graphe global pour initialiser l'étiquetage. L'expérience montre cependant qu'il est raisonnable de choisir un nombre d'étiquettes disponibles plus important : en fonction des données et des règles de voisinage inter-*blobs* adoptées, le graphe peut en fait ne présenter qu'un nombre réduit de composantes connexes, englobant éventuellement plusieurs activations distinctes. En fixant de manière empirique n_l égal à 20, le nombre d'étiquettes est supérieur au nombre moyen de composantes connexes du graphe et donne des performances satisfaisantes. Dans notre cas, nous avons employé une approche différente, à base d'une spécialisation régionale

des étiquettes.

4.5.6.2 Régionalisation des étiquettes

On a vu précédemment que le processus a été doté d'un potentiel spécifique permettant de contrôler que chaque étiquette n'apparaisse qu'une fois au maximum chez chaque sujet, afin que chacune conserve un sens du point de vue neuroscientifique. En somme, de manière schématique, une fois que le processus a choisi un lieu d'apparition pour une étiquette, il n'y a plus de raisons de la retrouver en des régions différentes. L'approche de base, telle que nous l'avons implémentée au départ, consiste, on l'a vu, à mettre un nombre prédéfini d'étiquettes en concurrence sur l'ensemble du graphe global. Cependant, compte tenu des considérations spatiales du modèle de détection, nous avons finalement remodelé le problème en divisant l'espace de recherche des étiquettes. Dès lors, une étiquette ne peut plus apparaître à n'importe quel endroit de la surface corticale : elle devient associée à un champ de recherche local et se concentre à détecter des activations dans cette région au travers des sujets. Les étiquettes et leurs domaines de recherche associés couvrent ainsi l'intégralité du repère surfacique, afin de ne manquer aucun lieu d'intérêt potentiel. Cette spécialisation des étiquettes n'est pas sans rappeler d'autres méthodes de détection, comme celle de [Rivière et al., 2002] pour la reconnaissance automatique des sillons corticaux, où des «experts» sont spécialisés dans la reconnaissance d'un détail de l'anatomie corticale.

De cette façon, la taille des différentes zones est prévue d'une taille suffisante pour couvrir la variabilité spatiale des activations. De même, le pavage de l'espace des coordonnées par les zones de recherche est défini en imposant un certain recouvrement entre zones voisines (Fig. 4.19). Ce recouvrement permet également de prendre compte la variabilité inter-individuelle de la localisation des *blobs* appariables dans le système de coordonnées. Enfin, nous avons introduit plusieurs étiquettes dans chaque zone de recherche : ainsi, au cas où différentes activations apparaîtraient dans une même zone, différentes étiquettes seraient toujours disponibles pour les identifier distinctement.

Cette approche par régionalisation des étiquettes a montré des résultats rigoureusement identiques à l'approche de base en termes de détection. En revanche, les temps de calcul sont sensiblement réduits : le nombre d'états possibles pour chaque site du graphe, initialement égale à $n_i = 20$, est réduit à 3 étiquettes, au minimum, et monte à 12, au maximum, en fonction du lieu du site et des intersections entre régions.

Cette approche permet à la fois de diviser les temps de calcul et d'introduire un degré supplémentaire d'information anatomique dans le processus. En effet, on peut parfaitement envisager de faire correspondre les régions de recherche évoquées à des régions anatomo-fonctionnelles connues. La régionalisation

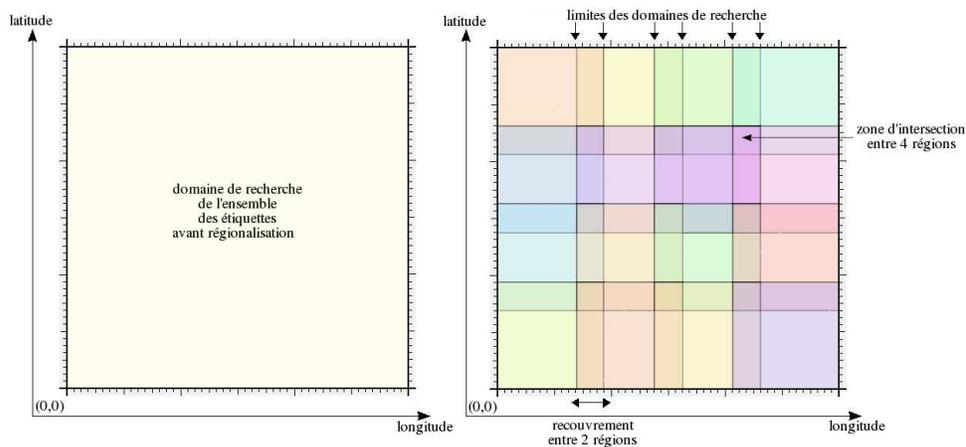


FIG. 4.19 – Régionalisation des étiquettes : (*gauche*) l'ensemble des étiquettes sont en concurrence sur tout le domaine de la surface corticale – (*droite*) le domaine est partagé en régions (se recouvrant partiellement) associées à certaines étiquettes. Chaque région peut voir apparaître un nombre défini d'étiquettes et inversement chaque étiquette ne peut apparaître que dans une région définie par ses coordonnées sur la surface corticale.

peut alors s'appuyer sur une parcellisation en gyri, comme celle proposée par [Clouchoux, 2008]. Les résultats de la détection sont alors directement associés à une région corticale et on peut envisager de leur attribuer un étiquetage anatomique explicite.

4.5.6.3 Recuit simulé avec échantillonneur de Gibbs

Afin de trouver la configuration d'étiquettes qui soit optimale au sens du modèle fixé, on procède par un algorithme de minimisation de la fonction d'énergie globale du graphe. Comme cette fonction admet de nombreuses variables (autant qu'il y a de sites à étiqueter) et puisqu'il est impossible de parcourir toutes les combinaisons possibles, ni d'obtenir le minimum par voie analytique, l'approche employée est donc stochastique. A ce titre, le principe général du recuit simulé consiste, à partir d'un état initial et d'une température élevée, à rechercher un minimum par variations locales successives, de manière aléatoire : à mesure que la température diminue, le comportement du système, initialement stochastique, devient alors de plus en plus déterministe, jusqu'à convergence dans un minimum d'énergie. La manière dont ces transitions locales sont réalisées dépendent de l'algorithme d'échantillonnage utilisé. En ce qui concerne notre cas, la méthode que nous avons choisi d'implémenter est celle du recuit simulé avec échantillonneur de Gibbs [Geman et Geman, 1984].

Cette méthode permet de tester au niveau de chaque site l'ensemble de transi-

tions d'état possibles, et d'en choisir une entre celles-là. Parmi ces transitions, il en existe de meilleures et de moins bonnes, du point de vue énergétique. Chaque transition est associée à une probabilité d'être choisie, reliée à sa variation d'énergie associée. À température élevée, toutes ces transitions sont rendues équiprobables, alors qu'à basse température, celle qui conduit à l'énergie globale la plus basse parmi les autres voit sa probabilité prendre le dessus sur les autres. Dans un problème d'étiquetage comme le nôtre, cela revient à essayer systématiquement toutes les étiquettes possibles pour un nœud donné ou toutes les combinaisons d'étiquettes impliquant un groupe de nœuds. Une décroissance logarithmique de la température permet de converger (en un temps théoriquement infini) vers le minimum global d'énergie. En choisissant une décroissance géométrique, de raison 0,99, le système converge de manière convenable en un temps fini.

En pratique, au bout d'un certain temps, quand le système approche de la convergence, nous faisons passer le recuit simulé en mode ICM (pour «*Iterated Conditional Modes*»). Cet algorithme ressemble au précédent, à la différence qu'il est déterministe et choisit systématiquement, site après site, la configuration locale qui fait baisser le plus l'énergie [Besag, 1974]. De cette façon, le système converge rapidement vers le minimum local le plus proche. Son utilisation est donc prescrite lorsque le système se trouve en fin de relaxation stochastique, afin d'achever le processus.

D'une manière générale, l'échantillonneur de Gibbs autorise donc l'utilisation de toutes les transitions possibles, et occasionne, à ce titre, par sa nature stochastique, des remontées d'énergie, permettant éventuellement des sorties de minima locaux. Le recuit simulé permet dans ses conditions théoriques de trouver ce minimum global. En pratique, pour diminuer le risque de tomber dans un *minimum* local, on réalise la minimisation un certain nombre de fois d'affilée et on retient le minimum global d'entre ces itérations. L'heuristique est efficace avec 10 itérations.

4.5.6.4 Problème des transitions locales et approches alternatives

Pour une variation locale de l'étiquetage du graphe, une variation d'énergie associée est calculée. La transition est déterminée et/ou acceptée en fonction de cette variation d'énergie et de l'algorithme utilisé. On a vu dans le paragraphe précédent que, dans le cas de l'échantillonneur de Gibbs et de l'ICM, les transitions du système étaient réalisées site après site après évaluations des différentes étiquettes possibles pour le site courant. A ce sujet, le choix des transitions possibles est bien souvent crucial car il affecte directement les performances de la minimisation.

Or, la modification de l'état d'un seul nœud à la fois entraîne des problèmes de «mur de potentiel». Ce que l'on appelle mur de potentiel (ou «barrière») est une configuration intermédiaire de haut potentiel entre deux états de

potentiel plus bas. Ainsi, par exemple, l'itinéraire d'un système vers le minimum global peut être semé de ces barrières de potentiel, passages obligés si l'on considère des transitions s'appliquant à un seul nœud à la fois. En revanche, si des transitions impliquant plusieurs nœuds simultanément étaient possibles, le système sauterait alors ces murs de potentiel. Toutefois, la modification de ces transitions implique, selon le problème traité, une explosion de la combinatoire des états possibles du système, qui n'est parfois pas directement gérable.

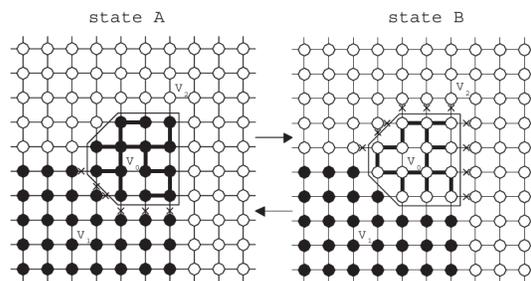


FIG. 4.20 – Illustration de deux états successifs d'un graphe par l'algorithme de *Swendsen-Wang* : l'algorithme permet de définir des transitions à l'échelle d'ensembles entiers de sites (extrait de [Barbu et Zhu, 2003])

En particulier, les approches de type *partition de graphes* («*clustering*») soulignent ce défaut de l'échantillonnage de Gibbs et ajoutent que l'espace des combinaisons possibles n'est pas convenablement parcouru quand on procède site après site, ou du moins beaucoup plus lentement que si l'on procédait par groupe de sites. Nous avons de ce fait réfléchi à une façon de remplacer l'échantillonneur de Gibbs par une autre technique d'échantillonnage à base de clusters, comme l'algorithme de *Swendsen-Wang* [Barbu et Zhu, 2003, Swendsen et Wang, 1987] ou la méthode de *découplément partiel* (*partial decoupling*) [Higdon, 1998]. Ces méthodes définissent les transitions du système non plus au niveau d'un site seul, mais au niveau de régions entières (Fig. 4.20). De manière analogue, une température peut régler la part de déterminisme du choix des transitions, qui peut reposer sur un modèle basé sur les données contenues dans ces régions. Ces méthodes offrent l'avantage de permettre le parcours de l'espace des combinaisons d'un état A à un état B en un nombre réduit d'itérations et de sauter par conséquent certains murs de potentiel éventuels. Plus généralement, nous y avons vu l'intérêt d'une approche dédiée à la construction de *clusters* : or, notre problème de détection peut se voir comme celui de la construction de plusieurs groupes de *blobs* aux propriétés particulières. L'étude d'une approche de ce type, qui se prêterait apparemment au cadre de notre problème, peut donc constituer une perspective de travail intéressante.

4.6 Estimation de la significativité des résultats

4.6.1 Validation de résultats structurels : problèmes et motivations

On a pu lire dans ce mémoire, à plusieurs reprises, que les analyses de données cérébrales sont typiquement réalisées à partir des voxels constituant les images. D'une manière similaire, les résultats de groupe sont généralement décrits sous forme d'images 3D représentant des *clusters* au-dessus d'un certain seuil, autour de régions ayant présumément été activées au sein d'un groupe de sujets. Ces *clusters* sont alors reliés à des aires cérébrales afin de tirer des conclusions neuroscientifiques. On a vu que les techniques *structurelles* apportaient une description des objets contenus dans les images plus complète que les techniques à base de voxels. Ainsi, les résultats des analyses produites par ces méthodes sont d'une nature toute différente de celle des résultats à base de voxels : leur représentation paraît plus exhaustive, comparée à la simple approche «par seuil». Malgré tout, il est indispensable de compléter cette représentation à l'aide d'un contrôle du risque d'erreur de type I (faux positifs) permettant de fournir des indices de confiance sur ces résultats. A ce stade, l'évaluation de la significativité de ces résultats structurels est un point essentiel dans le but d'inférer de manière *post hoc* quels *blobs* – parmi ceux qui ont été détectés – sont fiables et valides en termes de neurosciences. Dans cette optique, nous proposons une manière d'associer un indice de confiance à chaque série de *blobs* associés à une certaine activation de groupe. En préalable, il est nécessaire d'étudier les différentes distributions, au sens statistique du terme, dans laquelle l'analyse structurelle tire ses résultats, avant pouvoir déterminer la nature atypique de ceux-ci.

Dans l'approche classique, les tests réalisés au cours de l'analyse individuelle et/ou de l'analyse de groupe partent de l'hypothèse que les données respectent une *distribution normale*. Cette distribution caractérise *a priori* les voxels d'un même volume dans le premier cas, les voxels à la même position au travers des différents sujets dans le second. Par ailleurs, le lissage spatial réalisé en prétraitement vient accessoirement en aide à la validation de cette hypothèse. Au contraire, certaines méthodes dites *non-paramétriques* [Mériaux et al., 2006] s'affranchissent de cette hypothèse et procèdent par le biais de *permutations*, en estimant, par exemple, qu'un voxel vérifiant l'hypothèse nulle (*i.e.* l'absence d'effet) appartient à une certaine distribution théorique, indifféremment du signe appliqué à son paramètre d'effet estimé β . Dans ce cas précis, l'hypothèse de symétrie doit néanmoins être vérifiée pour la distribution initiale de la mesure considérée (par exemple, un paramètre d'effet, ou un test t). Ainsi, pour les méthodes classiques reposant sur un modèle statistique des données, les résultats sont généralement associés à une mesure de vraisemblance, ou taux de significativité (usuellement noté α), autrement dit un seuil statistique à partir duquel les décisions sur les données sont

prises. Ce seuillage, effectué sur les *p-valeurs* (en anglais, *p-values*) des voxels, est le plus souvent le seul critère de détection et permet un contrôle statistique de la probabilité qu'un résultat ne soit que le pur fruit du hasard, et par conséquent du taux de faux positifs (détecter une activation où il n'y en a pas) : il s'agit du *contrôle du risque d'erreur de type I*. Néanmoins, ce contrôle ne concerne encore une fois que des résultats à l'échelle du groupe entier de sujets. Soulignons de même que la détermination théorique de ce seuil repose sur un certain nombre d'hypothèses non-vérifiées concernant par exemple la normalité de la distribution des données. Enfin, on peut s'interroger sur les conséquences (et les limites) de l'utilisation d'un seuil unique (souvent arbitraire) sur les données.

Notre méthode se distingue ainsi à la fois par la nature des résultats produits, qui préservent l'information aussi bien individuelle que de groupe, que par la nature de la prise de décision. En effet, le cadre bayésien employé pour la détection d'activations suggère que celle-ci prend à la fois une décision pour chacun des *blobs*, aussi bien pour l'identifier comme une activation que pour le considérer comme du bruit. Cette prise de décision ne dépend pas simplement de *p-values* comme pour les méthodes classiques, mais d'un ensemble de potentiels. Or, si les cartes d'activation individuelles présentent à la base une distribution de Student, les opérations d'extraction de *blobs* sur la surface³, ainsi que de filtrage, viennent modifier cette distribution (cf §4.4.2) et cette définition théorique n'est alors plus valide, contrairement aux méthodes classiques où les données sont considérées comme suivant cette distribution. Nous ne disposons donc d'aucune hypothèse formelle sur la distribution théorique, aussi bien des énergies que des mesures associées aux *blobs*. Ceci rend immédiatement plus difficile le contrôle *a priori* à partir d'une valeur de probabilité. On se trouve ainsi à devoir évaluer des objets, sans hypothèse sur la distribution de leurs mesures, et apparaissant en nombres variables au sein du groupe de sujets. Pour ces raisons, nous proposons dans les paragraphes suivants une approche statistique sans hypothèse sur la distribution des mesures testées pour définir un contrôle théorique du risque d'erreur de type I et associer une mesure de significativité à chaque ensemble de *blobs* associés à une unique activation de groupe.

4.6.2 Résultats d'analyse structurelle : nature générale

L'analyse de groupe structurelle surfacique produit comme résultats un ensemble d'étiquettes. Chaque étiquette désigne un ensemble de *blobs*, chacun d'entre eux apparaissant chez un sujet particulier. Par définition, ces *blobs* figurent dans un *graphe global* contenant à la base l'ensemble des *primal sketches*

³On pourrait choisir d'étendre l'extraction des *blobs* en niveaux de gris à l'ensemble des *extrema* locaux de l'image – *maxima* comme *minima* – pour retrouver la symétrie de la distribution mais cela ne suffirait à retrouver l'hypothèse de distribution initiale, car l'intégration des mesures dans les échelles y introduira toujours un biais.

construits pour le groupe de sujets (cf §4.5.3). Au cours de la construction de ce graphe, des arêtes relient ces *blobs* entre eux⁴ : une règle du modèle de détection exprime en effet que deux *blobs* peuvent être appariés si et seulement si une arête les relie dans le graphe global (cf §4.5.5.8). On se retrouve donc en fin d'analyse avec un ensemble de sous-graphes connexes portant chacun une étiquette positive particulière l . Chaque sous-graphe, noté \mathcal{G}_l , est caractérisé par une valeur d'énergie locale E_l , une mesure t_l moyenne des tests t associés aux *blobs* ainsi qu'une valeur s_l moyenne de recouvrement spatial inter-sujets. L'énergie locale est toujours négative par définition du modèle, puisqu'elle correspond à un minimum. Cependant, la taille de ces sous-graphes connexes peut varier, dans la mesure où la taille d'un sous-graphe est égale au nombre de sujets chez qui l'étiquette associée apparaît. De manière classique, sur quels critères le chercheur se base-t-il typiquement pour juger de la qualité de ses résultats en regardant ses cartes individuelles? Celui-ci s'appuie généralement sur les mesures de tests t associées à ses activations, ainsi que sur la qualité de la correspondance spatiale d'un sujet à un autre. C'est sur ces deux mêmes critères que nous nous sommes basés pour proposer un indice de significativité des résultats produits par l'analyse structurelle.

Ainsi, l'estimation de la validité des étiquettes positives et des sous-graphes correspondants retournés par le recuit simulé revient d'abord à estimer la distribution de la population à laquelle ces sous-graphes, de taille spécifique, appartiennent.

4.6.3 Echantillonnage de la population

Par exemple, considérons une étiquette positive l attribuée par l'analyse à un nombre particulier p de *blobs* formant un sous-graphe connexe \mathcal{G}_l , caractérisé par une énergie locale E_l , une mesure moyenne de tests t_l et une valeur moyenne de recouvrement spatial inter-sujets s_l . Le processus a détecté cette composante \mathcal{G}_l sur la base de son profil pertinent (énergie basse, due à de hautes mesures d'activation et de recouvrement) en comparaison avec les nombreux autres sous-graphes connexes de même taille p existants dans le graphe global. Par conséquent, étant donné ce sous-graphe particulier \mathcal{G}_l , il existe une manière de démontrer sa nature atypique en estimant la distribution d'une statistique choisie, telle que la moyenne des tests t entre les *blobs* du sous-graphe, ou le recouvrement moyen, sur la population des sous-graphes connectés de même taille. Ceci rappelle les tests d'hypothèse typiquement réalisés en analyse fonctionnelle : si l'on suppose qu'il n'y a pas d'activation de groupe dans notre graphe, quelle est la probabilité d'observer une valeur au moins aussi haute que celle de l'objet considéré?

⁴sur la base de leur proximité spatiale et leur appartenance à des sujets différents.

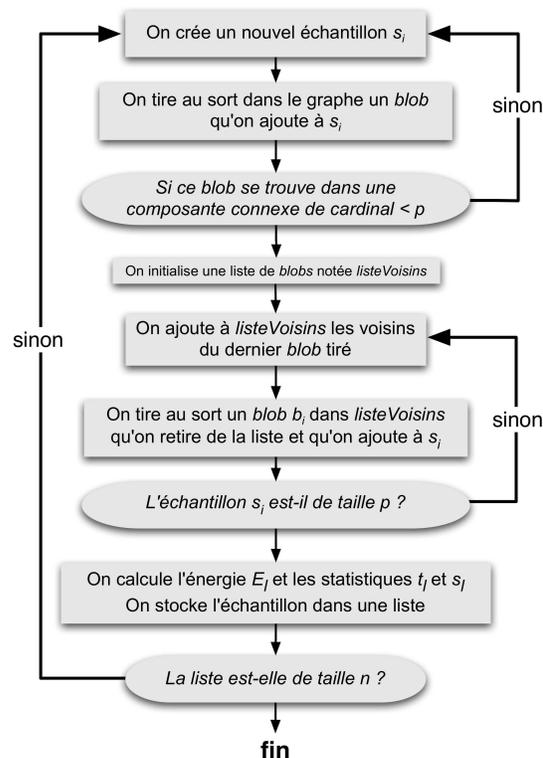


FIG. 4.21 – Diagramme illustrant l’algorithme d’échantillonnage utilisé pour estimer la distribution des sous-graphes connectés d’ordre p existants dans le graphe global.

Pour échantillonner la distribution de sous-graphes connectés de taille p dans le graphe global, la méthode procède de la façon suivante : premièrement, un *blob* est tiré au sort, puis un second est choisi parmi ses voisins dans le graphe. Jusqu’à atteindre la taille p , des *blobs* supplémentaires sont tirés aléatoirement de la liste contenant les voisins de chaque *blob* précédemment tiré. Dans le cas où le premier *blob* est choisi dans une composante connexe trop petite, il est à nouveau tiré au sort. Ainsi, pour chaque échantillon (*i.e.* sous-graphe de taille p formé), son énergie, ses mesures moyennes de tests t et de recouvrement spatial sont calculées et stockées. Ce processus est réitéré jusqu’à acquérir un nombre suffisant d’échantillons. Soulignons que les échantillons sont tirés à chaque fois avec remise, et sont par conséquent générés indépendamment les uns des autres. La figure 4.21 illustre l’algorithme utilisé pour l’échantillonnage.

4.6.4 Estimation de la significativité par analyse du rang

Dans ce contexte, il est intéressant de déterminer si le processus d’échantillonnage est capable de tirer au sort des composantes aussi aty-

piques que celles retournées par l'étape d'analyse précédente, telles que, par exemple, des composantes avec énergie négative. De plus, les mesures moyennes de tests t et de recouvrement spatial portent une information pertinente, significative en termes de neurosciences et indépendante du modèle de détection (contrairement à l'énergie). Puisqu'aucune hypothèse n'est émise sur les distributions, nous employons une approche non-paramétrique par analyse de rang afin de comparer les ensembles présumés de *blobs* activés à la population à laquelle ils appartiennent, et ceci par rapport à la statistique t_l ou s_l . L'estimation des *rang-percentiles* des étiquettes (*i.e.* de leurs sous-graphes associés) permet de renseigner sur la (faible) proportion d'échantillons similaires obtenus par hasard et par conséquent sur la significativité de ces activations présumées. On obtient par conséquent deux rang-percentiles relatifs à t_l et s_l . Nous avons trouvé que la moyenne arithmétique \bar{m}_l entre ces deux rang-percentiles est un indice pertinent de la significativité de la composante évaluée.

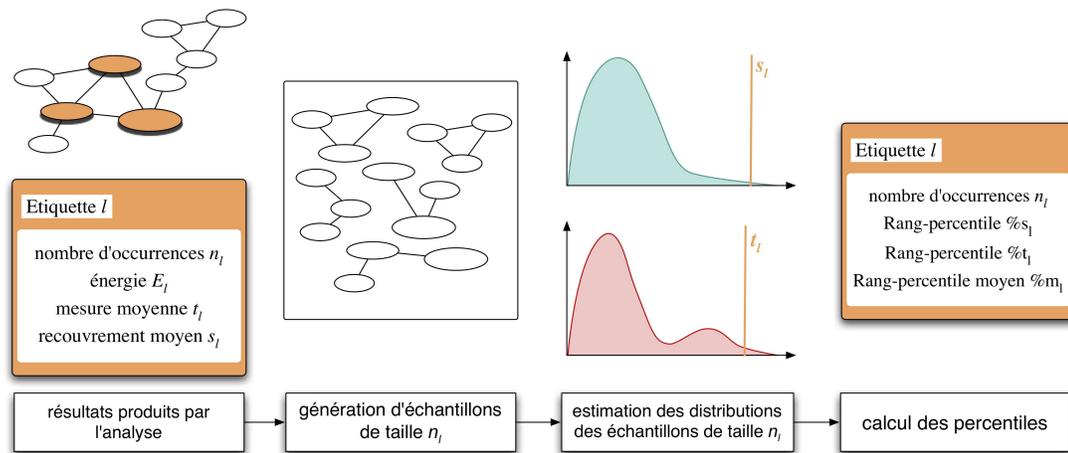


FIG. 4.22 – Schéma synoptique de la méthode d'estimation de significativité des résultats structurels

En résumé, la figure 4.22 reprend les différentes étapes de la méthode : à partir des résultats produits par l'analyse structurelle, sous forme d'ensembles de *blobs* formant plusieurs sous-graphes connexes dans le graphe global, on estime la distribution de ces sous-graphes de taille particulière en générant aléatoirement un ensemble de sous-graphes de même taille. A l'aide de statistiques sur leur mesure moyenne d'activation t_l et leur recouvrement spatial moyen s_l , on estime la significativité des valeurs associées aux étiquettes vis-à-vis de la distribution globale. Une étiquette significative au regard de t_l et s_l se trouve logiquement en queue de distribution et présente statistiquement une meilleure mesure moyenne d'activation et un meilleur recouvrement que les échantillons générés aléatoirement.

Par analyse du rang-percentile de chaque statistique t_l et s_l , on obtient \bar{m}_l qui décrit le risque d'erreur associé à chaque étiquette générée.

4.7 Conclusion

Nous venons de proposer une manière d'évaluer la significativité des étiquettes de façon indépendante du modèle de détection qui les a générées. L'indice de confiance associé à chaque étiquette est ainsi relié à une forme de *p-valeur*, qui décrit la probabilité d'obtenir au hasard, sous l'hypothèse nulle, un résultat au moins aussi atypique que celui obtenu. La méthode permet donc une validation *post hoc* des résultats de l'analyse bénéficiant d'indices de significativité élevés par un contrôle théorique du risque d'erreur de type I. Cette étape s'insère ainsi à la fin de la méthode d'analyse de groupe surfacique structurelle, présentée tout au long de ce chapitre.

En résumé, ce chapitre présente une méthode ouvrant la voie aux analyses de groupe surfaciques structurelles de données fonctionnelles. En donnant d'abord accès à une description structurelle des images fonctionnelles projetées sur le maillage cortical, sous forme de *blobs* surfaciques, elle procède ensuite à une détection d'activations parmi ces *blobs* suivant les diverses contraintes d'un modèle prédéfini. Cette détection emploie pour la mise en correspondance inter-sujets un système de coordonnées défini directement à la surface du cortex : l'appariement a donc lieu sans normalisation des données (au sens classique du terme, puisque l'appariement utilise quand même une mise en correspondance inter-sujets) et en tenant compte de l'anatomie corticale de l'individu. Enfin, les appariements produits par l'analyse sont qualifiés à l'aide d'un indice de significativité, traduisant la confiance attribuable aux résultats structurels obtenus par rapport aux associations possibles ayant été écartées et permettant de contrôler le risque d'erreur de type I.

En comparaison avec la méthode d'analyse structurelle volumique proposée par [Coulon et al., 2000], notre méthode se distingue en plusieurs points notables, successivement évoqués au cours de ce chapitre :

- une redéfinition du modèle de détection en application au domaine surfacique, au travers de l'adaptation des fonctions-potentiels et de l'exploitation d'un système de coordonnées surfacique pour la mise en correspondance inter-sujets.
- l'implémentation des algorithmes de création de *primal sketches* surfaciques et leur adaptation aux données fonctionnelles.
- la régionalisation des étiquettes, qui en plus d'améliorer la détection en réduisant les temps de calcul et en facilitant l'optimisation, ouvre la voie à une identification anatomique des activations.
- l'estimation *a posteriori* de la significativité des résultats structurels, par

une analyse statistique des rang-percentiles associés aux étiquettes générées.

Le chapitre suivant va maintenant présenter plusieurs mises en œuvre de la méthode d'analyse structurelle surfacique ainsi qu'une étude de résultats pratiques.

Chapitre 5

Résultats

L'analyse de données fonctionnelles cérébrales est systématiquement confrontée à la question de la validité des résultats qu'elle produit. La difficulté d'appréhender une «vérité» au niveau théorique du fonctionnement du cerveau, à laquelle on puisse comparer les résultats, est à l'origine de la complexité du problème. Juger de la validité des résultats produits par une analyse n'est donc pas trivial et il est nécessaire de procéder de manière spécifique, par le biais d'hypothèses propres à ces résultats. Ce dernier chapitre a maintenant pour but de présenter une série de résultats obtenus par la méthode d'analyse de groupe structurelle surfacique proposée au chapitre 4.

Dans un premier temps, le chapitre mettra l'accent sur l'ensemble des paramètres numériques existants dans le système, concernant aussi bien le modèle de détection, que l'algorithme de minimisation. Puis, le mémoire présentera le protocole employé pour la création de cartes d'activation simulées au profil réaliste, ainsi que les résultats d'expériences réalisées à partir de ces simulations. Suivra un paragraphe dédié aux expériences menées sur données réelles issues d'un protocole de localisation fonctionnelle. Enfin, le chapitre terminera par la mise en œuvre de la méthode d'estimation de significativité des résultats sur les expériences précédemment citées.

5.1 Problèmes et motivations

De manière générale, la validation de résultats d'analyses fonctionnelles est confrontée à différents obstacles. Tout d'abord, une part du problème provient de l'absence de «vérité-terrain» fiable, à laquelle comparer les résultats. Lorsqu'on réalise un test de reconnaissance – prenons le cas par exemple de sillons corticaux – par une méthode donnée, il est toujours possible de confronter les résultats produits par la méthode à d'autres produits par exemple par un expert anatomiste. Ces derniers considérés comme vrais servent alors de base de validation de ceux produits par la première méthode. Dans le cadre de l'analyse fonctionnelle, on ne dispose d'aucune base de ce type. Cette lacune est principalement due à l'existence d'une forte variabilité entre les individus. Cette variabilité, dont les

causes et effets ne sont à l'heure actuelle que partiellement élucidés, se traduit par l'existence d'un «bruit» dans les images des individus à comparer, et que les analyses décrivent au travers de modèles généraux pour produire des résultats de groupe.

A ce niveau, il est donc impossible, compte tenu de cette variabilité, d'affirmer qu'un résultat observé à une échelle individuelle, voire de sous-groupe, est vrai ou faux. On est alors généralement contraint de s'appuyer sur des résultats neuroscientifiques pré-établis et réputés valides, pour confirmer ou infirmer les résultats obtenus.

Pour répondre à ces problèmes, l'évaluation de notre méthode passera à la fois par des expériences sur données simulées et sur données réelles. Pour chacune d'entre elles, les données seront soumises à l'analyse de groupe structurelle puis la significativité des résultats produits sera estimée par analyse de rang-percentiles.

5.2 Paramètres du système

5.2.1 Paramètres du recuit simulé

Les paramètres du processus de minimisation se résument à la température initiale T_{init} du recuit, ainsi que la raison R de sa décroissance géométrique. De ces valeurs dépendent directement la stabilité du système et surtout son efficacité à trouver le *minimum* global d'énergie du graphe (cf chapitre 4). La convergence étant théoriquement atteinte au bout d'un temps infini [Geman et Geman, 1984], on a tout intérêt à conserver R proche de 1 pour éviter que le système soit piégé par un *minimum* local. On choisit donc $R = 0.99$ et $T_{init} = 20000$. La température initiale est élevée pour pouvoir supporter un nombre de sujets N_{ps} élevés et par conséquent supporter les transitions d'énergie envisageables avec N_{ps} élevé.

Comme déjà évoqué au chapitre précédent, pour diminuer le risque de tomber dans un *minimum* local, on réalise la minimisation un certain nombre de fois d'affilée et on retient le minimum global d'entre ces minimisations. L'heuristique est efficace avec 10 itérations.

5.2.2 Paramètres du modèle

Les paramètres du modèle se répartissent en deux ensembles : d'une part, les paramètres reliés à la pondération des fonctions-potentiels et d'autre part, les paramètres intrinsèques à ces fonctions, reliés aux données. Les poids des fonctions-potentiels ont été déterminés de manière empirique, en vérifiant que le système se comportait de manière stable par rapport à de faibles perturbations de leurs valeurs. Ils sont définis de la manière suivante :

TAB. 5.1 – Paramètres de poids associés aux fonctions-potentiels

K_d	K_e	K_{ps}	K_{sim}
0.8	0.2	4.0	1.0

On fixe K_{ps} sensiblement plus haut que les autres potentiels, car il est relié à une contrainte forte : on ne souhaite pas qu'une étiquette puisse apparaître plusieurs fois chez le même sujet. D'autre part, on fixe le potentiel de similarité plus haut que le potentiel d'attache aux données, car on souhaite prendre en compte la variabilité existante dans les coordonnées d'une même activation chez les différents sujets : à l'inverse, plus le poids attribué au potentiel de similarité est faible, plus on devient, en pratique, exigeant au niveau du recouvrement spatial des *blobs* mis en correspondance. Enfin, le potentiel de plus basse échelle est relativement faible par rapport aux autres, car son but est en réalité de résoudre des situations ambiguës où, lorsque deux *blobs* de mesures égales, situés au même endroit, sont en compétition, celui présentant l'échelle la plus basse puisse être favorisé. Ceci pénalise en pratique les objets à échelle élevée, qui ont naturellement plus de chances de se recouvrir sur le domaine cortical, par rapport aux petits objets.

L'importance des valeurs des poids dans l'absolu peut être considérée comme secondaire. La valeur calculée de l'énergie globale dépend effectivement de ces facteurs, mais ce sont avant tout les rapports entre poids qui déterminent les potentiels les plus ou les moins influents. Ainsi, multiplier ou diviser tous les poids par un unique facteur n'aura pas d'effet sur la combinaison d'étiquettes optimale mais un rapport élevé du poids de la fonction de similarité sur celui de la fonction d'attache aux données conduira à l'apparition d'étiquettes positives plus nombreuses qu'un rapport faible. Ce rapport doit donc être de grandeur raisonnable pour qu'une étiquette puisse par exemple apparaître chez tous les sujets. En vérifiant empiriquement que les potentiels utilisés donnent lieu à des valeurs d'énergies raisonnables (afin d'éviter tout problème numérique lors des calculs d'exponentielles) ainsi qu'à des résultats robustes et significatifs, les différents poids sont définis.

Concernant les seuils x_1 et x_2 associés à la fonction d'attache aux données, on cherche à fixer leurs valeurs en rapport avec les mesures généralement portées par les *blobs*. On souhaite d'une part fixer le seuil bas x_1 à la limite des *blobs* dont on juge, sur la base de leur mesure faible, qu'ils n'ont aucune chance d'être une activation. De même, on fixe x_2 , relié au taux de décroissance de la fonction, de manière à ce que seuls les *blobs* à mesure haute, dont on juge qu'ils ont de fortes chances d'être une activation (à condition de trouver des *blobs* leur correspondant

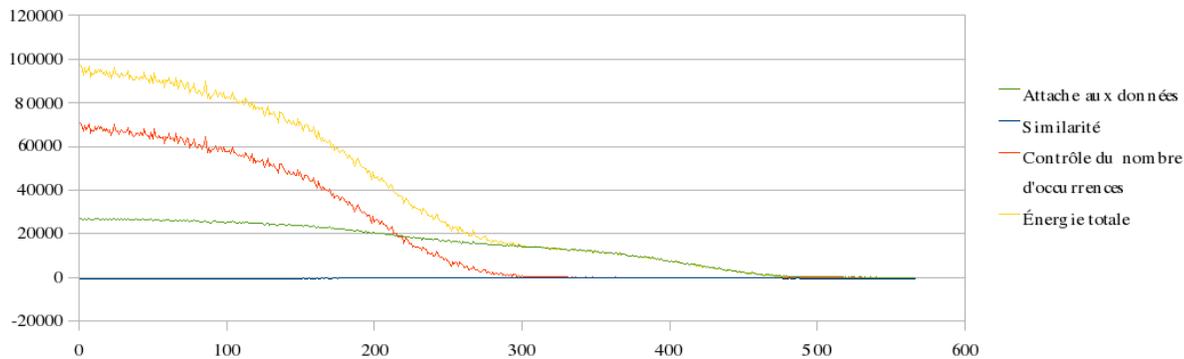


FIG. 5.1 – Décroissance observée des différents types d'énergie au cours des itérations du recuit simulé

spatialement chez les autres sujets), se retrouvent dans la zone asymptotique proche de zéro. Finalement, les *blobs* à mesure moyenne se retrouvent discriminés au niveau de la zone de pente de la fonction par leurs valeurs de potentiels, ce qui additionné aux autres potentiels, permettra de les étiqueter comme activations ou comme bruit.

On fixe x_1 et x_2 de manière empirique à partir des distributions des mesures T_{life} (cf 4.4.2) associées aux *blobs*. On estime cette distribution à partir de l'ensemble des représentations structurales construites chez 10 sujets pour 5 contrastes distincts d'un même protocole d'acquisition IRMf (Fig. 5.2). A partir de cette distribution, on relève que 1% de ces *blobs* dépassent le seuil $T_{life} = 8.0$, c'est-à-dire entre 15 et 20 *blobs* par carte et par sujet. On a vu au chapitre 4 que les *blobs* correspondant à des activations se rangent en pratique toujours parmi les 15 meilleures mesures. On choisit donc de fixer $x_1 = 8.0$.

De même, en prenant x_2 de façon que seuls 0.5% des *blobs* ne se trouvent dans la zone proche de zéro, on est alors sûr que cette zone ne concerne qu'un nombre très réduit d'objets présentant une forte probabilité de correspondre à une activation. Ainsi, on fixe $x_2 = 4.0$.

5.3 Expériences sur données simulées

Nous avons réalisé une série d'expériences sur cartes d'activations simulées. Ce type d'expériences présente certains avantages face aux expériences sur données réelles : tout d'abord, le protocole de création des cartes simulées permet de contrôler indépendamment les divers paramètres de la carte, et donc de tester le comportement de la méthode à valider en fonction de divers phénomènes (tels que la variation du niveau de bruit de fond, la variabilité spatiale des activations, etc...). Ensuite, les cartes étant créées à partir d'une *vérité-terrain*, également

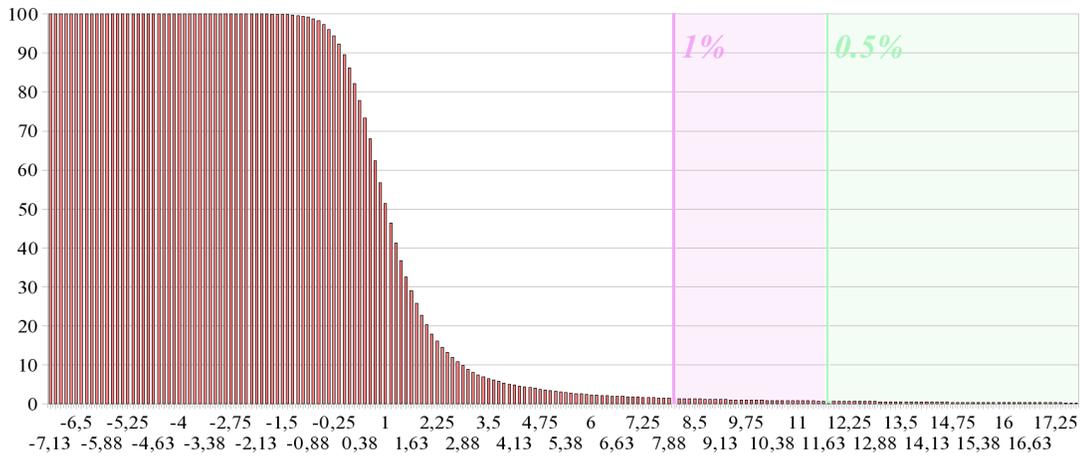


FIG. 5.2 – Histogramme cumulé illustrant la distribution de la mesure T_{life} associée aux *blobs* chez 10 sujets pour les cartes de 5 contrastes différents d'un protocole fonctionnel – les seuils de 1% et 0,5% y sont représentés

simulée mais connue (contrairement aux données réelles où cette donnée est difficilement accessible), il est tout-à-fait possible de comparer les résultats de la méthode à des résultats théoriques attendus. La pertinence de la validation dépend alors du réalisme des cartes simulées. Les paragraphes suivants décriront d'une part le protocole utilisé pour la création des cartes d'activations simulées, les paramètres étudiés, ainsi que les expériences réalisées sur ces données.

5.3.1 Création de cartes simulées

Les cartes sont générées en nombre défini à l'avance, sur un maillage unique, cortical ou sphérique. Le maillage sphérique utilisé présente le même nombre de nœuds en ordre de grandeur que les maillages corticaux réels, ainsi qu'une densité homogène de nœuds sur sa surface.

Le processus de création des simulations s'inspire de la distribution des valeurs d'intensité sur les cartes réelles. Celle-ci, d'après l'histogramme présenté au chapitre précédent, au paragraphe 4.4, repris par la figure 5.3, semble proche d'une distribution en cloche (théoriquement de Student). Pourtant, on mesure un écart sensible ($\approx 22\%$ de la largeur à mi-hauteur) entre les abscisses des points à droite et à gauche du pic maximal de distribution, à 10% de sa valeur maximale, illustrant l'asymétrie de la distribution ainsi que sa non-normalité.

Pour ces raisons, nous avons cherché à reproduire dans les cartes simulées une distribution similaire à partir d'une loi normale centrée de largeur à mi-hauteur proche de celle de la distribution réelle (≈ 3.0). Cette distribution forme ainsi le bruit de fond de la carte. De cette façon, la valeur initiale donnée à chaque nœud

est une réalisation d'une variable aléatoire de loi normale d'écart-type $\sigma_a = 1.27$ soit une largeur à mi-hauteur $FWHM \approx 3.0$, suivie d'un lissage par noyau gaussien de largeur à mi-hauteur 20 mm. La distribution de valeurs obtenue est illustrée par la courbe de droite de la figure 5.3, d'allure comparable à celle de gauche (données réelles).

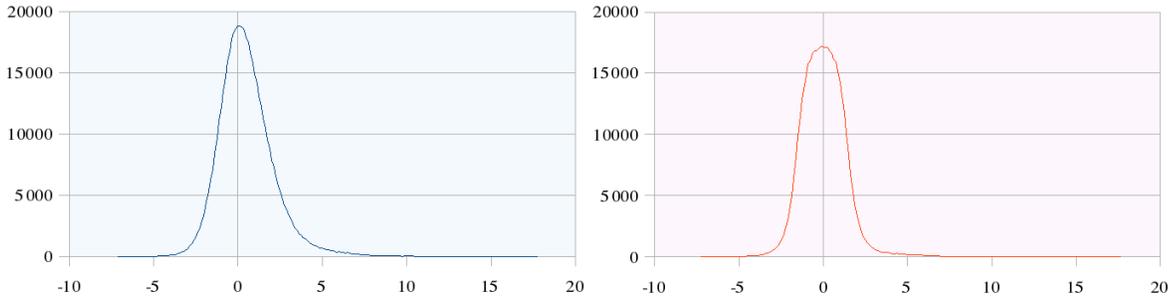


FIG. 5.3 – Distributions de valeurs sur cartes statistiques réelles (*gauche*) et cartes simulées (*droite*) (histogrammes calculés à partir de 10 cartes de chaque type)

Par la suite, on souhaite introduire un nombre préalablement fixé de foyers d'activations. Ceux-ci sont définis par une position spatiale ainsi qu'une intensité. A ce niveau, une perturbation est alors affectée à la position initiale du foyer : à partir du nœud initialement choisi, on sélectionne aléatoirement un nouveau nœud sur le maillage parmi les nœuds situés à une distance δ fixée en paramètre. Cette perturbation revient à simuler une variabilité spatiale des foyers d'activation d'une carte à une autre : le maillage est le même pour l'ensemble des cartes, seule la position d'un même foyer varie, ce qui permet d'étudier le comportement de la méthode face à cette variabilité, indépendamment des variations de géométries d'un cortex à un autre, comme c'est le cas dans les données réelles. Une fois le nouveau site d'activation repéré, une région de 7 mm autour de ce site est délimitée, comme étendue spatiale fixe de l'activation. L'activation simulée est donc à ce niveau représentée comme un ensemble de nœuds variant spatialement autour d'une position déterminée d'une carte à une autre. On donne à ces nœuds la valeur d'intensité associée à l'activation ($t_A = 6.0$) puis on lisse l'activation sur le maillage à l'aide d'un noyau gaussien de largeur à mi-hauteur 20 mm.

On dispose ainsi en pratique d'une carte de bruit et d'une carte ne contenant que les activations. La carte simulée est donc obtenue par addition des deux cartes. On remarquera que sous l'effet du bruit de fond, les activations subiront logiquement des distortions de forme, et d'intensité. Enfin, on peut comparer, sur un même maillage de référence, le profil des cartes simulées à celui des cartes réelles pour juger du réalisme de celles-ci (Fig. 5.4).

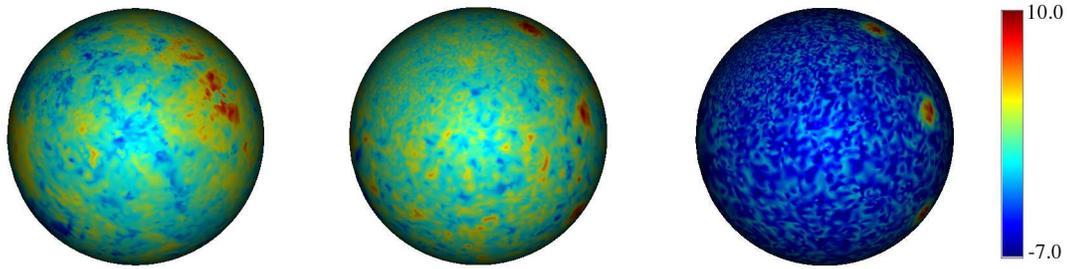


FIG. 5.4 – Comparaison entre cartes réelles et cartes simulées : (*gauche*) carte t réelle représentée sur maillage sphérique – (*au centre*) carte simulée représentée sur le même maillage – (*droite*) carte simulée sans bruit de fond ($\sigma_a = 0.05$).

5.3.2 Expériences

Nous nous sommes ainsi intéressés, au cours des expériences sur données simulées, à étudier les performances de la méthode de détection, en faisant varier sur les cartes d'une part le paramètre d'intensité de bruit de fond, et d'autre part le paramètre de variabilité spatiale des foyers d'activation. Ces deux paramètres correspondent aux deux critères principaux impliqués dans la détection d'activations en analyse fonctionnelle classique.

A partir d'un maillage sphérique de référence, nous avons créé 4 séries constituées chacune de 20 cartes simulées, chacune étant caractérisée par un niveau de bruit de fond et de variabilité spatiale de ses foyers d'activation, à savoir :

- la série 1 ne présente qu'un niveau très faible de bruit de fond ($\sigma_a = 0.05$) ainsi qu'un degré nul de variabilité spatiale ($\delta = 0$ mm)
- la série 2 présente un niveau normal de bruit de fond ($\sigma_a = 1.27$) mais un degré nul de variabilité spatiale ($\delta = 0$ mm)
- la série 3 présente un niveau très faible de bruit de fond ($\sigma_a = 0.05$) mais un degré élevé de variabilité spatiale ($\delta = 19$ mm)
- la série 4 présente un niveau normal de bruit de fond ($\sigma_a = 1.27$) ainsi qu'un degré élevé de variabilité spatiale ($\delta = 19$ mm)

Pour l'ensemble des cartes, 5 foyers d'activation, d'intensité ($t_A = 6.0$) ont été simulés, à des positions distinctes prédéfinies sur la surface.

Ces cartes sont fournies en entrée de la chaîne de traitements pour l'analyse : les *primal sketches* sont construits à partir de celles-ci, et le processus d'étiquetage réalisé sur les *blobs* obtenus.

En parallèle, on génère, à partir de chaque série de cartes simulées initiales, une carte d'*effets aléatoires* (cf chapitre 1). Pour ce faire, on réalise un MLG sur chaque série de cartes qui partagent à la base le même maillage comme support.

On obtient alors pour chaque série une carte statistique t décrivant l'effet moyen mesuré au travers de la série (cf chapitre 1). Ces cartes sont alors seuillées à $t > 3,9$ et comparées aux résultats produits par l'analyse structurale. Ce seuil de $t > 3,9$ équivaut à un seuillage sur $p < 5 \cdot 10^{-2}$ sur une distribution de Student à 19 degrés de liberté (nombres de cartes par série moins un).

Les performances de la méthode d'analyse s'établissent ainsi à sa capacité à correctement détecter et mettre en correspondance les foyers d'activation dans les cartes. Le cas d'une variabilité spatiale à $\delta = 19$ mm est un cas limite (la variation en position peut alors monter jusqu'à 38 mm d'une carte à une autre) qui a pour but premier d'illustrer le comportement de la méthode dans les situations les moins évidentes.

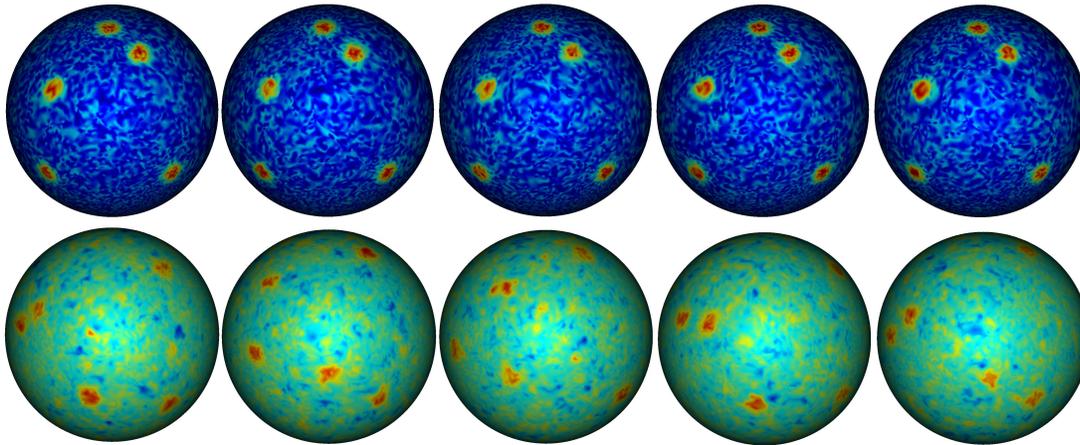


FIG. 5.5 – Cartes simulées : (*rangée du haut*) Série 1 : niveau très faible de bruit ($\sigma_a = 0.05$) et pas de variabilité spatiale des activations ($\delta = 0$ mm) – (*rangée du bas*) Série 4 : niveau normal de bruit de fond ($\sigma_a = 1.27$) et degré élevé de variabilité spatiale ($\delta = 19$ mm)

5.3.3 Résultats sur données simulées

Les étiquettes positives produites par la méthode désignent les activations ayant été détectées au cours de l'analyse. Les résultats sont présentés série par série puis reproduits dans le tableau 5.2.

Série 1 :

L'expérience sur la première série (sans bruit ni variabilité spatiale) a produit 5 étiquettes positives apparues 20 fois chacune, *i.e.* une fois sur chaque carte. Ces étiquettes correspondent rigoureusement aux foyers d'activations des cartes

initiales, et donc aux résultats attendus, *sans aucun faux positif*. Les percentiles m_l associés à ces étiquettes dépassent tous 99,5%, signe de leur significativité en termes de mesures d'activation et de recouvrement, en rapport avec la distribution dont sont issus les groupes de *blobs* leur correspondant.

Série 2 :

L'expérience sur la deuxième série (bruit de fond + pas de variabilité spatiale) montre des résultats similaires à ceux de la série 1 avec 5 étiquettes positives sur chacune des 20 cartes. Ces étiquettes correspondent aux foyers d'activations des cartes initiales, *sans aucun faux positif*. Les percentiles m_l associés à ces étiquettes sont tous égaux à 99,9%, illustrant la significativité de chacune d'entre elles.

Série 3 :

L'expérience sur la troisième série (pas de bruit de fond + variabilité spatiale élevée) montre 6 étiquettes positives, alors que 5 activations étaient initialement présentes dans les cartes. L'ensemble des étiquettes sont associées à des percentiles m_l dépassant 99,85%. Trois d'entre elles apparaissent 20 fois (une fois par carte) et représentent correctement trois foyers d'activation présents dans les cartes. Deux autres étiquettes apparaissent respectivement 7 et 12 fois. Ce résultat, sensiblement différent, illustre l'effet de la perturbation liée à la variabilité. En effet, ces deux étiquettes correspondent en réalité à la même activation. Elles désignent 19 occurrences d'une activation unique; mais l'ensemble des 19 occurrences détectées a été divisé en deux sous-groupes par l'analyse. Cette activation étant initialement présente dans les 20 cartes, un foyer n'a donc pas été détecté sur une carte parmi les 20. Enfin, une dernière étiquette apparaît correctement sur 19 cartes. Elle n'est donc pas apparue sur une carte parmi les 20. On compte donc pour cette série un total de 2 *faux négatifs* (au niveau de deux sujets, mais pas au niveau du groupe).

Série 4 :

De manière similaire à la série 3, l'expérience sur la série 4 (bruit de fond + variabilité spatiale élevée) a globalement produit 6 étiquettes positives, pour 5 activations existant sur chaque carte. Trois d'entre elles apparaissent correctement 20 fois (une fois par carte). Une d'entre elles apparaît 19 fois sur les 20 prévues. Deux autres étiquettes apparaissent respectivement 18 et 3 fois. Comme pour la série 3, on a ici obtenu formation de deux sous-groupes pour représenter la même activation. Sur cet ensemble, 20 occurrences d'une activation ont été correctement détectées et on compte donc pour cette série un

faux positif, chez un sujet particulier mais, une fois de plus, pas au niveau du groupe de sujets. Les 6 étiquettes sont associées à des percentiles m_i compris entre 99,46% et 99,99%.

Les activations sont de façon générale correctement localisées, malgré l'introduction de bruit de fond ou de variabilité spatiale sur les cartes. On compte pour les quatre expériences un total de 3 faux négatifs et un faux positif, lorsqu'une étiquette est/n'est pas apparue à tort *sur une carte individuelle*. Toutefois, à l'échelle de groupe, les 5 foyers d'activation ont systématiquement reçu une étiquette positive et on ne compte à cette échelle *de groupe* aucun faux positif ni faux négatif : pour corroborer ceci, l'ensemble des étiquettes produites sont associées à des indices de significativité supérieurs à 99%.

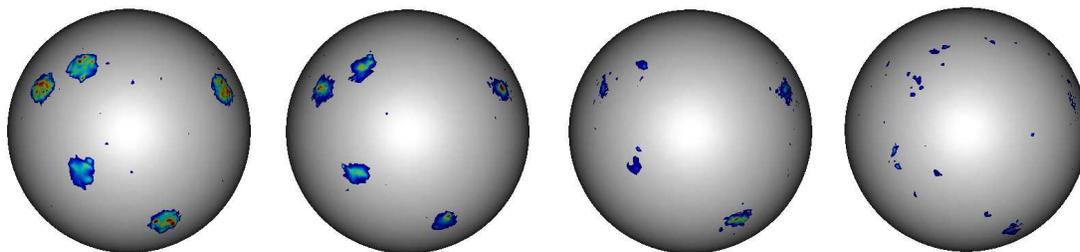


FIG. 5.6 – Cartes d'effets aléatoires seuillées à $t > 3,9$ obtenues pour quatre série de cartes simulées montrant différents degrés de variabilité spatiale des foyers d'activation : (de gauche à droite) avec $\delta = 0$ mm, $\delta = 5$ mm, $\delta = 10$ mm, $\delta = 19$ mm

5.3.4 Discussion des résultats sur données simulées

Les étiquettes positives produites au cours des expériences sur données simulées correspondent en très grande majorité (un seul cas de faux positif) à de « vraies » activations existant dans les cartes initiales. D'autre part, les expériences ont montré 3 cas de faux négatifs. Ces cas – se présentant lorsqu'une activation présente dans une carte n'a pas été détectée – s'expliquent par l'introduction de variabilité d'une carte à une autre au travers de la position aléatoire des foyers. En effet, ces cas sont associés à des *blobs* qui, sous l'effet de cette variabilité, se trouvent, sur une carte, spatialement isolés des *blobs* représentant la même activation sur les autres cartes. Lorsqu'un *blob* est spatialement isolé des autres *blobs* lui correspondant, le système ne crée pas d'arêtes entre ces *blobs* (*i.e.* pas de cliques de similarité) et ils ne sont logiquement pas mis en correspondance par la suite.

De même, la formation de sous-groupes d'étiquettes (plusieurs étiquettes positives pour représenter la même activation) s'observe dans des circonstances comparables. Lorsque la position spatiale d'un foyer varie d'une carte à une autre

TAB. 5.2 – Indices de significativité pour les étiquettes données par l'analyse sur données simulées : t et s désignent les valeurs moyennes de tests t et de recouvrement pour les activations étiquetées, $\%$ donne le rang-percentile des valeurs moyennes de tests t et de recouvrement, \bar{m} est la moyenne arithmétique des deux percentiles précédents, $occ.$ est le nombre d'occurrences individuelles.

Pas de bruit de fond + pas de variabilité

étiquette	occ.	t	s	% t	% s	\bar{m} %	énergie
1	20	6,73	0,8	99,99	99,99	99,99	-140,55
2	20	6,67	0,93	99,98	99,99	99,99	-174,27
3	20	6,81	0,91	99,99	99,99	99,99	-169,32
4	20	6,61	0,84	99,96	99,99	99,98	-150,63
5	20	6,32	0,82	99,04	99,99	99,52	-150,66

Bruit de fond + pas de variabilité

étiquette	occ.	t	s	% t	% s	\bar{m} %	énergie
1	20	6,9	0,78	99,99	99,99	99,99	-141,46
2	20	7,27	0,90	99,99	99,99	99,99	-167,65
3	20	7,14	0,83	99,99	99,99	99,99	-156,19
4	20	7,66	0,68	99,99	99,99	99,99	-123,10
5	20	6,92	0,7	99,99	99,99	99,99	-110,41

Pas de bruit de fond + variabilité : 19 mm

étiquette	occ.	t	s	% t	% s	\bar{m} %	énergie
1	20	6,86	0,42	99,99	99,99	99,99	-69,02
2	12	6,89	0,53	99,99	99,99	99,99	-33,69
3	19	6,48	0,34	99,99	99,99	99,99	-54,63
4	20	6,47	0,47	99,98	99,99	99,99	-84,23
5	20	6,60	0,43	99,99	99,99	99,99	-74,96
6	7	6,72	0,87	99,70	99,99	99,85	-17,39

Bruit de fond + variabilité : 19 mm

étiquette	occ.	t	s	% t	% s	\bar{m} %	énergie
1	20	7,05	0,35	99,99	99,99	99,99	-55,50
2	18	7,41	0,38	99,99	99,98	99,99	-49,08
3	20	6,90	0,34	99,99	99,99	99,99	-58,77
4	20	7,21	0,36	99,99	99,95	99,99	-63,54
5	19	6,96	0,27	99,99	99,89	99,94	-36,20
6	3	7,26	0,66	99,81	99,12	99,46	-0,91

(comme pour les séries de cartes 3 et 4), la génération de plusieurs étiquettes positives pour représenter des sous-groupes de *blobs* spatialement compacts permet parfois de mieux minimiser l'énergie globale du graphe plutôt qu'à l'aide d'une seule étiquette positive. C'est là l'objectif du système que de créer des groupes de *blobs*, montrant le meilleur compromis possible entre mesure d'activation et stabilité spatiale. Par conséquent, la formation de sous-groupes qu'on observe (les étiquettes 2 et 6 des séries 3 et 4) est un comportement normal du système par rapport aux données et à la localisation des activations dans les cartes initiales. Rappelons à ce titre qu'un degré de variabilité $\delta = 19$ mm dépasse largement l'ordre de grandeur de la variabilité réelle.

Enfin, l'expérience sur la série 4 produit une étiquette à 3 occurrences : on peut s'interroger sur la validité d'une étiquette apparaissant 3 fois sur l'ensemble des 20 cartes initiales. Cette même étiquette montre de plus une énergie proche de zéro ($E_6 = -0,91$). Le bon indice de significativité $m_l = 99,5\%$ qui lui est associé permet alors de prendre la décision sur celle-ci, et pour cause, sur les 3 occurrences, deux *blobs* correspondent à de « vraies » activations.

De manière générale, l'introduction de variabilité tend naturellement à perturber la méthode, qui parvient toutefois à identifier la très grande majorité des foyers. Il est intéressant d'étudier ces résultats en regard de ceux donnés par des analyses de type *Random Effect*, réalisée sur les mêmes cartes (Fig. 5.6). Les cartes construites à plusieurs degrés de variabilité spatiale des objets à détecter donnent lieu à des résultats distincts : sur la carte à $\delta = 0$, la carte à effets aléatoires seuillée montre clairement 5 régions correspondant aux 5 foyers d'activation présents dans les cartes individuelles, et pour cause, ces foyers sont stables spatialement dans les cartes. Sur la carte à $\delta = 5$, ces mêmes régions sont visibles mais leur étendue a sensiblement diminué. Sur la carte à $\delta = 10$, seules de tout petits *clusters* subsistent sur la carte de groupe, tandis que sur la carte à $\delta = 19$, on ne distingue plus convenablement les régions correspondant aux foyers, par rapport aux faux positifs. Celles-ci illustrent bien la dépendance du test statistique par rapport au critère spatial et ses faibles performances lorsque la variabilité est trop grande (par exemple, pour $\delta = 19$ mm). En comparaison, malgré cette perturbation, notre méthode d'analyse structurelle parvient à mettre en correspondance les objets même distants.

5.4 Expériences sur données réelles

5.4.1 Base NMR – Protocole *Localizer* – Préparation des données

Les images qui ont servi à nos expériences sur données réelles proviennent de la base NMR [Poupon et al., 2006] acquise par le biais du protocole *Localizer* développé au Service Hospitalier Frédéric Joliot (*SHFJ*). Il s'agit d'un protocole de localisation fonctionnelle, visant à acquérir des images d'un ensemble de fonc-

tions cérébrales associées à différentes régions cérébrales, en un laps de temps relativement court, de l'ordre de 5 minutes. Une description détaillée de ce protocole est donnée dans [Pinel et al., 2007].

Ce protocole soumet le sujet à divers exercices simples, sensoriels, moteurs ou cognitifs. Ces tâches donnent généralement lieu à des activations fortes, robustes, et qui ne nécessitent que peu d'échantillons (*i.e.* de volumes fonctionnels) pour être détectées. Cela permet de réduire le temps total d'acquisition et d'envisager l'exécution du protocole en routine à chaque étude IRMf pour constituer une base de données fonctionnelles, à grande échelle, sur la localisation de ces activations. Il s'ensuit que ces activations sont très connues du point de vue neuroscientifique. Malgré cela, le temps réduit d'acquisition ainsi que l'intensité du champ magnétique utilisé (1.5 T), en l'occurrence pour la base *NMR*, rendent certaines images bruitées.

La base NMR est ainsi constituée de 13 sujets, incluant anatomies et images fonctionnelles. Pour chacun des sujets, les maillages des interfaces matière grise / matière blanche sont extraits des volumes anatomiques [Mangin et al., 1995] et les volumes fonctionnels, corrigés par *slice timing*, sont recalés avec l'anatomie, avant d'être projetés sur la surface corticale de chaque sujet par la méthode de [Operto et al., 2008a] présentée au chapitre 3. Ensuite, chaque sujet est soumis à la reconnaissance automatique des sillons corticaux [Rivière et al., 2002], puis on crée pour chacun d'eux un système de coordonnées sur la surface corticale par la méthode de [Clouchoux et al., 2005], à partir des sillons étiquetés. Enfin, des données fonctionnelles surfaciques issues de la projection, on construit des cartes de contraste [Roche et al., 2004] et enfin des cartes statistiques *t* individuelles. Au vu des résultats produits par la série de méthodes évoquées, nous retenons un ensemble de 10 sujets pour lesquels la totalité des prétraitements (anatomiques, *i.e.* extraction du maillage, reconnaissance des sillons et paramétrisation) se sont déroulés de manière satisfaisante.

5.4.2 Expériences

Les cartes *t* surfaciques individuelles des 10 sujets sont fournies en entrée de l'analyse structurelle : après construction des *primal sketches* et du graphe global de comparaison, le processus de minimisation d'énergie est lancé. Une fois le processus d'étiquetage terminé, la significativité des différentes étiquettes positives produites est estimée.

Nous présentons ici l'ensemble des résultats des analyses réalisées pour deux contrastes simples particuliers, à savoir *Moteur Droite – Moteur Gauche* et *Moteur – Cognitif*.

5.4.3 Résultats sur données réelles

5.4.3.1 Contraste *Moteur Droite* – *Moteur Gauche*

L'analyse du contraste *Moteur Droite* – *Moteur Gauche* a généré trois étiquettes positives. Les étiquettes 84 et 43 apparaissent en tout 10 fois, une fois par sujet. L'étiquette 13 apparaît chez 2 sujets. Les deux premières étiquettes se situent au niveau de la région sensorimotrice primaire (*M1-S1*), et corroborent le résultat attendu du point de vue neuroscientifique [Pinel et al., 2007]. Elles sont associées à des indices de significativité $\bar{m}_{84} = 99,95$ et $\bar{m}_{43} = 99,7$. La troisième étiquette se situe au niveau du lobe frontal mais n'est que très peu représentée dans le groupe de sujets. Son indice de significativité est égal à $\bar{m}_{13} = 91,99$. Ces résultats sont illustrés par la figure 5.8 et reproduits dans le tableau 5.3.

5.4.3.2 Contraste *Moteur* – *Cognitif*

L'analyse du contraste *Moteur* – *Cognitif* a généré 10 étiquettes positives. Les étiquettes 24 et 19 apparaissent en tout 10 fois, une fois chez chaque sujet, au niveau de la région sensorimotrice primaire (*M1-S1*). Elles présentent les indices de significativité $\bar{m}_{24} = 99,75\%$ et $\bar{m}_{19} = 99,62\%$. L'étiquette 94 apparaît chez 9 sujets du groupe au niveau du lobe temporal ($\bar{m}_{94} = 95,15\%$). Les étiquettes 37 et 53 apparaissent 8 fois au niveau de l'aire motrice supplémentaire (*AMS*) sur la face interne de l'hémisphère gauche, et au niveau du gyrus post-central, près de l'*insula* ($\bar{m}_{37} = 97,93\%$ et $\bar{m}_{53} = 66,46\%$). L'étiquette 47 apparaît chez 6 sujets au niveau du lobe pariétal ($\bar{m}_{47} = 95,02\%$). Enfin, cinq autres étiquettes apparaissent en nombres variant de 2 à 5 fois au niveau de différentes régions (précentral dorsal, pariétal supérieur, ou encore sur la face interne de l'hémisphère) avec des indices de significativité variant entre 59,35% et 92,33%. Les résultats d'analyse classique pour ce contraste n'étant pas fournis dans [Pinel et al., 2007], on ne peut y comparer les étiquettes produites au cours de l'expérience. En revanche, en comparant de manière visuelle nos résultats aux cartes statistiques individuelles seuillées à $t > 3,4$, on constate que les étiquettes correspondent bien aux régions dépassant le seuil sur les différentes cartes. Ce seuil de $t > 3,4$ correspond à un seuil sur $p < 0,05$ sur une distribution de Student à 100 degrés de liberté (nombre de degrés estimé sur les cartes individuelles). Ces résultats sont illustrés par les figures 5.9 et 5.10 et reproduits dans le tableau 5.3.

5.4.4 Discussion des résultats sur données réelles

L'expérience sur le contraste *Moteur Droite* – *Moteur Gauche* a généré trois étiquettes positives, parmi lesquelles deux sont apparues 10 fois, une fois par sujet. La troisième étiquette apparaît 3 fois sur 10 sujets et montre une énergie

TAB. 5.3 – Indices de significativité pour les étiquettes données par l'analyse sur données réelles : t et s désignent les valeurs moyennes de tests t et de recouvrement pour les activations étiquetées, % donne le rang-percentile des valeurs moyennes de tests t et de recouvrement, \bar{m} est la moyenne arithmétique des deux percentiles précédents, $occ.$ est le nombre d'occurrences individuelles.

Contraste Moteur – Cognitif :

étiq.	occ.	t	s	% t	% s	\bar{m}	énergie	neg	localisation
24	10	8,63	0,34	99,93	99,57	99,75	-14,49	0	gyrus postcentral
19	10	7,9	0,5	99,25	99,98	99,62	-18,31	0	g. précentral
37	8	7,19	0,52	95,89	99,96	97,93	-11,37	0	AMS
47	6	5,86	0,38	91,93	98,11	95,02	-3,75	0	aire pariétale
94	9	5,66	0,36	90,56	99,73	95,15	-9,02	0	aire temporale
13	2	5,61	0,87	85,04	99,62	92,33	-0,35	8	précentral dorsal
60	5	8,39	0,2	99,38	64,58	81,98	-0,62	0	g. postcentral
49	3	9,29	0,19	99,8	49,71	74,75	-0,06	2	g. précentral
53	8	6,79	0,12	93,51	39,42	66,46	-1,19	0	postcent./insula
83	5	5,07	0,14	78,65	40,06	59,35	-0,71	0	pariétal supérieur

Contraste Moteur Droite – Moteur Gauche :

étiq.	occ.	t	s	% t	% s	\bar{m}	énergie	neg	localisation
84	10	5,44	0,49	99,91	99,98	99,95	-17,77	0	gyrus postcentral
43	10	5,11	0,51	99,41	99,99	99,70	-17,44	0	g. precentral
13	2	4,04	0,7	86,26	97,71	91,99	-0,1	4	frontal

($E_{13} = -0.1$) proche de zéro. On s'interroge donc sur la significativité d'une telle étiquette. En étudiant ses valeurs s_{13} et t_{13} par rapport à la distribution à laquelle l'étiquette appartient¹, on déduit que l'étiquette a été générée au motif d'un très bon recouvrement spatial entre les *blobs* ($\%s_{13} = 97,71\%$), malgré une mesure d'activation plus faible ($\%t_{13} = 86,26\%$). Ceci illustre à ce titre l'intérêt de la moyenne \bar{m}_{13} entre $\%s_{13}$ et $\%t_{13}$ pour prendre une décision sur la validité de l'étiquette. Avec $\bar{m}_{13} = 91,99\%$, on constate un risque d'erreur ($\approx 8\%$) non-négligeable.

Parmi les étiquettes positives, on retient donc notre attention sur les deux étiquettes apparues 10 fois, localisées au niveau de *M1-S1*. Or, les résultats d'analyse classique fournis dans [Pinel et al., 2007] désignent bien *M1* comme région d'activation primaire mais ne font pas clairement référence à *S1*. Cela peut prêter à confusion d'autant qu'on distingue sans peine deux régions à forte intensité sur les cartes statistiques originales (Fig. 5.8) de part et d'autre du sillon central et cela chez tous les sujets : on attend donc logiquement d'une analyse qu'elle détecte ces deux composantes. En réalité, on a ici l'illustration d'une différence de base entre une analyse réalisée dans le volume cérébral et une analyse réalisée sur la surface corticale. L'approche *volumique*, incluant notamment les traitements de normalisation et de lissage spatial 3D, conduit très généralement à la détection d'un unique *cluster* de groupe. La localisation et l'étendue de ce *cluster* sont de fait influencées par ces traitements. En comparaison, l'approche *surfactive*, incluant la représentation préalable des données fonctionnelles sur le cortex puis les traitements restreints à ce domaine 2D, permet la détection de deux objets distincts, l'un sur le gyrus précentral et l'autre sur le gyrus postcentral.

Considérant l'expérience sur le contraste *Moteur - Cognitif*, on constate que l'analyse a produit un nombre plus important d'étiquettes. Ces étiquettes apparaissent en nombre variable. Plus de la moitié d'entre elles (24, 19, 37, 47, 94 et 53) sont représentées chez tous les 10 sujets ou plus de la moitié. Les autres (13, 60, 49, et 83), apparaissent chez un sous-groupe de sujets, de taille variable de 2 à 5. De même, les étiquettes montrent des valeurs d'énergie variables. Il est alors permis de s'interroger sur la significativité de ces étiquettes.

L'énergie locale associée à une étiquette particulière donne un premier ordre d'idée sur le degré de confiance attribuable à celle-ci. Cette énergie caractérise le niveau de satisfaction du modèle par l'étiquette en question. Une étiquette d'énergie très basse signifie que les *blobs* qui l'ont reçu répondent correctement au modèle de détection, comme c'est le cas par exemple des étiquettes 24 et 19 apparues 10 fois. Inversement, une énergie positive ou proche de zéro est spécifique d'une mauvaise satisfaction du modèle, comme pour l'étiquette 13 ap-

¹On parle ici de la distribution de sous-graphes de taille 3 dans le graphe global.

parue 2 fois. On remarque de même que si l'on évalue le nombre de composantes à énergie négative tirées au sort par le processus d'échantillonnage, celui-ci tombe très rapidement à zéro lorsque la taille des sous-graphe commence à augmenter. Cela s'ajoute au reste pour montrer la forte nature atypique des *blobs* étiquetés par l'analyse, de même que la capacité du processus de minimisation d'énergie à les mettre en évidence à partir des données². Cependant, l'indice d'énergie n'est pas suffisant car l'énergie est une valeur numérique issue du modèle lui-même : elle dépendre des paramètres utilisés pour le modèle et peut varier avec les données, ou le nombre de sujets, d'où l'intérêt d'avoir recours au rang-percentile \bar{m}_i , indépendant du modèle, pour juger les résultats de manière objective. A ce titre, en étudiant les énergies des étiquettes en rapport avec leur percentile moyen \bar{m}_i , on arrive à distinguer deux groupes d'étiquettes : d'une part, les cinq étiquettes les mieux classées en termes de \bar{m}_i , présentant une énergie en moyenne plus basse ainsi qu'un percentile \bar{m}_i supérieur à 95% et d'autre part, les cinq autres étiquettes, aux énergies proches de zéro et aux percentiles \bar{m}_i inférieur à 95%. Ce seuil de 95% équivaut à un risque d'erreur de type I de 5%, un taux typiquement utilisé en analyse classique lors des seuillages de cartes de groupe corrigées pour les comparaisons multiples ($p > 0.05$). De même, de manière classique, pour qu'un résultat présente une certaine valeur en analyse de groupe, il doit apparaître chez un grand nombre de sujets. Par conséquent, les activations à 10 occurrences sont généralement plus significatives que celles à 2 occurrences. Les figures 5.11 et 5.12 ainsi que le tableau 5.3 illustrent ce point, au travers des percentiles croissant de façon globale avec l'ordre des sous-graphes.

Etant donné ces observations, les étiquettes dépassant le seuil $\bar{m}_i > 95\%$ peuvent être considérées comme significatives par rapport aux distributions auxquelles elles appartiennent. Pour les étiquettes restantes, on peut comprendre, au regard de leurs percentiles s_i et t_i , le motif de leur détection : certaines présentes de hautes mesures moyennes de tests t et de basses mesures de recouvrement moyen ou inversement³. En marge de celles jugées significatives, l'analyse présente tout de même les autres étiquettes à l'utilisateur : il est alors totalement libre d'approfondir par d'autres moyens la question de leur validité.

5.4.5 Conclusions et perspectives

Les expériences réalisées sur données simulées et sur données réelles illustrent les performances de la méthode proposée d'analyse de groupe surfacique structurée. En application à des données simulées, pour lesquelles une vérité-terrain

²Ainsi, la méthode permet de déterminer si un petit cluster présente des propriétés atypiques et devrait donc ou non être présenté dans les résultats d'analyse en dépit de sa taille plus petite (comme par exemple l'étiquette 47).

³Ce cas est notamment observé lorsque le processus de détection sélectionne certaines configurations qui ne satisfont que faiblement le modèle mais qui permettent néanmoins de minimiser l'énergie globale.

était connue, les détections de la méthode se montrent correctes. Sur des données réelles, les résultats de la méthode ont soit corroboré des résultats neuroscientifiques connus, soit correctement représenté les régions visibles sur les cartes individuelles seuillées. Les indices de significativité apportent une information de valeur et permettent de contrôler le risque d'erreur théorique : on considère qu'un seuil de 95% est pertinent pour déterminer la validité d'une étiquette représentant une activation. Au-dessous de ce seuil, l'investigateur est libre d'apprécier la pertinence de la détection au regard d'autres critères. Les expériences réalisées donnent une illustration claire des avantages caractéristiques des analyses structurales, qui, entre autres, produisent des résultats de groupe, de sous-groupes, représentés sur les anatomies individuelles et qui offrent à l'investigateur une description plus exhaustive du contenu des données.

En guise de pistes de développement, il serait intéressant de pouvoir comparer les résultats par notre méthode d'analyse directement à ceux par exemple d'une analyse de type *Random Effect*. La comparaison présentée au paragraphe 5.3.2 ne concerne que les expériences sur données simulées, et pour cause, les données réelles ne partagent pas le même maillage comme support et on ne peut à ce titre réaliser d'analyse nœud à nœud pour obtenir une carte de groupe par analyse classique. A l'heure de rédaction de ce mémoire, une piste est d'ailleurs en cours d'exploration : les systèmes de coordonnées 2D dont disposent les sujets d'un groupe par la méthode de [Clouchoux et al., 2005] ouvrent la possibilité de rééchantillonner les surfaces corticales de manière à ce que toutes les surfaces bénéficient d'une correspondance approximative nœud à nœud (comme celle dont on dispose avec les grilles régulières de voxels). A partir de là, il sera tout à fait possible de construire des cartes de groupe de type *Random Effect* ou *Mixed Effect* sur ces mêmes surfaces corticales : il restera alors à définir une manière de comparer une carte de groupe surfacique à un ensemble de *blobs* étiquetés.

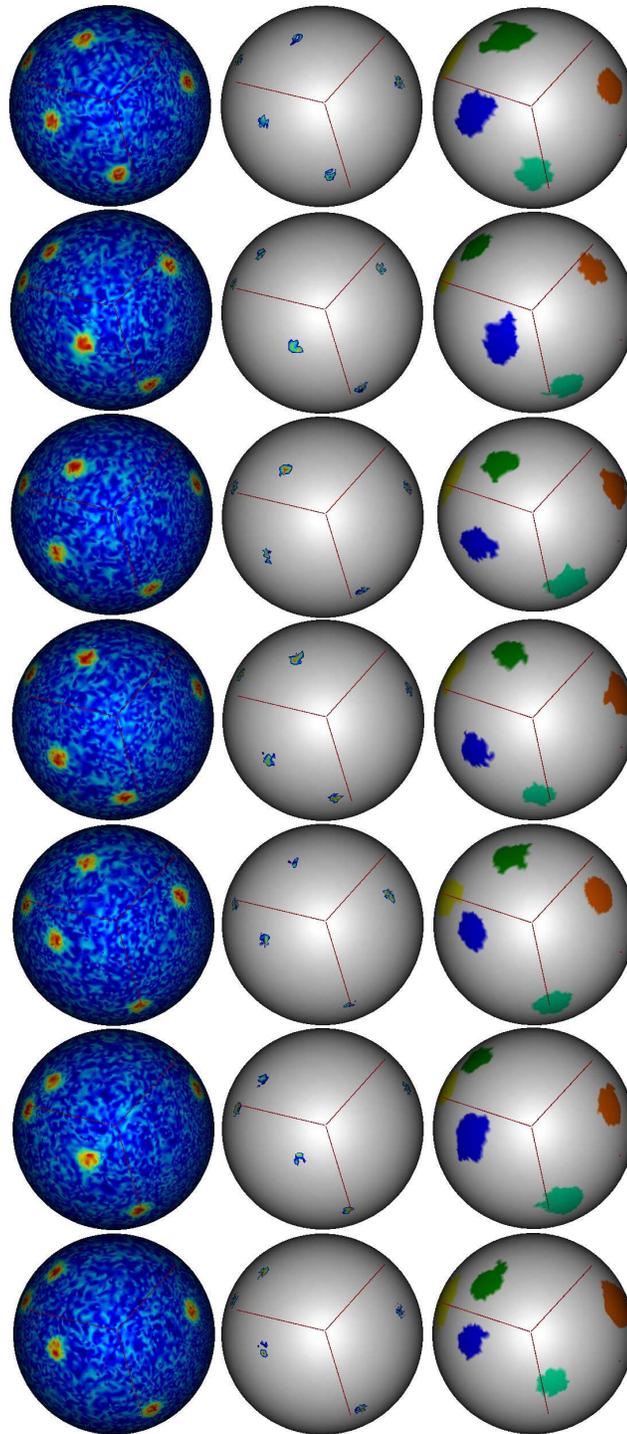


FIG. 5.7 – Résultats de l'analyse sur données simulées sans bruit de fond et avec variabilité spatiale des foyers d'activations : (*colonne de gauche*) cartes simulées originales – (*colonne du centre*) cartes simulées seuillées à 3,4 – (*colonne de droite*) étiquettes positives attribuées par l'analyse. Les différentes couleurs correspondent aux différentes étiquettes positives attribuées.

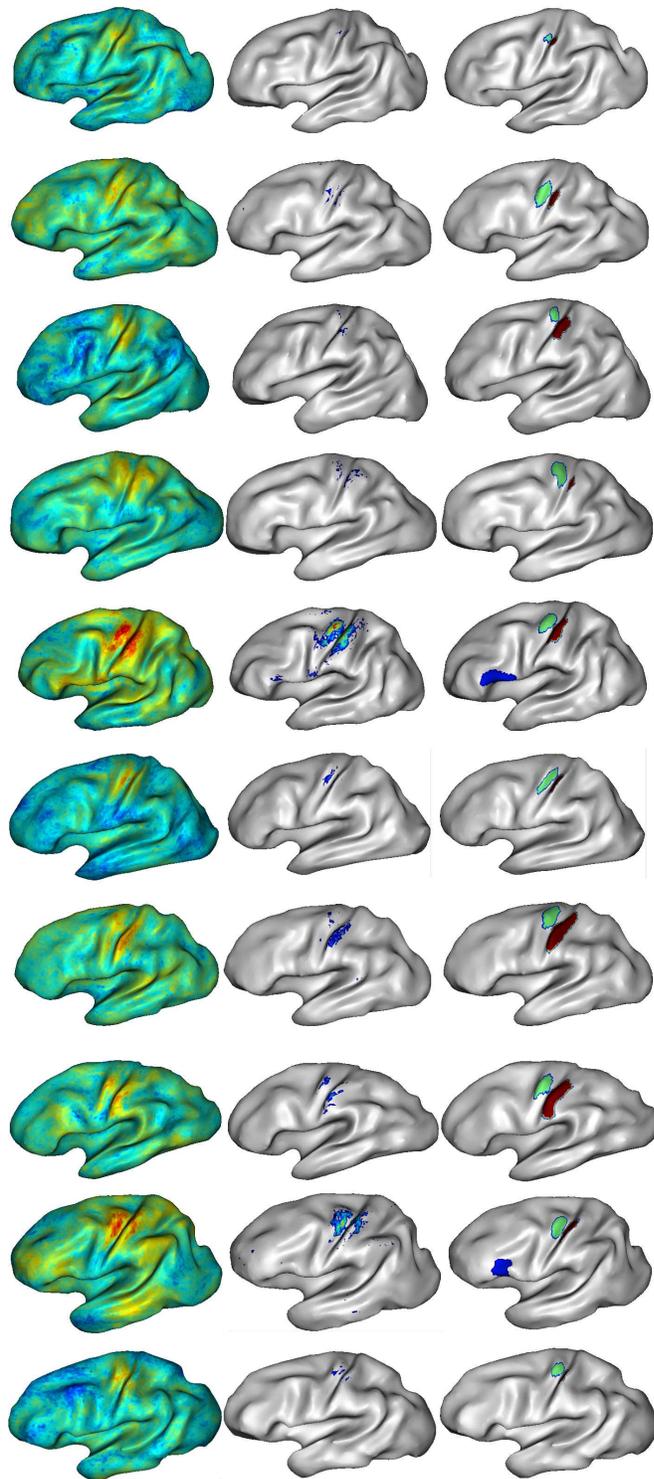


FIG. 5.8 – Résultats obtenus par l'analyse du contraste *Moteur Droite* – *Moteur Gauche* chez 10 sujets de la base *NMR* : (*colonne de gauche*) cartes t individuelles – (*colonne du centre*) cartes t seuillées à $t > 3.4$ – (*colonne de droite*) étiquettes positives attribuées par l'analyse. Les différentes couleurs correspondent aux différentes étiquettes positives attribuées.

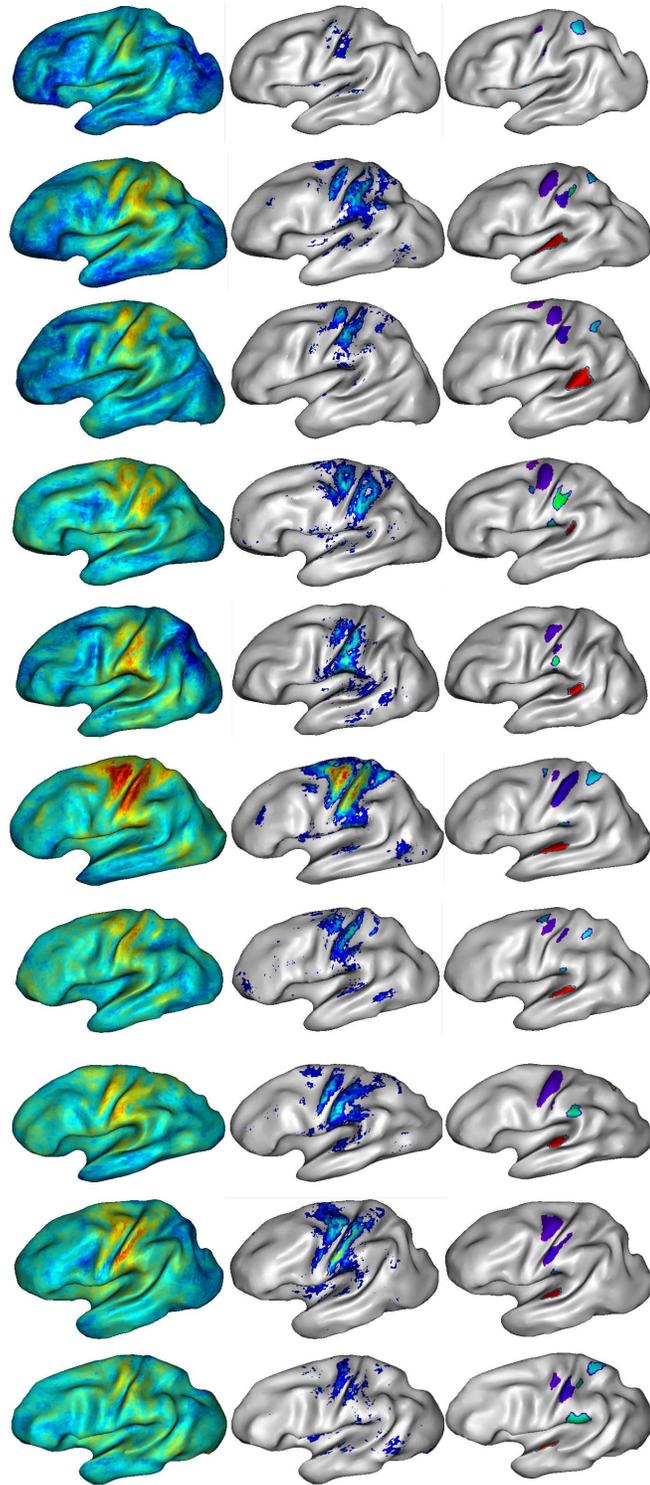


FIG. 5.9 – Résultats obtenus par l'analyse du contraste *Moteur – Cognitif* chez 10 sujets de la base *NMR* (face externe de l'hémisphère gauche) : (colonne de gauche) cartes *t* individuelles – (colonne du centre) cartes *t* seuillées à $t > 3,4$ – (colonne de droite) étiquettes positives attribuées par l'analyse. Les différentes couleurs correspondent aux différentes étiquettes positives attribuées.

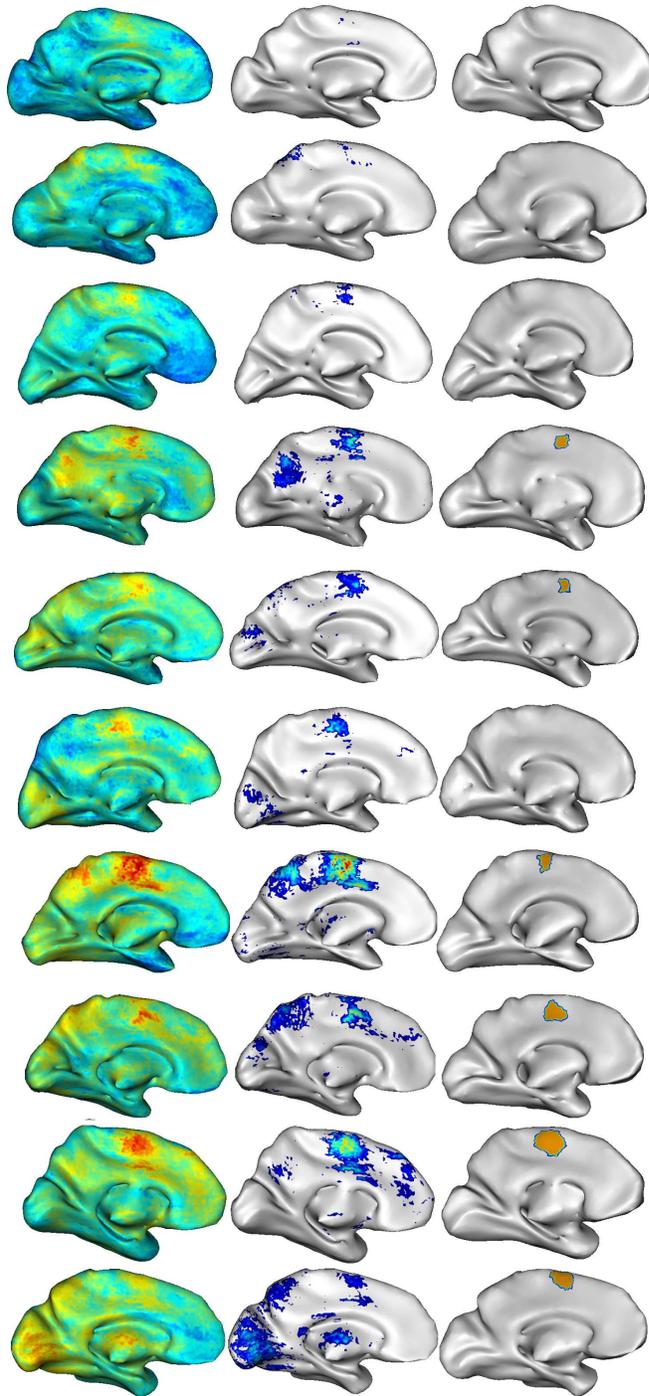


FIG. 5.10 – Résultats obtenus par l'analyse du contraste *Moteur - Cognitif* chez 10 sujets de la base *NMR* (*face interne de l'hémisphère gauche*) : (*colonne de gauche*) cartes *t* individuelles – (*colonne du centre*) cartes *t* seuillées à $t > 3,4$ – (*colonne de droite*) étiquettes positives attribuées par l'analyse. Les différentes couleurs correspondent aux différentes étiquettes positives attribuées.

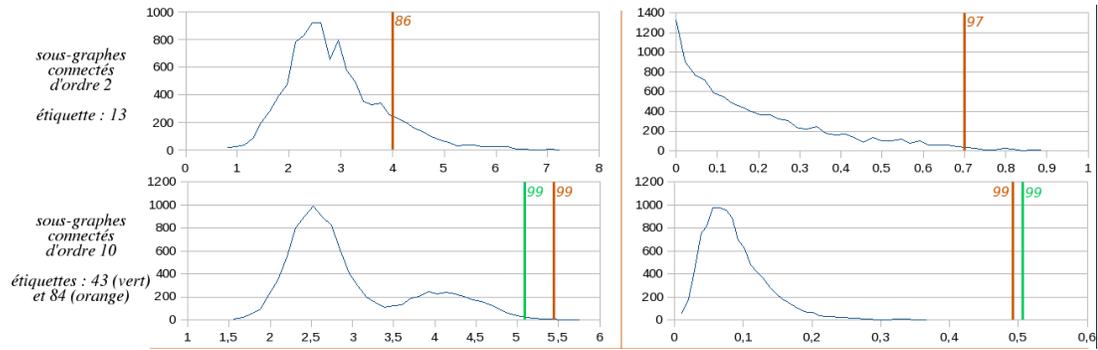


FIG. 5.11 – Analyse du rang pour les étiquettes 84, 43 et 13 pour le contraste *Moteur Droite – Moteur Gauche* : les rangs des différentes étiquettes sont superposés aux distributions des statistiques – (colonne de gauche) Distribution de t_l – (colonne de droite) Distribution de s_l

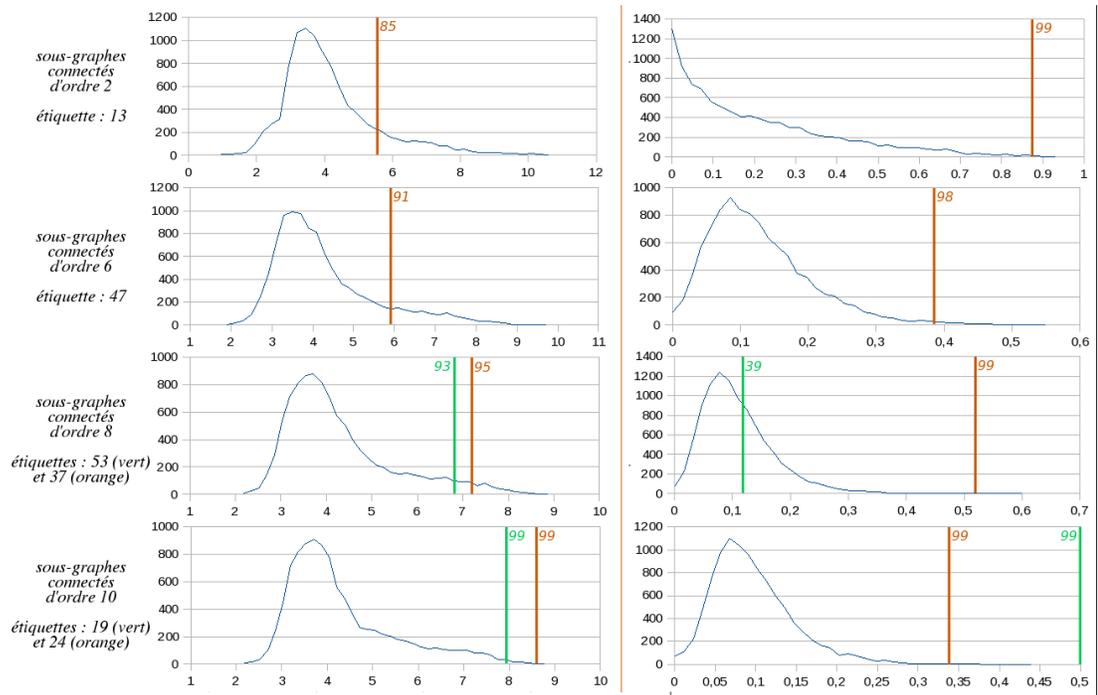


FIG. 5.12 – Analyse du rang pour les étiquettes 24, 19, 37, 47, 94, 13, 60, 49, 53 et 83 pour le contraste *Moteur – Cognitif* : (colonne de gauche) Distribution de t_l – (colonne de droite) Distribution de s_l

Conclusion

Les analyses de données fonctionnelles cérébrales ont commencé par se développer dans l'espace tridimensionnel, espace initial d'acquisition des images IRMf. A présent que les techniques rendent possible l'étude plus détaillée de structures cérébrales, il devient naturel, voire évident, lorsqu'on s'intéresse aux activations cérébrales, de tenir compte du cortex cérébral en tant que structure responsable de leur génération. Le cortex cérébral constitue en cela un domaine d'étude pertinent et particulier sur lequel les traitements de données doivent être réalisés de manière spécifique. Au niveau cortical, la variabilité inter-individuelle ne s'appréhende naturellement pas de la même manière qu'au niveau du cerveau entier. De même, le problème de la mise en correspondance inter-sujets se pose d'une façon totalement différente lorsqu'il s'agit de comparer des *blobs* sur des surfaces corticales de sujets distincts plutôt que des voxels dans des volumes.

L'objectif des travaux réalisés au cours de cette thèse a été de proposer une méthode d'analyse réalisant la jonction des cadres surfacique et structurel, en se basant directement sur la surface corticale, et en s'affranchissant par conséquent de la représentation initiale des données sous forme de voxels. Ces travaux ont ainsi permis de développer une chaîne de traitements permettant, depuis les données brutes, de produire des cartes de données fonctionnelles surfaciques, et de réaliser une analyse de groupe structurelle sur la surface corticale. Cette analyse de groupe est réalisée à partir de descriptions hiérarchiques multi-échelles des cartes d'activation. Ces descriptions sont soumises à un processus d'étiquetage markovien relié à un modèle de détection d'activations dédié au domaine surfacique. La méthode qualifie enfin les résultats à l'aide d'un indice de significativité indépendant du modèle permettant un contrôle du risque d'erreur de type I sur ces résultats. Revenons maintenant de manière explicite sur les différentes contributions proposées par ces travaux ainsi que sur les perspectives de développement envisageables.

Projection de données fonctionnelles sur la surface corticale

Les expériences IRMf produisent des données sous forme de volumes fonc-

tionnels, représentés par une grille de voxels à trois dimensions. Or, le signal d'intérêt contenu dans ces volumes provient initialement du ruban cortical, responsable de la majeure partie de l'activité mesurée. Une méthode pertinente de projection de données fonctionnelles sur la surface corticale doit donc prendre en compte cette hypothèse pour extraire le signal du volume et le rapatrier vers la surface qui l'a émise. La méthode proposée dans ce mémoire repose sur un modèle de distribution attendue du signal pour définir un ensemble de noyaux de convolution influencés par l'anatomie, chaque noyau décrivant pour un point particulier la façon dont le signal de ce point a pu se propager aux alentours. Les expériences menées sur données simulées mettent en lumière les performances de la méthode ainsi que sa robustesse à divers types d'erreurs. Par ailleurs, il sera intéressant de creuser l'approche plus formelle de la projection comme résolution d'un problème inverse, notamment en réfléchissant sur l'inversion de la matrice de grande taille évoquée au chapitre 3 (cf §3.6).

Modèle de détection d'activations appliqué au domaine cortical et mise en correspondance spatiale sur la surface corticale

Deux points proches dans l'espace euclidien tridimensionnel peuvent en réalité être très distants l'un de l'autre sur la surface du cortex, par exemple s'ils sont situés sur deux faces opposées d'un même sillon. De même, il n'est pas trivial de définir si deux points localisés chez deux sujets différents sont proches l'un de l'autre sur la surface corticale étant donnée la variabilité anatomique existante. Le problème de la mise en correspondance spatiale inter-sujets se heurte ainsi directement aux problèmes liés à la fois à la géométrie particulière du cortex et à sa variabilité interindividuelle. La méthode développée au cours de cette thèse exploite la localisation anatomique du système de coordonnées proposé par [Clouchoux, 2008] afin de procéder aux comparaisons inter-sujets sur le cortex. Le problème du choix d'un espace métrique se pose pour les calculs de distances inter-sujets mais on a pu voir que le contexte de notre travail permet de s'en affranchir jusqu'à un certain degré et donne lieu à de bons résultats en termes de détection d'activations de groupe. Ce choix d'espace métrique mènera sans doute à l'avenir à l'utilisation de surfaces moyennes inter-sujets et à l'élaboration d'*atlas surfaciques*. Le cadre de l'analyse structurelle pose clairement la question de l'*atlas* comme question centrale [Blezek et Miller, 2006, Devlin et Poldrack, 2007] et en particulier au niveau surfacique [Lyttelton et al., 2006]. De ce point de vue, le problème de l'*atlas* continuera sans doute les travaux de recherche à venir.

Estimation de la significativité des résultats surfaciques structurels

Les résultats structurels obtenus directement sur la surface sont d'une nature

singulière, totalement différente des cartes de groupe générées par les méthodes classiques. Les hypothèses habituelles employées sur la distribution des données ne s'appliquent en aucun cas aux *blobs* sur la surface. Les résultats structurels, eux, peuvent apparaître chez un nombre défini variable de sujets. Une activation détectée chez deux sujets ne mérite naturellement pas de façon systématique le même degré de confiance qu'une activation détectée chez tous les sujets. De manière intuitive, l'expert se base en pratique principalement sur les critères d'intensité d'activation et de stabilité spatiale au sein du groupe de sujets pour évaluer la significativité des résultats. La méthode proposée dans ce mémoire repose sur ces mêmes critères intuitifs de base pour attribuer à chaque étiquette d'activation détectée un degré de significativité, par rapport aux nombreuses autres combinaisons d'objets qui auraient pu recevoir cette étiquette mais qui n'ont pas été retenues par le système. Une piste pertinente de développement réside probablement autour d'une étude plus fine des distributions estimées concernant ces combinaisons. En effet, le fait que ces distributions, telles qu'on les voit au chapitre 5, montrent parfois des formes intéressantes, notamment multimodales, peut-être identifiables à des activations de groupe, encourage cette voie à être creusée.

Il convient de préciser que l'ensemble des méthodes présentées dans ce mémoire ont été implémentées au sein de la plateforme libre de traitement et de visualisation d'images cérébrales *BrainVISA*⁴ / *Anatomist*. L'ensemble des implémentations font partie intégrante de la boîte à outils *Cortical Surface*, dédiée aux travaux sur la surface corticale. En particulier, la méthode de projection corticale est à l'heure d'écriture distribuée au sein de *BrainVISA*, et d'ores et déjà librement utilisable et l'analyse de groupe structurelle le sera à très court terme.

On peut enfin souligner d'intéressantes perspectives de développement, ouvertes par les travaux présentés dans ce mémoire.

La régionalisation des étiquettes dans le processus d'étiquetage est une étape importante dans l'introduction d'information anatomique au niveau de la détection d'activations. Cet effort peut précisément être poursuivi : en donnant tout d'abord aux régions concernées une définition plus pertinente, comme celle par exemple d'une parcellisation en gyri [Clouchoux et al., 2006], il sera alors possible d'accéder à une identification automatique des activations, par rapport à la région où elles auront été détectées. A mesure que la définition des parcelles gagnera en précision, et en signification anatomo-fonctionnelle, la qualification des activations gagnera en performance. De manière analogue, on pourra envisager la mise en oeuvre d'une distance inter-sujets qui soit affectée par les marqueurs

⁴<http://brainvisa.info>

anatomiques locaux. Par exemple, la distance entre deux points chez deux sujets différents pourra être pénalisée si ceux-ci sont situés de part et d'autre d'un même sillon : ainsi, la mise en correspondance favorisera naturellement les objets situés dans une même région anatomo-fonctionnelle chez des sujets distincts.

Par ailleurs, il sera possible d'expérimenter le modèle de détection, ici dédié à l'exploration fonctionnelle, en application spécifique à d'autres types de données, telles que des données anatomiques. En particulier, une piste déjà évoquée par [Cachia et al., 2003] prend, au travers des travaux d'analyse de groupe surfacique présentés ici, une dimension concrète : appliquée au cas particulier des *primal sketches* de la courbure de la surface corticale, l'analyse de groupe permettra de mettre en correspondance des *blobs* de courbure entre différents sujets avec l'ambition, à terme, d'inférer automatiquement un modèle générique des plissements du cortex.

L'ensemble de ces réflexions rejoint une idée plus générale, déjà évoquée à la fois par [Coulon et al., 2000] et [Cachia et al., 2003], au sujet de l'extension du modèle de détection à base de données de différents types, comme par exemple les faisceaux de fibre de la matière blanche extraits des données de diffusion. Cette perspective constitue une étape supplémentaire dans l'établissement d'un modèle global structurel du cortex – qui constitue le projet par essence de l'approche structurelle [Mangin, 2005] – au travers duquel les analyses pourront porter conjointement sur la fonction, l'anatomie et les moyens de communication cortico-corticaux. Soulignons à ce sujet l'intérêt des pistes actuelles de travail de [Roca et Riviere, 2009] autour d'une parcellisation du cortex basée sur l'information de connectivité : concluons avec l'espoir que les travaux sur l'analyse fonctionnelle surfacique réalisés au cours de cette thèse offriront à ce titre une base solide à cette extension.

Bibliographie

- [Abdi, 2007] Abdi, H. (2007). *Bonferroni and Sidak corrections for multiple comparisons*. Sage.
- [Aguirre et al., 1998] Aguirre, G. K., Zarahn, E., et D’esposito, M. (1998). The variability of human, BOLD hemodynamic responses. *Neuroimage*, 8(4) :360–369.
- [Alvarez et al., 1992] Alvarez, L., Lions, P., et Morel, J. (1992). Image selective smoothing and edge detection by nonlinear diffusion. ii. *SIAM J. Numer. Anal.*, 29(3) :845–866.
- [Andrade, 2001] Andrade, A. (2001). *Surface Brain Mapping*. PhD thesis, Univ. Lisbonne, Portugal.
- [Andrade et al., 2001] Andrade, A., Kherif, F., Mangin, J., Worsley, K., Paradis, A., Simon, O., Dehaene, S., Le Bihan, D., et Poline, J. B. (2001). Detection of fMRI activation using cortical surface mapping. *Hum Brain Mapp*, 12(2) :79–93.
- [Angenent et al., 1999] Angenent, S., Haker, S., Tannenbaum, A., et Kikinis, R. (1999). On the Laplace–Beltrami operator and brain surface flattening. *IEEE Trans. Med. Imag.*, 18(8) :700–711.
- [Aragri et al., 2006] Aragri, A., Scarabino, T., Seifritz, E., Comani, S., Cirillo, S., Tedeschi, G., Esposito, F., et Di Salle, F. (2006). How does spatial extent of fMRI datasets affect independent component analysis decomposition? *Hum Brain Mapp*, 27(9) :736–746.
- [Ashburner, 2007] Ashburner, J. (2007). A fast diffeomorphic image registration algorithm. *Neuroimage*, 38(1) :95–113.
- [Ashburner et Friston, 2000] Ashburner, J. et Friston, K. J. (2000). Voxel-based morphometry—the methods. *Neuroimage*, 11 :805–821.
- [Aubert et al., 2001] Aubert, A., Costalat, R., et Valabrègue, R. (2001). Modelling of the coupling between brain electrical activity and metabolism. *Acta Biotheor*, 49(4) :301–326.
- [Babaud et al., 1986] Babaud, J., Witkin, A. P., Baudin, M., et Duda, R. O. (1986). Uniqueness of the gaussian kernel for scale-space filtering. *IEEE Trans. Pattern Anal. Mach. Intell.*, 8(1) :26–33.
- [Barbu et Zhu, 2003] Barbu, A. et Zhu, S. (2003). Graph partition by Swendsen-Wang cuts. *ICCV*.

- [Beckmann et Smith, 2004] Beckmann, C. et Smith, S. (2004). Probabilistic independent component analysis for functional magnetic resonance imaging. *IEEE transactions on medical imaging*, 23(2) :137–152.
- [Benali et al., 1995] Benali, H., Anton, J. L., Di Paola, M., Frouin, F., Jolivet, O., Carlier, R. Y., Bittoun, J., Burnod, Y., et Di Paola, d. R. (1995). Conditioned statistical model for functional MRI studies of the human brain. In Bizais, Y., Barillot, C., et Di Paola, R., editors, *Information Processing in Medical Imaging*, pages 311–322. Kluwer Academic Publishers, Dordrecht.
- [Besag, 1974] Besag, J. (1974). Spatial interaction and the statistical analysis of lattice systems. *J. R. Statistical Society B*, (36) :192–236.
- [Biswal et Ulmer, 1999] Biswal, B. B. et Ulmer, J. L. (1999). Blind source separation of multiple signal sources of fMRI data sets using independent component analysis. *J Comput Assist Tomogr*, 23(2) :265–271.
- [Blezek et Miller, 2006] Blezek, D. et Miller, J. (2006). Atlas stratification. *Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention - MICCAI 2006 : 9th International Conference*, 9 :712–719.
- [Brechtbuhler et al., 1995] Brechtbuhler, C., Gerig, G., et Kobler, O. (1995). Parameterization of closed surfaces for 3D shape description. *Computer Vision and Image Understanding*, 61 :154–170.
- [Brett et al., 2002] Brett, M., Johnsrude, I. S., et Owen, A. M. (2002). The problem of functional localization in the human brain. *Nat Rev Neurosci*, 3(3) :243–249.
- [Broca, 1878] Broca, P. (1878). Anatomie comparée des circonvolutions cérébrales : le grand lobe limbique dans la série des mammifères. *Revue Antropologique*, (1) :384–498.
- [Brodmann, 1909] Brodmann, K. (1909). Vergleichende lokalisationlehre der grosshirnrinde in ihren prinzipien dargestellt auf grund des zellenbaues.
- [Burt, 1981] Burt, P. J. (1981). Fast filters transforms for image processing. *Computer Vision and Image Processing*, 16 :20–51.
- [Buxton et al., 1998] Buxton, R. B., Wong, E. C., et Frank, L. R. (1998). Dynamics of blood flow and oxygenation changes during brain activation : the balloon model. *Magn Reson Med*, 39(6) :855–864.
- [Cachia, 2003] Cachia, A. (2003). *Modèles statistiques morphométriques et structurels du cortex pour l'étude du développement cérébral*. Phd thesis, ENST Paris, Paris, France.
- [Cachia et al., 2003] Cachia, A., Mangin, J.-F., Rivière, D., Papadopoulos-Orfanos, D., Kherif, F., Bloch, I., et Régis, J. (2003). A generic framework for parcellation of the cortical surface into gyri using geodesic Voronoi diagrams. *Medical Image Analysis*, 7(4) :403–416.
- [Cachier et al., 2001] Cachier, P., Mangin, J.-F., Pennec, X., Rivière, D., Papadopoulos-Orfanos, D., Régis, J., et Ayache, N. (2001). Multisubject non-rigid registration using intensity and geometric features. In Duncan, J. et Gerig, G.,

- editors, *Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention - MICCAI 2001 : 4th International Conference*, volume 2208 of *LNCS*, pages 734–742.
- [Casey et al., 1998] Casey, B. J., Cohen, J. D., O’Craven, K., Davidson, R. J., Irwin, W., Nelson, C. A., Noll, D. C., Hu, X., Lowe, M. J., Rosen, B. R., Truwitt, C. L., et Turski, P. A. (1998). Reproducibility of fMRI results across four institutions using a spatial working memory task. *Neuroimage*, 8(3) :249–261.
- [Catté et al., 1992] Catté, F., Lions, P. L., Morel, J. M., et Coll, T. (1992). Image selective smoothing and edge detection by nonlinear diffusion. *SIAM J. Numer. Anal.*, 29(1) :182–193.
- [Chaari et al., 2009] Chaari, L., Pesquet, J.-C., Ciuciu, P., et Benazza-Benyahia, A. (2009). An iterative method for parallel mri sense-based reconstruction in the wavelet domain. *Medical Image Analysis*.
- [Chicurel, 2000] Chicurel, M. (2000). Databasing the brain. *Nature*, 406 :822–825.
- [Chung et Taylor, 2004] Chung, M. et Taylor, J. (2004). Diffusion smoothing on brain surface via finite element method. In *IEEE International Symposium on Biomedical Imaging (ISBI)*.
- [Ciuciu, 2008] Ciuciu, P. (2008). *Dynamique cérébrale en neuro-imagerie fonctionnelle*. Habilitation thesis, Habilitation Université Paris-Sud 11, Orsay, France.
- [Ciuciu et al., 2003] Ciuciu, P., Poline, J., Marrelec, G., Idier, J., Pallier, C., et Benali, H. (2003). Unsupervised robust nonparametric estimation of the hemodynamic response function for any fMRI experiment. *IEEE Trans Med Imaging*, 22(10) :1235–1251.
- [Ciuciu et al., 2004] Ciuciu, P., Roche, A., Idier, J., et Pallier, C. (2004). Outlier detection for robust region-based estimation of the hemodynamic response function in event-related fMRI. In *ISBI*, pages 392–395.
- [Clouchoux, 2008] Clouchoux, C. (2008). *Localisation et parcellisation corticale pour la mise en correspondance inter-sujets de données cérébrales*. PhD thesis, Université d’Aix-Marseille II.
- [Clouchoux et al., 2006] Clouchoux, C., Coulon, O., Anton, J.-L., Mangin, J.-F., et Régis, J. (2006). A new cortical surface parcellation model and its automatic implementation. In Heidelberg, S.-V. B., editor, *9th International Conference on Medical Image Computing and Computer Assisted Intervention*, volume *LNCS*.
- [Clouchoux et al., 2005] Clouchoux, C., Coulon, O., Rivière, D., Cachia, A., Mangin, J.-F., et Régis, J. (2005). Anatomically constrained surface parameterization for cortical localization. In Duncan, J. et Gerig, G., editors, *Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention - MICCAI 2005 : 8th International Conference*, volume 3750 of *LNCS*, pages 344–351, Palm Springs, CA, USA. Springer-Verlag Berlin Heidelberg.
- [Collins et Evans, 1999] Collins, D. et Evans, A. (1999). *Animal : automatic non-linear image matching and anatomical labeling*, pages 123–142. Academic Press.

- [Collins et al., 1998] Collins, D., Le Goualher, G., et Evans, A. (1998). Non-linear cerebral registration with sulcal constraints. In *Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention - MICCAI 1998 : 1st International Conference*, volume 1496 of *LNCS*, pages 974–984.
- [Collins et al., 1994] Collins, D. L., Neeling, P., Peters, T., et Evans, A. (1994). Automatic 3D intersubject registration of MR volumetric data in standardized talairach space. *J. Comput. Assist. Tomogr.*, 18 :192–205.
- [Coulon, 1998] Coulon, O. (1998). *Analyse multi-échelles de cartes d'activations fonctionnelles cérébrales*. PhD thesis, ENST Paris, Paris, France.
- [Coulon et al., 2000] Coulon, O., Mangin, J.-F., Poline, J.-B., Zilbovicius, M., Roumenov, D., Samson, Y., Frouin, V., et Bloch, I. (2000). Structural group analysis of functional activation maps. *Neuroimage*, 11(6).
- [Cox, 1996] Cox, R. W. (1996). AFNI : Software for analysis and visualization of functional magnetic resonance neuroimages. *Computers and Biomedical Research*, 29 :162–173.
- [Cox et al., 1995] Cox, R. W., Jesmanowicz, A., et Hyde, J. S. (1995). Real-time functional magnetic resonance imaging. *Magn Reson Med*, 33(2) :230–236.
- [Crowley, 1981] Crowley, J. L. (1981). A representation for visual information. Technical report, Robotics Institute, Pittsburgh, PA.
- [Cunningham et Horsley, 1892] Cunningham, D. et Horsley, V. (1892). Contribution to the surface anatomy of the cerebral hemispheres.
- [Davatzikos, 1996] Davatzikos, C. (1996). Spatial normalization of 3D brain images using deformable models. *J. of Comp. Ass. Tomography*, 20(4) :656–665.
- [Deriche et Faugeras, 1995] Deriche, R. et Faugeras, O. (1995). Les EDP en traitement des images et vision par ordinateur. Technical Report 2697, INRIA.
- [Descombes, 1993] Descombes, X. (1993). *Champs markoviens en analyse d'images*. PhD thesis, ENST Paris.
- [Descoteaux et Deriche, 2008] Descoteaux, M. et Deriche, R. (2008). High angular resolution diffusion MRI segmentation using region-based statistical surface evolution. *Journal of Mathematical Imaging in Vision, special issue on Mathematics in Image Analysis*. cat1.
- [Devlin et Poldrack, 2007] Devlin, J. T. et Poldrack, R. A. (2007). In praise of tedious anatomy. *Neuroimage*.
- [Drobyshevsky et al., 2006] Drobyshevsky, A., Baumann, S., et Schneider, W. (2006). A rapid fMRI task battery for mapping of visual, motor, cognitive, and emotional function. *Neuroimage*, 31(2) :732 – 744.
- [Drury et al., 1996] Drury, H., Van Essen, D., Joshi, S., et Miller, M. (1996). Analysis and comparison of areal partitioning schemes using two-dimensional fluid deformations. *Neuroimage*, 3.

- [Duchesnay et al., 2007] Duchesnay, E., Cachia, A., Roche, A., Rivière, D., Cointepas, Y., Papadopoulos-Orfanos, D., Zilbovicius, M., Martinot, J.-L., et Mangin, J.-F. (2007). Classification from cortical folding patterns. *IEEE Trans. Med. Imag.*, 26(4) :553–565.
- [Duvernoy, 1999] Duvernoy, H. (1999). *The Human Brain : Surface, Three-Dimensional Sectional Anatomy with MRI, and Blood Supply*. Springer.
- [Duvernoy et al., 1981] Duvernoy, H. M., Delon, S., et Vannson, J. L. (1981). Cortical blood vessels of the human brain. *Brain Res Bull*, 7(5) :519–579.
- [El Kouby et al., 2005] El Kouby, V., Cointepas, Y., Poupon, C., Rivière, D., Golestani, N., Poline, J.-B., et Mangin, J.-F. (2005). MR diffusion-based inference of a fiber bundle model from a population of subjects. *Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention - MICCAI 2005 : 8th International Conference*, 8 :196–204.
- [Esposito et al., 2002] Esposito, F., Formisano, E., Seifritz, E., Goebel, R., Morrone, R., Tedeschi, G., et Di Salle, F. (2002). Spatial independent component analysis of functional MRI time-series : to what extent do results depend on the algorithm used? *Hum Brain Mapp*, 16(3) :146–157.
- [Evans et al., 1993] Evans, A., Collins, D., Mills, S., Brown, E., Kelly, R., , Peters, et T.M. (1993). 3D statistical neuratomical models from 305 MRI volumes. In *IEEE Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference*, pages 1813–1817.
- [Favre et al., 2009] Favre, L., Foulque, A.-L., Vincent, T., Tucholka, A., Keller, M., Operto, G., Thyreau, B., Clouchoux, C., Risser, L., Moreno, A., Geffroy, D., Cointepas, Y., Coulon, O., Ciuciu, P., Thirion, B., et Roche, A. (2009). A comprehensive fMRI processing toolbox for BrainVISA. In *15th Human Brain Mapping Conference*.
- [Felleman et Van Essen, 1991] Felleman, D. et Van Essen, D. (1991). Distributed hierarchical processing in primate cerebral cortex. *Cerebral Cortex*, (1) :1–47.
- [Fidrich, 1997] Fidrich, M. (1997). Following feature lines across scales. *Scale-Space '97, LNCS-1252, Springer-Verlag*, pages 140–151.
- [Fillard, 2008] Fillard, P. (2008). *Riemannian Processing of Tensors for Diffusion MRI and Computational Anatomy of the Brain*. Phd thesis, University of Nice-Sophia Antipolis.
- [Fischl et al., 2007] Fischl, B., Rajendran, N., Busa, E., Augustinack, J., Hinds, O., Yeo, T., Mohlberg, H., Amunts, K., et Zilles, K. (2007). Cortical folding patterns and predicting cytoarchitecture. *Cereb. Cortex*.
- [Fischl et al., 1999] Fischl, B., Sereno, M., Tootell, R., et Dale, A. (1999). Cortical surface-based analysis, ii : Inflation, flattening, and a surface-based coordinate system. *Neuroimage*, 9 :195–207.
- [Fischl et al., 2004] Fischl, B., van der Kouwe, A., Destrieux, C., Halgren, E., Sonne, F., Salat, D., Busa, E., Seidman, L., Goldstein, J., Kennedy, D., Caviness, V., Makris, N., Rosen, B., et Dale, A. (2004). Automatically parcellating the human cerebral cortex. *Cerebral Cortex*, 14 :11–22.

- [Flandin, 2004] Flandin, G. (2004). *Utilisation d'informations géométrique pour l'analyse statistique des données d'IRM fonctionnelle*. PhD thesis, University of Nice-Sophia Antipolis.
- [Flandin et al., 2002] Flandin, G., Kherif, F., Pennec, X., Rivière, D., Ayache, N., et Poline, J. (2002). Parcellation of brain images with anatomical and functional constraints for fMRI data analysis. In *IEEE International Symposium on Biomedical Imaging*, pages 907–910.
- [Flandin et Penny, 2007] Flandin, G. et Penny, W. (2007). Bayesian fMRI data analysis with sparse spatial basis function priors. *NeuroImage*, 34(3) :1108–1125.
- [Florack et al., 1992] Florack, L., ter Haar Romeny, B., Koenderink, J., et Viergever, M. (1992). Scale-space and the differential structure of images. *Image and Vision Computing*, (10) :376–388.
- [Formisano et al., 2004] Formisano, E., Esposito, F., Di Salle, F., et Goebel, R. (2004). Cortex-based independent component analysis of fMRI time series. *Magn Reson Imaging*, 22(10) :1493–1504.
- [Formisano et al., 2002] Formisano, E., Esposito, F., Kriegeskorte, N., Tedeschi, G., Salle, F., et Goebel, R. W. (2002). Spatial independent component analysis of functional magnetic resonance imaging time-series : Characterization of the cortical components. *Neurocomputing*, 49 :241–254.
- [Frahm et al., 1992] Frahm, J., Bruhn, H., Merboldt, K. D., et Hänicke, W. (1992). Dynamic MR imaging of human brain oxygenation during rest and photic stimulation. *J Magn Reson Imaging*, 2(5) :501–505.
- [Friston, 2003] Friston, K. (2003). *Neuroscience Databases : A Practical Guide*, chapter Statistical Parametric Mapping. Springer.
- [Friston et al., 1995] Friston, K., Ashburner, J., Poline, J., Frith, C., Heather, J., et Frackowiak, R. (1995). Spatial registration and normalisation of images. In *Human Brain Mapping*, volume 2, pages 165–189.
- [Friston et al., 2002] Friston, K., Penny, W., Phillips, C., Kiebel, S., Hinton, G., et Ashburner, J. (2002). Classical and Bayesian inference in neuroimaging : theory. *NeuroImage*, 16(2) :465–483.
- [Friston et al., 1994a] Friston, K., Worsley, K., Frackowiak, R., Mazziotta, J., et Evans, A. (1994a). Assessing the significance of focal activations using their spatial extent. *Human Brain Mapping*, 1 :214–220.
- [Friston et al., 1993] Friston, K. J., Frith, C. D., Liddle, P. F., et Frackowiak, R. S. (1993). Functional connectivity : the principal-component analysis of large (pet) data sets. *J Cereb Blood Flow Metab*, 13(1) :5–14.
- [Friston et al., 1994b] Friston, K. J., Holmes, A. P., Worsley, K. J., Poline, J. P., Frith, C. D., et Frackowiak, R. S. J. (1994b). Statistical parametric maps in functional imaging : A general linear approach. *Human Brain Mapping*, 2(4) :189–210.

- [Gauss, 1828] Gauss, K. F. (1828). Disquisitiones generales circa superficies curvas. *Comm. Soc. Gottingen Bd*, 6 :1823–1827.
- [Geman et Geman, 1984] Geman, S. et Geman, D. (1984). Stochastic relaxation, Gibbs distributions, and the bayesian restoration of images. *IEEE Trans. Pattern Anal. Mach. Intell.*, 6 :721–741.
- [Gerig et al., 1995] Gerig, G., Székely, G., Israel, G., et Berger, M. (1995). Detection and characterization of unsharp blobs by curve evolution. In *In Information Processing in Medical Imaging : Proc. 14th International Conference (IPMI'95)*, pages 165–176. Kluwer.
- [Gholipour et al., 2007] Gholipour, A., Kehtarnavaz, N., Briggs, R., Devous, M., et Gopinath, K. (2007). Brain functional localization : a survey of image registration techniques. *IEEE Trans Med Imaging*, 26(4) :427–451.
- [Giacomini, 1882] Giacomini, C. (1882). Variétés des circonvolutions cérébrales chez l'homme. *Arch. Ital. Biol.*, pages 336–366.
- [Glover, 1999] Glover, G. H. (1999). Deconvolution of impulse response in event-related BOLD fMRI. *Neuroimage*, 9(4) :416–429.
- [Goebel et Singer, 1999] Goebel, R. et Singer, W. (1999). Cortical surface-based statistical analysis of functional magnetic resonance imaging data. *Neuroimage*.
- [Goutte et al., 2000] Goutte, C., Nielsen, F. A., et Hansen, L. K. (2000). Modeling the haemodynamic response in fMRI using smooth FIR filters. *IEEE Trans Med Imaging*, 19(12) :1188–1201.
- [Goutte et al., 1999] Goutte, C., Toft, P., Rostrup, E., Nielsen, F., et Hansen, L. K. (1999). On clustering fMRI time series. *Neuroimage*, 9(3) :298–310.
- [Gray, 1918] Gray, H. (1918). *Gray's Anatomy of the Human Body*. LEA & FEBIGER.
- [Griffin, 1994] Griffin, L. D. (1994). The intrinsic geometry of the cerebral cortex. *J Theor Biol*, 166(3) :261–273.
- [Grova et al., 2006] Grova, C., Makni, S., Flandin, G., Ciuciu, P., Gotman, J., et Poline, J. B. (2006). Anatomically informed interpolation of fMRI data on the cortical surface. *Neuroimage*, 31(4) :1475–1486.
- [Gur et al., 1991] Gur, R. C., Mozley, P. D., Resnick, S. M., Gottlieb, G. L., Kohn, M., Zimmerman, R., Herman, G., Atlas, S., Grossman, R., et Berretta, D. (1991). Gender differences in age effect on brain atrophy measured by magnetic resonance imaging. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 88(7) :2845–2849.
- [Handwerker et al., 2004] Handwerker, D., Ollinger, J., et D'Esposito, M. (2004). Variation of BOLD hemodynamic responses across subjects and brain regions and their effects on statistical analyses. *Neuroimage*, 21(4) :1639–1651.
- [Hansen et al., 2001] Hansen, L. K., Nielsen, F. A., Strother, S. C., et Lange, N. (2001). Consensus inference in neuroimaging. *Neuroimage*, 13 :1212–1218.

- [Havrankova et al., 2005] Havrankova, P., Jech, R., Walker, N., Operto, G., Dušek, P., et Vymazal, J. (2005). Active and passive motion in patients with graphospasm : an event-related fMRI study. In *16th International congress of Parkinson's disease and related disorders*, page 223.
- [Higdon, 1998] Higdon, D. (1998). Auxiliary variable methods for Markov chain Monte Carlo with applications. *Journal of the American Statistical Association*, 93(442) :585–595.
- [Holmes, 1994] Holmes, A. (1994). *Statistical Issues in Functional Brain Mapping*. PhD thesis, University of Glasgow.
- [Hubel et Wiesel, 1959] Hubel, D. et Wiesel, T. (1959). Receptive fields in single neurones in the cat's striate cortex. *J Physiol*, 148 :574–591.
- [Jackway, 1995] Jackway, P. (1995). *Morphological scale-space with application to three-dimensional object recognition*. PhD thesis, Queensland University of Technology. Supervisor-Boles,, W. W.
- [Jezzard et Balaban, 1995] Jezzard, P. et Balaban, R. S. (1995). Correction for geometric distortion in echo planar images from B0 field variations. *Magn Reson Med*, 34(1) :65–73.
- [Jezzard et Clare, 1999] Jezzard, P. et Clare, S. (1999). Sources of distortion in functional MRI data. *Hum Brain Mapp*, 8 :80–85.
- [Jo et al., 2008] Jo, H. J., Lee, J.-M., Kim, J.-H., Choi, C.-H., Kang, D.-H., Kwon, J. S., et Kim, S. I. (2008). Surface-based functional magnetic resonance imaging analysis of partial brain echo planar imaging data at 1.5 t. *Magn Reson Imaging*.
- [Johnson et al., 1993] Johnson, P. B., Ferraina, S., et Caminiti, R. (1993). Cortical networks for visual reaching. *Exp Brain Res*, 97(2) :361–365.
- [Joliot, 1992] Joliot, M. (1992). *Traitement du signal de resonance magnétique nucléaire in vivo*. PhD thesis, Université Paris-Sud 11.
- [Keller et al., 2009] Keller, M., Lavielle, M., Perrot, M., et Roche, A. (2009). Anatomically Informed Bayesian Model Selection for fMRI Group Data Analysis (accepted). In *12th MICCAI*, London, U.K.
- [Keller et Roche, 2008] Keller, M. et Roche, A. (2008). Increased sensitivity in fMRI group analysis using mixed-effect modeling. In *5th Proc. IEEE ISBI*, pages 548–551, Paris, France.
- [Kherif et al., 2003] Kherif, F., Poline, J., Mériaux, S., Benali, H., Flandin, G., et Brett, M. (2003). Group analysis in functional neuroimaging : selecting subjects using similarity measures. *Neuroimage*, 20(4) :2197–2208.
- [Kherif et al., 2002] Kherif, F., Poline, J.-B., Flandin, G., Benali, H., Simon, O., Dehaene, S., et Worsley, K. J. (2002). Multivariate model specification for fMRI data. *Neuroimage*, 16(4) :1068–1083.
- [Kiebel et Friston, 2002] Kiebel, S. et Friston, K. (2002). Anatomically informed basis functions in multisubject studies. *Hum Brain Mapp*, 16(1) :36–46.

- [Kiebel et Holmes, 2004] Kiebel, S. et Holmes, A. (2004). *Human Brain Function - 2nd Edition*, chapter The general linear model. Academic Press.
- [Kiebel et al., 2000] Kiebel, S. J., Goebel, R., et Friston, K. J. (2000). Anatomically informed basis functions. *Neuroimage*, 11 :656–667.
- [Koenderink, 1984] Koenderink, J. J. (1984). The structure of images. *Biol Cybern*, 50(5) :363–370.
- [Koenderink et van Doorn, 1986] Koenderink, J. J. et van Doorn, A. J. (1986). Dynamic shape. *Biol Cybern*, 53(6) :383–396.
- [Kötter, 2001] Kötter, R. (2001). Neuroscience databases : tools for exploring brain structure-function relationships. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 356(1412) :1111–1120.
- [Kötter et Wanke, 2005] Kötter, R. et Wanke, E. (2005). Mapping brains without coordinates. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 360(1456) :751–766.
- [Krissian et al., 1997] Krissian, K., Malandain, G., et Ayache, N. (1997). Directional anisotropic diffusion applied to segmentation of vessels in 3D images. In *SCALE-SPACE '97 : Proceedings of the First International Conference on Scale-Space Theory in Computer Vision*, pages 345–348, London, UK. Springer-Verlag.
- [Kwong et al., 1992] Kwong, K. K., Belliveau, J. W., Chesler, D. A., Goldberg, I. E., Weisskoff, R. M., Poncelet, B. P., Kennedy, D. N., Hoppel, B. E., Cohen, M. S., et Turner, R. (1992). Dynamic magnetic resonance imaging of human brain activity during primary sensory stimulation. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 89(12) :5675–5679.
- [Laird et Ware, 1982] Laird, N. M. et Ware, J. H. (1982). Random-effects models for longitudinal data. *Biometrics*, 38(4) :963–974.
- [Lancaster et al., 2000] Lancaster, J. L., Woldorff, M. G., Parsons, L. M., Liotti, M., Freitas, C. S., Rainey, L., Kochunov, P. V., Nickerson, D., Mikiten, S. A., et Fox, P. T. (2000). Automated talairach atlas labels for functional brain mapping. *Hum Brain Mapp*, 10(3) :120–131.
- [Lauwers, 2007] Lauwers, F. (2007). *Etude quantitative tridimensionnelle du réseau micro-vasculaire du cortex cérébral humain*. PhD thesis, Université Toulouse III.
- [Lauwers et al., 2008] Lauwers, F., Cassot, F., Lauwers-Cances, V., Puwanarajah, P., et Duvernoy, H. (2008). Morphometry of the human cerebral cortex microcirculation : general characteristics and space-related profiles. *Neuroimage*, 39(3) :936–948.
- [Le Goualher et al., 1999] Le Goualher, G., Procyk, E., Collins, D., Venugopal, R., Barillot, C., et Evans, A. (1999). Automated extraction and variability analysis of sulcal neuroanatomy. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 18 :206–217.
- [Lemer et al., 2003] Lemer, C., Dehaene, S., Spelke, E., et Cohen, L. (2003). Approximate quantities and exact number words : dissociable systems. *Neuropsychologia*, 41(14) :1942–1958.
- [Lerch, 2005] Lerch, J. (2005). *In-vivo Analysis of Cortical Thickness using Magnetic Resonance Images*. PhD thesis, Department of Neurology and Neurosurgery, McGill University, Montreal.

- [Lindeberg, 1993a] Lindeberg, T. (1993a). Detecting salient blob-like images structures and their scales with a scale-space primal sketch : a method for focus-of-attention. *International Journal of Computer Vision*, 11(3) :283–318.
- [Lindeberg, 1993b] Lindeberg, T. (1993b). Effective scale : a natural unit for measuring scale-space lifetime. *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence*, 15 :1068–1074.
- [Lindeberg, 1994a] Lindeberg, T. (1994a). Junction detection with automatic selection of detection scales and localization scales. *1st International Conference on Image Processing*, pages 924–928.
- [Lindeberg, 1994b] Lindeberg, T. (1994b). Scale-space for n-dimensional discrete signals. In Ying, Y., Toet, A., Foster, D., Heijmanns, H., et Meer, P., editors, *Shape in Picture : Mathematical description of shape in grey-level images*, volume 126 of *NATO ASI F*, pages 571–590.
- [Lindeberg, 1994c] Lindeberg, T. (1994c). *Scale space theory in computer vision*. Kluwer Academic Publishers.
- [Lindeberg, 1996] Lindeberg, T. (1996). Edge detection and ridge detection with automatic scale detection. *CVPR '96*, pages 465–470.
- [Lindeberg et al., 1999] Lindeberg, T., Lidberg, P., et Roland, P. E. (1999). Analysis of brain activation patterns using a 3D scale-space primal sketch. *Hum Brain Mapp*, 7(3) :166–194.
- [Lohmann et Von Cramon, 1999] Lohmann, G. et Von Cramon, Y. (1999). Automatic labeling of the human cortical surface using sulcal basins. *Medical Image Analysis*, 4(2000) :179–188.
- [Lohmann et al., 2007] Lohmann, G., Von Cramon, Y., et Colchester, A. (2007). Deep sulcal landmark an organizing framework for human cortical folding. *Cereb. Cortex*.
- [López Pérez, 2006] López Pérez, L. (2006). *Régularisation d'images sur des surfaces non-planes*. PhD thesis, INRIA Sophia-Antipolis.
- [Lotze et al., 2000] Lotze, M., Erb, M., Flor, H., Huelsmann, E., Godde, B., et Grodd, W. (2000). fMRI evaluation of somatotopic representation in human primary motor cortex. *Neuroimage*, 11 :473–481.
- [Lyttelton et al., 2006] Lyttelton, O., Boucher, M., Robbins, S., et Evans, A. (2006). An unbiased iterative group registration template for cortical surface analysis. *Neuroimage*, 10(1016).
- [MacDonald et al., 2006] MacDonald, S. W. S., Nyberg, L., et Bäckman, L. (2006). Intra-individual variability in behavior : links to brain structure, neurotransmission and neuronal activity. *Trends Neurosci*, 29(8) :474–480.
- [Makni, 2006] Makni, S. (2006). *Détection-estimation conjointe de l'activité cérébrale en IRMf*. PhD thesis, Université de Paris-Sud, Orsay , France.
- [Makni et al., 2008] Makni, S., Idier, J., Vincent, T., Thirion, B., Dehaene-Lambertz, G., et Ciuciu, P. (2008). A fully Bayesian approach to the parcel-based detection-estimation of brain activity in fMRI. *Neuroimage*, 41(3) :941–969.

- [Maldjian et al., 2003] Maldjian, J., Laurienti, P., Kraft, R., et Burdette, J. (2003). An automated method for neuroanatomic and cytoarchitectonic atlas-based interrogation of fMRI data sets. *Neuroimage*, 19(3) :1233–1239.
- [Manceaux-Demiau et al., 1998] Manceaux-Demiau, A., Bryan, R., et Davatzikos, C. (1998). A probabilistic ribbon model for shape analysis of the cerebral sulci : Application to the central sulcus. *J. Comput. Assist. Tomogr.*
- [Mangin, 2005] Mangin, J.-F. (2005). *Une vision structurelle de l'analyse des images cérébrales*. Habilitation thesis, Université Paris-Sud, Orsay, France.
- [Mangin et al., 1995] Mangin, J.-F., Frouin, V., Bloch, I., Régis, J., et López-Krahe, J. (1995). From 3D magnetic resonance images to structural representations of the cortex topography using topology preserving deformations. *Journal of Mathematical Imaging and Vision*, 5 :297–318.
- [Mangin et al., 1998a] Mangin, J.-F., Régis, J., Poline, J.-B., Riviere, D., Poupon, C., Poupon, F., Papadopoulos, D., Delaye, F., Pizzato, O., Coulon, O., Crozier, S., Belin, P., Remy, P., Zilbovicius, M., Clark, C., Lebihan, D., Hasboun, D., Lehericy, S., Dormont, D., de Dreuille, O., Foehrenbach, H., Gaillard, J.-F., Bloch, I., Samson, Y., et Frouin, V. (1998a). Place de l'anatomie dans la cartographie fonctionnelle du cerveau. *Annales de l'Institut Pasteur / Actualités*, 9 :243–258(16).
- [Mangin et al., 1998b] Mangin, J.-F., Régis, J., Poupon, C., Pachot-Clouart, M., Belin, P., Bihan, D. L., et Frouin, V. (1998b). The duality between sulcal roots and u-fiber bundles investigated via tensor diffusion imaging. In *Proc. 4th HBM*, page S701.
- [Mangin et al., 2004a] Mangin, J. F., Rivière, D., Cachia, A., Duchesnay, E., Cointepas, Y., Papadopoulos-Orfanos, D., Collins, D. L., Evans, A. C., et Régis, J. (2004a). Object-based morphometry of the cerebral cortex. *IEEE Trans Med Imaging*, 23(8) :968–982.
- [Mangin et al., 2004b] Mangin, J.-F., Rivière, D., Cachia, A., Duchesnay, E., Cointepas, Y., Papadopoulos-Orfanos, D., Scifo, P., Ochiai, T., Brunelle, F., et Régis, J. (2004b). A framework to study the cortical folding patterns. *Neuroimage*, 23 :129–138.
- [Mangin et al., 2004c] Mangin, J.-F., Rivière, D., Coulon, O., Poupon, C., Cachia, A., Cointepas, Y., Poline, J.-B., Bihan, D. L., Régis, J., et Papadopoulos-Orfanos, D. (2004c). Coordinate-based versus structural approaches to brain image analysis. *Artificial Intelligence in Medicine*, 30 :177–197.
- [Mansfield, 1977] Mansfield, P. (1977). Multi-planar image formation using nmr spin echoes. *J. Phys. C : Solid State Phys.*
- [Marr, 1982] Marr, D. (1982). *Vision*. W.H. Freeman, New York.
- [Marrelec et al., 2004] Marrelec, G., Ciuciu, P., Péligrini-Issac, M., et Benali, H. (2004). Estimation of the hemodynamic response in event-related functional mri : Bayesian networks as a framework for efficient bayesian modeling and inference. *IEEE Trans Med Imaging*, 23(8) :959–967.

- [Mauch et Breen, 2000] Mauch, S. et Breen, D. (2000). A fast algorithm for computing the closest point and distance function. unpublished, CalTech.
- [McKeown et al., 2003] McKeown, M. J., Hansen, L. K., et Sejnowski, T. J. (2003). Independent component analysis of functional mri : what is signal and what is noise ? *Curr Opin Neurobiol*, 13(5) :620–629.
- [McKeown et al., 1998a] McKeown, M. J., Jung, T. P., Makeig, S., Brown, G., Kindermann, S. S., Lee, T. W., et Sejnowski, T. J. (1998a). Spatially independent activity patterns in functional MRI data during the stroop color-naming task. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 95(3) :803–810.
- [McKeown et al., 1998b] McKeown, M. J., Makeig, S., Brown, G. G., Jung, T. P., Kindermann, S. S., Bell, A. J., et Sejnowski, T. J. (1998b). Analysis of fMRI data by blind separation into independent spatial components. *Hum Brain Mapp*, 6(3) :160–188.
- [Mémoli et al., 2004a] Mémoli, F., Sapiro, G., et Osher, S. (2004a). Solving variational problems and partial differential equations mapping into general target manifolds. *J. Comput. Phys.*, 195(1) :263–292.
- [Mémoli et al., 2004b] Mémoli, F., Sapiro, G., et Thompson, P. (2004b). Implicit brain imaging. *Neuroimage*, 23 :179–188.
- [Menon et al., 2000] Menon, V., Rivera, S. M., White, C. D., Glover, G. H., et Reiss, A. L. (2000). Dissociating prefrontal and parietal cortex activation during arithmetic processing. *Neuroimage*, 12(4) :357–365.
- [Mériaux, 2007] Mériaux, S. (2007). *Diagnostique d'homogénéité et inférence non-paramétrique pour l'analyse de groupe en imagerie par résonance magnétique fonctionnelle*. PhD thesis, Université Paris-Sud 11.
- [Mériaux et al., 2006] Mériaux, S., Roche, A., Dehaene-Lambertz, G., Thirion, B., et Poline, J. (2006). Combined permutation test and mixed-effect model for group average analysis in fMRI. *Hum Brain Mapp*, 27(5) :402–410.
- [Mesulam, 2000] Mesulam, M.-M. (2000). *Principles of Behavioral and Cognitive Neurology, Second Edition*. Oxford University Press, New York.
- [Miezin et al., 2000] Miezin, F., Maccotta, L., Ollinger, J., Petersen, S., et Buckner, R. (2000). Characterizing the hemodynamic response : effects of presentation rate, sampling procedure, and the possibility of ordering brain activity based on relative timing. *Neuroimage*, 11(6) :735–759.
- [Miki et al., 2000] Miki, A., Raz, J., van Erp, T. G., Liu, C. S., Haselgrove, J. C., et Liu, G. T. (2000). Reproducibility of visual activation in functional mr imaging and effects of postprocessing. *AJNR Am J Neuroradiol*, 21(5) :910–915.
- [Mitsis et al., 2008] Mitsis, G., Iannetti, G., Smart, T., Tracey, I., et Wise, R. (2008). Regions of interest analysis in pharmacological fMRI : how do the definition criteria influence the inferred result ? *Neuroimage*, 40(1) :121–132.

- [Morse et al., 1994] Morse, B., Pizer, S., et Fritsch, D. (1994). Robust object representation through object-relevant use of scale. *SPIE '94 Image processing*, 2167 :104–115.
- [Mountcastle, 1957] Mountcastle, V. (1957). Modality and topographic properties of single neurons of cat's somatic sensory cortex. *J Neurophysiol*, 20 :408–434.
- [Mountcastle, 1997] Mountcastle, V. (1997). The columnar organization of the neocortex. *Brain*, 120 :701–722.
- [Mériaux et al., 2006] Mériaux, S., Roche, A., Thirion, B., et Dehaene-Lambertz, G. (2006). Robust statistics for nonparametric group analysis in fMRI. In *Proc. 3th Proc. IEEE ISBI*, pages 936–939, Arlington, VA.
- [Neumann et al., 2003] Neumann, J., Lohmann, G., Zysset, S., et von Cramon, D. (2003). Within-subject variability of BOLD response dynamics. *Neuroimage*, 19(3) :784–796.
- [Nichols et Holmes, 2002] Nichols, T. E. et Holmes, A. (2002). Nonparametric permutation tests for functional neuroimaging : a primer with examples. *Hum Brain Mapp*, 15(1) :1–25.
- [Nieto-Castanon et al., 2003] Nieto-Castanon, A., Ghosh, S. S., Tourville, J. A., et Guenther, F. H. (2003). Region of interest based analysis of functional imaging data. *Neuroimage*, 19(4) :1303–1316.
- [Nitzberg et Shiota, 1992] Nitzberg, M. et Shiota, T. (1992). Nonlinear image filtering with edge and corner enhancement. *IEEE Trans. Pattern Anal. Mach. Intell.*, 14(8) :826–833.
- [Ogawa et al., 1990] Ogawa, S., Lee, T. M., Kay, A. R., et Tank, D. W. (1990). Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 87(24) :9868–9872.
- [Ono et al., 1990] Ono, M., Kubik, S., et Abernathey, C. (1990). *Atlas of the cerebral sulci*. Thieme Medical Publishers, Inc., New York.
- [Operto et al., 2006] Operto, G., Bulot, R., Anton, J.-L., et Coulon, O. (2006). Anatomically informed convolution kernels for the projection of fMRI data on the cortical surface. *Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention - MICCAI 2006 : 9th International Conference*, 9 :300–307.
- [Operto et al., 2008a] Operto, G., Bulot, R., Anton, J.-L., et Coulon, O. (2008a). Projection of fMRI data onto the cortical surface using anatomically-informed convolution kernels. *Neuroimage*, 39(1) :127–35.
- [Operto et al., 2008b] Operto, G., Clouchoux, C., Bulot, R., Anton, J.-L., et Coulon, O. (2008b). Surface-based structural group analysis of fMRI data. In *Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention - MICCAI 2008 : 11th International Conference*, volume 11, pages 959–66.

- [Park et al., 2006] Park, H., Lee, J., Chun, J., Seok, J., Yun, M., Oh, M., et Kim, J. (2006). Cortical surface-based analysis of 18f-fdg pet : Measured metabolic abnormalities in schizophrenia are affected by cortical structural abnormalities. *Neuroimage*, 31(4) :1434 – 1444.
- [Penfield et Rasmussen, 1950] Penfield, W. et Rasmussen, T. (1950). *The Cerebral Cortex of Man*, chapter Secondary sensory and motor representation, pages 109–134. Macmillan.
- [Penny et al., 2005] Penny, W., Trujillo-Barreto, N., et Friston, K. (2005). Bayesian fMRI time series analysis with spatial priors. *NeuroImage*, 24(2) :350–362.
- [Perona et Malik, 1990] Perona, P. et Malik, J. (1990). Space scale and edge detection using anisotropic diffusion. *IEEE Trans. on Pat. Anal. and Mach. Int.*, 12(7) :629–639.
- [Perrot et al., 2008] Perrot, M., Rivière, D., et Mangin, J.-F. (2008). Identifying cortical sulci from localizations, shape and local organization. In *5th Proc. IEEE ISBI*, pages 420–423, Paris, France.
- [Petersson et al., 1999] Petersson, K. M., Nichols, T. E., Poline, J. B., et Holmes, A. P. (1999). Statistical limitations in functional neuroimaging. i. non-inferential methods and statistical models. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 354(1387) :1239–1260.
- [Pinel et al., 2007] Pinel, P., Thirion, B., Meriaux, S., Jobert, A., Serres, J., Le Bihan, D., Poline, J., et Dehaene, S. (2007). Fast reproducible identification and large-scale databasing of individual functional cognitive networks. *BMC Neurosci*, 8 :91.
- [Pizer et al., 1994] Pizer, S., Chaney, E., Liu, A., Raghavan, S., et Shah, T. (1994). Cores for image registration. *SPIE '94 Image processing*, 2167 :128–142.
- [Pizer et al., 1986] Pizer, S., Koenderink, J., Lifshitz, L., Helmink, L., et Kaasjager, A. (1986). An image description for objects definition, based on extremal regions in the stack. *Int. Conf. on Info. Proc. in Med. Imaging*.
- [Poline et al., 2004] Poline, J., Kherif, F., et Penny, P. (2004). *Human Brain Function - 2nd Edition*, chapter Contrasts and Classical Inference. Academic Press.
- [Poline et Mazoyer, 1994] Poline, J.-B. et Mazoyer, B. (1994). Analysis of individual brain activation maps using hierarchical description and multiscale detection. *IEEE Trans Med Imaging*, 13(4) :702–710.
- [Poline et al., 1997] Poline, J. B., Worsley, K. J., Evans, A. C., et Friston, K. J. (1997). Combining spatial extent and peak intensity to test for activations in functional imaging. *Neuroimage*, 5(2) :83–96.
- [Poupon et al., 2006] Poupon, C., Poupon, F., Alliol, L., et Mangin, J.-F. (2006). Nmr : a free database dedicated to the anatomo-functional study of the human brain connectivity. *Proceedings of the 12th Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping*.
- [Pruessmann et al., 1999] Pruessmann, K., Weiger, M., Scheidegger, M., et Boesiger, P. (1999). SENSE : sensitivity encoding for fast MRI. *Magnetic Resonance in Medicine*, 42(5) :952–962.

- [Puff et al., 1994] Puff, D., Eberly, D., et Pizer, S. (1994). Object-based interpolation via cores. *SPIE '94 Image processing*, 2167 :143–150.
- [Rakic, 1995] Rakic, P. (1995). Radial versus tangential migration of neuronal clones in the developing cerebral cortex. *Proc Natl Acad Sci USA*, 92 :11323–7.
- [Régis, 1994] Régis, J. (1994). *Anatomie sulcale profonde et cartographie fonctionnelle du cortex cérébral*. Thèse de doctorat en médecine, Université d’Aix-Marseille II.
- [Régis et al., 2005] Régis, J., Mangin, J., Ochiai, T., Frouin, V., Rivière, D., Cachia, A., Tamura, M., et Samson, Y. (2005). Sulcal roots generic model : a hypothesis to overcome the variability of the human cortex folding patterns. *Neurol Med Chir*, 45 :1–17.
- [Régis et al., 1995] Régis, J., Mangin, J.-F., Frouin, V., Sastre, F., Peragut, J.-C., et Samson, Y. (1995). Generic model for the localization of the cerebral cortex and preoperative multimodal integration in epilepsy surgery. *Stereotactic and Functional Neurosurgery*, 65 :72–80.
- [Rivière et al., 2002] Rivière, D., Mangin, J.-F., Papadopoulos-Orfanos, D., Martinez, J.-M., Frouin, V., et Régis, J. (2002). Automatic recognition of cortical sulci of the human brain using a congregation of neural networks. *Medical Image Analysis*, 6(2) :77–92.
- [Rivière et al., 2009] Rivière, D., Geffroy, D., Denghien, I., Souedet, N., et Cointepas, Y. (2009). BrainVISA : an extensible software environment for sharing multimodal neuroimaging data and processing tools. In *15th Human Brain Mapping Conference*.
- [Roca et Riviere, 2009] Roca, P. et Riviere, D. (2009). Dwi-based parcellation of the human cortex with a new dimension reduction of the connectivity matrix. *15th Human Brain Mapping Conference*.
- [Roche et al., 2004] Roche, A., Lahaye, P.-J., et Poline, J.-B. (2004). Incremental activation detection in fMRI series using kalman filtering. In *Proc. 2st Proc. IEEE ISBI*, pages 376–379, Arlington, VA.
- [Roche et al., 2007] Roche, A., Mériaux, S., Keller, M., et Thirion, B. (2007). Mixed-effect statistics for group analysis in fMRI : a nonparametric maximum likelihood approach. *Neuroimage*, 38(3) :501–510.
- [Rosbacke et al., 2001] Rosbacke, M., Lindeberg, T., Björkman, E., et Roland, P. E. (2001). Evaluation of using absolute versus relative base level when analyzing brain activation images using the scale-space primal sketch. *Med Image Anal*, 5(2) :89–110.
- [Rueckert et al., 1996] Rueckert, L., Lange, N., Partiot, A., Appollonio, I., Litvan, I., Le Bihan, D., et Grafman, J. (1996). Visualizing cortical activation during mental calculation with functional mri. *Neuroimage*, 3(2) :97–103.
- [Saad et al., 2004] Saad, Z., Reynolds, R., Cox, R., Argall, B., et Japee, S. (2004). Suma : An interface for surface-based intra- and inter-subject analysis with afni. In *ISBI*, pages 1510–1511. IEEE.

- [Saad et al., 2003] Saad, Z., Ropella, K., DeYoe, E., et Bandettini, P. (2003). The spatial extent of the BOLD response. *Neuroimage*, 19(1) :132–144.
- [Salthouse, 2007] Salthouse, T. A. (2007). Implications of within-person variability in cognitive and neuropsychological functioning for the interpretation of change. *Neuropsychology*, 21(4) :401–411.
- [Saxe et al., 2006] Saxe, R., Brett, M., et Kanwisher, N. (2006). Divide and conquer : a defense of functional localizers. *Neuroimage*, 30(4) :1088–96 ; discussion 1097–9.
- [Seghier et al., 2007] Seghier, M., Friston, K., et Price, C. (2007). Detecting subject-specific activations using fuzzy clustering. *Neuroimage*, 36(3) :594–605.
- [Seghier et al., 2008] Seghier, M., Lazeyras, F., Pegna, A., Annoni, J., et Khateb, A. (2008). Group analysis and the subject factor in functional magnetic resonance imaging : analysis of fifty right-handed healthy subjects in a semantic language task. *Hum Brain Mapp*, 29(4) :461–477.
- [Seghier et Price, 2009] Seghier, M. et Price, C. (2009). Dissociating functional brain networks by decoding the between-subject variability. *Neuroimage*, 45(2) :349–359.
- [Simon et al., 2004] Simon, O., Kherif, F., Flandin, G., Poline, J., Rivière, D., Mangin, J., Le Bihan, D., et Dehaene, S. (2004). Automated clustering and functional geometry of human parietofrontal networks for language, space, and number. *Neuroimage*, 23(3) :1192–1202.
- [Smith et al., 2003] Smith, M., P
utz, B., Auer, D., et Fahrmeir, L. (2003). Assessing brain activity through spatial Bayesian variable selection. *NeuroImage*, 20(2) :802–815.
- [Smith et Nichols, 2007] Smith, S. et Nichols, T. (2007). Threshold-free cluster-enhancement : addressing the problem of threshold-dependence in cluster inference.
- [Spitzer et al., 1996] Spitzer, V., Ackerman, M., Scherzinger, A., et D.J., W. (1996). The visible male : a technical report. *J Am Med Informat Assoc*, 3 :118–130.
- [Stehling et al., 1990] Stehling, M. K., Ordidge, R. J., Coxon, R., et Mansfield, P. (1990). Inversion-recovery echo-planar imaging (ir-epi) at 0.5 t. *Magn Reson Med*, 13(3) :514–517.
- [Stephan et al., 2000] Stephan, K., Zilles, K., et Kotter, R. (2000). Coordinate-independent mapping of structural and functional data by objective relational transformation (ort). *Philos Trans R Soc Lond B*, 355 :37–54.
- [Swallow et al., 2003] Swallow, K., Braver, T., Snyder, A., Speer, N., et Zacks, J. (2003). Reliability of functional localization using fMRI. *Neuroimage*, 20(3) :1561–1577.
- [Swendsen et Wang, 1987] Swendsen, R. et Wang, J. (1987). Nonuniversal critical dynamics in mc simulations. *Phys. Rev. Lett.*, 58(2) :86–8.
- [Szikla et al., 1977] Szikla, G., Bouvier, G., Hori, T., et Petrov, V. (1977). *Angiography of the human brain cortex*.

- [Talairach et al., 1967] Talairach, J., Szikia, G., P.Tournoux, Prosalenti, A., et Bordas-Ferrier, M. (1967). *Atlas d'Anatomie Stéréotaxique du Télencéphale*.
- [Talairach et Tournoux, 1988] Talairach, J. et Tournoux, P. (1988). *Co-planar stereotaxic atlas of the human brain*.
- [Tenenbaum et al., 2000] Tenenbaum, J. B., de Silva, V., et Langford, J. C. (2000). A global geometric framework for nonlinear dimensionality reduction. *Science*, 290(5500) :2319–2323.
- [ter Haar Romeny et al., 1992] ter Haar Romeny, B., Florack, L., Koenderink, J., et Viergever, M. (1992). Scale-space : Its natural operators and differential invariants. pages 239–255.
- [Thirion, 2003] Thirion, B. (2003). *fMRI data analysis : statistics, information and dynamics*. PhD thesis, INRIA Sophia-Antipolis.
- [Thirion et Faugeras, 2003] Thirion, B. et Faugeras, O. (2003). Dynamical components analysis of fMRI data through kernel pca. *Neuroimage*, 20(1) :34–49.
- [Thirion et al., 2006a] Thirion, B., Flandin, G., Pinel, P., Roche, A., Ciuciu, P., et Poline, J. (2006a). Dealing with the shortcomings of spatial normalization : multi-subject parcellation of fMRI datasets. *Hum Brain Mapp*, 27(8) :678–693.
- [Thirion et al., 2007a] Thirion, B., Pinel, P., Mériaux, S., Roche, A., Dehaene, S., et Poline, J.-B. (2007a). Analysis of a large fMRI cohort : Statistical and methodological issues for group analyses. *Neuroimage*, 35(1) :105–120.
- [Thirion et al., 2005] Thirion, B., Pinel, P., et Poline, J.-B. (2005). Finding landmarks in the functional brain : detection and use for group characterization. In *Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention - MICCAI 2005 : 8th International Conference*, volume 8, pages 476–483.
- [Thirion et al., 2007b] Thirion, B., Pinel, P., Tucholka, A., Roche, A., Ciuciu, P., Mangin, J.-F., et Poline, J. (2007b). Structural analysis of fMRI data revisited : improving the sensitivity and reliability of fMRI group studies. *IEEE Trans Med Imaging*, 26(9) :1256–1269.
- [Thirion et al., 2006b] Thirion, B., Roche, A., Ciuciu, P., et Poline, J.-B. (2006b). Improving sensitivity and reliability of fMRI group studies through high level combination of individual subjects results. In *Proc. MMBIA2006*, New York, USA.
- [Thompson et al., 2003] Thompson, J., Peterson, M., et Freeman, R. (2003). Single-neuron activity and tissue oxygenation in the cerebral cortex. *Science*, 299(5609) :1070 – 1072.
- [Thompson et Toga, 1996] Thompson, P. et Toga, A. (1996). A surface-based technique for warping 3-dimensional images of the brain. *IEEE Trans Med Imaging*, 15 :1–16.
- [Thompson et al., 2001] Thompson, P. M., Cannon, T. D., Narr, K. L., van Erp, T., et Poutanen, V. P. (2001). Genetic influences on brain structure. *Nat Neurosci*, (4) :1253–125.

- [Thyreau et al., 2006] Thyreau, B., Thirion, B., Flandin, G., et Poline, J.-B. (2006). Anatomico-functional description of the brain : a probabilistic approach. In *Proc. 31th Proc. IEEE ICASSP*, volume V, pages 1109–1112, Toulouse, France.
- [Toga et Thompson, 2003] Toga, A. et Thompson, P. (2003). Mapping brain asymmetry. *Nat Rev Neurosci*, 1(4) :37–48.
- [Topkar et al., 1994] Topkar, V., Sood, A. K., et Kjell, B. (1994). Performance analysis of 1D scale-space algorithms for pulse detection in noisy image scans. *CVGIP : Image Underst.*, 60(2) :191–209.
- [Toro et Burnod, 2003] Toro, R. et Burnod, Y. (2003). Geometric atlas : modeling the cortex as an organized surface. *Neuroimage*, 20(3) :1468–1484.
- [Tosun et al., 2004] Tosun, D., Rettmann, E. M., et Prince, J. (2004). Mapping techniques for aligning sulci across multiple brains. *Medical Image Analysis*, 8 :295–309.
- [Tucholka et al., 2008a] Tucholka, A., Thirion, B., Perrot, M., Pinel, P., Mangin, J., et Poline, J. (2008a). Probabilistic anatomico-functional parcellation of the cortex : how many regions? *Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention - MICCAI 2008 : 11th International Conference*, 11 :399–406.
- [Tucholka et al., 2008b] Tucholka, A., Thirion, B., Pinel, P., Poline, J., et Mangin, J. (2008b). Triangulating cortical functional networks with anatomical landmarks. In *5th Proc. IEEE ISBI*, pages 612–615, Paris, France.
- [Turner et al., 1993] Turner, R., Jezzard, P., Wen, H., Kwong, K. K., Le Bihan, D., Zeffiro, T., et Balaban, R. S. (1993). Functional mapping of the human visual cortex at 4 and 1.5 tesla using deoxygenation contrast epi. *Magn Reson Med*, 29(2) :277–279.
- [Tzourio et al., 1997] Tzourio, N., Petit, L., Mellet, E., Orssaud, C., Crivello, F., Benali, K., Salamon, G., et Mazoyer, B. (1997). Use of anatomical parcellation to catalog and study structure-function relationships in the human brain. *Human Brain Mapping*, 5(4) :228–232.
- [Tzourio-Mazoyer et al., 2002] Tzourio-Mazoyer, N., Landeau, B., Papathanassiou, D., Crivello, F., Etard, O., Delcroix, N., Mazoyer, B., et Joliot, M. (2002). Automated anatomical labeling of activations in SPM using a macroscopic anatomical parcellation of the mni MRI single-subject brain. *Neuroimage*, 15(1) :273 – 289.
- [Uylings et al., 2005] Uylings, H. B., Rajkowska, G., Sanz-Arigita, E., Amunts, K., et Zilles, K. (2005). Consequences of large interindividual variability for human brain atlases : Converging macroscopical imaging and microscopical neuroanatomy. *Anat. Embryol.*, (210) :423–431.
- [Vaillant et Davatzikos, 1997] Vaillant, M. et Davatzikos, C. (1997). Finding parametric representations of the cortical sulci using an active contour model. *Medical Image Analysis*, 1(4) :295 – 315.
- [Van Essen et al., 1992] Van Essen, D., Anderson, C., et Felleman, D. (1992). Information processing in the primate visual system : an integrated systems perspective. *Science*, 255(5043) :419–423.

- [Van Essen et Drury, 1997] Van Essen, D. et Drury, H. (1997). Structural and functional analyses of human cerebral cortex using a surface-based atlas. *The Journal of Neuroscience*, 17(18) :7079–7102.
- [Van Essen, 2005] Van Essen, D. C. (2005). A population-average, landmark- and surface-based (PALS) atlas of human cerebral cortex. *Neuroimage*, 28(3) :635–662.
- [Van Essen et al., 2001] Van Essen, D. C., Lewis, J. W., Drury, H. A., Hadjikhani, N., Tootell, R. B., Bakircioglu, M., et Miller, M. I. (2001). Mapping visual cortex in monkeys and humans using surface-based atlases. *Vision Res*, 41 :1359–1378.
- [Vincent et al., 2009] Vincent, T., Risser, L., et Ciuciu, P. (2009). Spatially adaptive mixture modeling for analysis of fMRI time series. *Neuroimage*, 47 :167–167.
- [Volkow et al., 1988] Volkow, N. D., Mullani, N. A., et Bendriem, B. (1988). Positron emission tomography instrumentation : an overview. *Am J Physiol Imaging*, 3(3) :142–153.
- [Von Economo, 1929] Von Economo, C. (1929). *The cytoarchitectonics of the human cerebral cortex*.
- [Wang et al., 2004] Wang, A. Y., Leow, A. D., Protas, H. D., Toga, A. W., et Thompson, P. M. (2004). Brain warping via landmark points and curves with a level set representation. *Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention - MICCAI 2004 : 7th International Conference*.
- [Wang et al., 2007] Wang, Y., Lui, L., Gu, X., Hayashi, K., Chan, T., Toga, A., P.M., T., et Yau, S.-T. (2007). Brain surface conformal parameterization using Riemann surface structure. *IEEE TMI*, 26(6) :853–865.
- [Warnking, 2002] Warnking, J. (2002). *Délimitation des aires visuelles rétino-topiques chez l'homme par IRM fonctionnelle*. PhD thesis, Université Joseph Fourier - Grenoble I.
- [Warnking et al., 2002] Warnking, J., Dojat, M., Guérin-Dugué, A., Delon-Martin, C., Olympieff, S., Richard, N., Chéhikian, A., et Segebarth, C. (2002). fMRI retinotopic mapping—step by step. *Neuroimage*, 17(4) :1665–1683.
- [Waterson, 1907] Waterson, D. (1907). Complete bilateral interruption of the fissure orlando. *J. Anat.*, 41 :43–146.
- [Wei et al., 2004] Wei, X., Yoo, S., Dickey, C., Zou, K., Guttmann, C. R. G., et Panych, L. P. (2004). Functional MRI of auditory verbal working memory : long-term reproducibility analysis. *Neuroimage*, 21(3) :1000–1008.
- [Weickert et al., 1999] Weickert, J., Ishikawa, S., et Imiya, A. (1999). Linear scale-space has first been proposed in Japan. *J. Math. Imaging Vis.*, 10(3) :237–252.
- [Welker, 1989] Welker, W. (1989). Why the cerebral cortex fissure and fold? *Cereb. Cortex.*, (8b) :3–135.
- [Witkin, 1983] Witkin, A. (1983). Scale-space filtering. *International Joint Conference on Artificial Intelligence Pages*, pages 1019–1023.

- [Woods et al., 1993] Woods, R. P., Mazziotta, J. C., et Cherry, S. R. (1993). MRI-PET registration with automated algorithm. *J. Comput. Assist. Tomogr.*, (17) :536–546.
- [Woolrich et al., 2004] Woolrich, M., Jenkinson, M., Brady, J., et Smith, S. (2004). Fully Bayesian spatio-temporal modeling of fMRI data. *IEEE transactions on medical imaging*, 23(2) :213–231.
- [Woolsey et al., 1996] Woolsey, T. A., Rovainen, C. M., Cox, S. B., Henegar, M. H., Liang, G. E., Liu, D., Moskalenko, Y. E., Sui, J., et Wei, L. (1996). Neuronal units linked to microvascular modules in cerebral cortex : response elements for imaging the brain. *Cereb Cortex*, 6(5) :647–660.
- [Worsley, 1994] Worsley, K. J. (1994). Local maxima and the expected Euler characteristic of excursion sets. In *Advances in Applied Probability*, pages 13–42.
- [Worsley et al., 1992] Worsley, K. J., Evans, A. C., Marrett, S., et Neelin, P. (1992). A three-dimensional statistical analysis for CBF activation studies in human brain. *J Cereb Blood Flow Metab*, 12(6) :900–918.
- [Worsley et al., 2002] Worsley, K. J., Liao, C. H., Aston, J., Petre, V., Duncan, G. H., Morales, F., et Evans, A. C. (2002). A general statistical analysis for fMRI data. *Neuroimage*, 15(1) :1–15.
- [Worsley et al., 1996] Worsley, K. J., Marrett, S., Neelin, P., et Evans, A. C. (1996). Searching scale space for activation in PET images. *Human Brain Mapping*, 4 :74–90.
- [Worsley et al., 1997] Worsley, K. J., Poline, J. B., Friston, K. J., et Evans, A. C. (1997). Characterizing the response of PET and fMRI data using multivariate linear models. *Neuroimage*, 6(4) :305–319.
- [Zilles et al., 1988] Zilles, K., Armstrong, E., Schleicher, A., et Kretschmann, H. (1988). The human pattern of gyrification in the human brain. *Anat. Embryol.*, pages 173–179.
- [Zilles et al., 2001] Zilles, K., Kawashima, R., Dabringhaus, A., Fukuda, H., et Schormann, T. (2001). Hemispheric shape of European and Japanese brains : 3D MRI analysis of intersubject variability, ethnical, and gender differences. *Neuroimage*, 13(2) :262–271.
- [Zilles et al., 1997] Zilles, K., Schleicher, A., Langemann, C., Amunts, K., Morosan, P., Palomero-Gallagher, N., Schormann, T., Mohlberg, H., Brgel, U., Steinmetz, H., Schlaug, G., et Roland, P. (1997). Quantitative analysis of sulci in human cerebral cortex : Development, regional heterogeneity, gender difference, asymetry, intersubject variability and cortical architecture. In *Human Brain Mapping*, volume 5, pages 218–221.