



Année 2017

N°

Thèse

Pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'État

par

Sidney KRYSTAL

Né le 10/01/1989 à Clamart (92)

**Etude de la connectivité cérébrale
par IRM fonctionnelle de repos
dans les Hétérotopies Nodulaires Périventriculaires**

Présentée et soutenue publiquement le **18/09/2017** devant un jury composé de :

Président du Jury :

Professeur Jean-Philippe COTTIER, Radiologie et imagerie médicale, Faculté de Médecine – Tours

Membres du Jury :

Professeur Laurent BRUNEREAU, Radiologie et Imagerie Médicale, Faculté de Médecine – Tours

Professeur Bertrand de TOFFOL, Neurologie, Faculté de Médecine – Tours

Docteur Camille FABER, Radiologie et Imagerie Médiale, Centre Hospitalier Régional d'Orléans

Directrice de thèse : Neda LADBON-BERNASCONI, MD PhD, Montreal Neurological Institute – Mc Gill University – Montreal

RESUME

Objectif

La théorie des graphes a récemment montré des anomalies diffuses du réseau dans des épilepsies focales. Nos objectifs sont de rechercher des altérations du réseau fonctionnel cérébral chez des patients atteints d'hétérotopies nodulaires périventriculaires (HNP) à partir de données obtenues par IRM fonctionnelle de repos (IRMfr), de corrélérer ces anomalies avec les distances aux nodules et d'évaluer la similarité des profils de connectivité entre les nodules hétérotopiques et le néo-cortex.

Méthodes

16 patients atteints de HNP et 22 volontaires sains appariés sur l'âge et le sexe ont bénéficié d'une IRMfr, à partir de laquelle ont été obtenues leurs matrices de connectivité cortico-corticale. Après avoir comparé la connectivité globale du cerveau entre les deux groupes, nous avons calculé puis comparé des paramètres de réseau tels que le coefficient de clustering (CC) et la longueur du chemin (PL) entre les deux groupes de patients. Nous avons ensuite corrélé l'altération de ces paramètres chez les patients HNP avec la distance aux nodules. Enfin, nous avons corrélé les connectivités cortico-corticale et cortico-nodulaire, afin de mettre en évidence les régions cérébrales présentant le même profil de connectivité que les nodules hétérotopiques. Cette similarité a ensuite été corrélée à la distance aux nodules, afin de déterminer si ces régions corticales sont anatomiquement les plus proches des nodules.

Résultats

La connectivité fonctionnelle est diminuée de manière statistiquement significative dans le groupe HNP par rapport au groupe contrôle, au sein d'un réseau impliquant le réseau du mode par défaut. Nous avons retrouvé une altération diffuse de l'organisation petit-monde chez les patients HNP, avec une diminution statistiquement significative du CC : 0,40 vs 0,47 ($p=0,03$) et une augmentation du PL : 2,53 vs 2,19 ($p=0,04$). Enfin, la similarité dans le profil de connectivité a montré une anti-corrélation significative avec la distance au nodule : $r = -0,20$ ($p=0,01$).

Discussion

Nous avons trouvé pour la première fois des altérations diffuses de la topographie du réseau cérébral dans les HNP, expliquant l'échec des traitements focaux. La topographie préférentielle des altérations permet d'expliquer les symptômes parfois rencontrés. Enfin, le nodule paraît fonctionnellement connecté aux mêmes régions cérébrales que le cortex adjacent, expliquant les déficits post-opératoires et suggérant que la fonction des neurones est établie avant la migration neuronale, et conservée tout au long de la vie.

Mots-clés : Hétérotopie périventriculaire ; IRM fonctionnelle de repos ; Connectivité fonctionnelle ; Analyse du réseau ; Epilepsie

ABSTRACT

OBJECTIVES Network analysis has been widely used to characterize brain network organization and has recently found diffuse network abnormalities in focal epilepsy. Our objectives were to analyze network alterations in periventricular nodular heterotopia (PNH) patients obtained from resting state functional MRI, to correlate those alterations with the distance to nodule and to assess the similarity of connectivity profiles between heterotopic nodules and the neocortex.

METHODS 16 PNH patients and 22 healthy controls matched to age and gender underwent a resting-state functional 3T-MRI. From their cortico-cortical functional connectivity matrices, network features were computed, such as clustering coefficient (CC) and path length (PL). For the whole brain analysis, those features were compared between the two groups of subjects. The second step consisted of a correlation in PNH patients between the alteration of the network features and the geodesic distance to heterotopic nodules. Finally, a correlation was done between the cortico-cortical connectivity and the cortico-nodular connectivity to highlight the brain areas having the same connectivity profile than the nodules. That similarity was then correlated to the distance to nodule, to know if those cortical areas were anatomically the closest ones from the nodules.

RESULTS Functional connectivity was significantly decreased in PNH patients compared to control, within part of the default-mode network. Small-world organization was diffusely altered in PNH patients, with a significant decrease of CC : 0,40 vs 0,47 ($p=0,03$) and an increase of PL : 2,53 vs 2,19 ($p=0,04$). Finally, the similarity in connectivity profile showed a significant anticorrelation with distance to nodule : $r = -0,20$ ($p=0,01$), which means that the closer to the nodule, the stronger similarity.

DISCUSSION We have found for the first time diffuse alterations of the brain network in PNH, possibly explaining the disappointing results of focal surgery. Location of the alterations could explain symptoms encountered in PNH patients. Finally, overlying cortex and heterotopic nodules look highly functionally connected, explaining the functional impact after surgery and suggesting that neuronal function is scheduled before the neuronal migration.

Key-words : Periventricular heterotopia ; Resting-state ; Functional connectivity ; Network analysis ; Epilepsy

UNIVERSITE FRANCOIS RABELAIS
FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

DOYEN

Pr. Patrice DIOT

VICE-DOYEN

Pr. Henri MARRET

ASSESEURS

Pr. Denis ANGOULVANT, *Pédagogie*
Pr. Mathias BUCHLER, *Relations internationales*
Pr. Hubert LARDY, *Moyens – relations avec l'Université*
Pr. Anne-Marie LEHR-DRYLEWICZ, *Médecine générale*
Pr. François MAILLOT, *Formation Médicale Continue*
Pr. Patrick VOURC'H, *Recherche*

SECRETAIRE GENERALE

Mme Fanny BOBLETER

DOYENS HONORAIRES

Pr. Emile ARON (†) – 1962-1966
Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962
Pr. Georges DESBUQUOIS (†) - 1966-1972
Pr. André GOUAZE - 1972-1994
Pr. Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004
Pr. Dominique PERROTIN – 2004-2014

PROFESSEURS EMERITES

Pr. Daniel ALISON
Pr. Catherine BARTHELEMY
Pr. Philippe BOUGNOUX
Pr. Pierre COSNAY
Pr. Etienne DANQUECHIN-DORVAL
Pr. Loïc DE LA LANDE DE CALAN
Pr. Noël HUTEN
Pr. Olivier LE FLOCH
Pr. Yvon LEBRANCHU
Pr. Elisabeth LECA
Pr. Gérard LORETTE
Pr. Roland QUENTIN
Pr. Alain ROBIER
Pr. Elie SALIBA

PROFESSEURS HONORAIRES

P. ANTHONIOZ – A. AUDURIER – A. AUTRET – P. BAGROS – G. BALLON – P. BARDOS – J.L. BAULIEU – C. BERGER – JC. BESNARD – P. BEUTTER – P. BONNET – M. BROCHIER – P. BURDIN – L. CASTELLANI – B. CHARBONNIER – P. CHOUTET – C. COUET - J.P. FAUCHIER – F. FETISSOF – J. FUSCIARDI – P. GAILLARD – G. GINIES – A. GOUAZE – J.L. GUILMOT – M. JAN – J.P. LAMAGNERE – F. LAMISSE – J. LANSAC – Y. LANSON – J. LAUGIER – P. LECOMTE – G. LELORD – E. LEMARIE – G. LEROY – Y. LHUINTE – M. MARCHAND – C. MAURAGE – C. MERCIER – J. MOLINE – C. MORAINÉ – J.P. MUH – J. MURAT – H. NIVET – L. POURCELOT – P. RAYNAUD – D. RICHARD-LENOBLE – M. ROBERT – J.C. ROLLAND – D. ROYERE - A. SAINDELLE – J.J. SANTINI – D. SAUVAGE – B. TOUMIEUX – J. WEILL

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

| | |
|--------------------------------------|---|
| ANDRES Christian..... | Biochimie et biologie moléculaire |
| ANGOULVANT Denis..... | Cardiologie |
| ARBEILLE Philippe..... | Biophysique et médecine nucléaire |
| AUPART Michel..... | Chirurgie thoracique et cardiovasculaire |
| BABUTY Dominique | Cardiologie |
| BALLON Nicolas..... | Psychiatrie ; addictologie |
| BARILLOT Isabelle | Cancérologie ; radiothérapie |
| BARON Christophe..... | Immunologie |
| BEJAN-ANGOULVANT Théodora..... | Pharmacologie clinique |
| BERNARD Anne..... | Cardiologie |
| BERNARD Louis | Maladies infectieuses et maladies tropicales |
| BODY Gilles..... | Gynécologie et obstétrique |
| BONNARD Christian..... | Chirurgie infantile |
| BONNET-BRILHAULT Frédérique | Physiologie |
| BRILHAULT Jean | Chirurgie orthopédique et traumatologique |
| BRUNEREAU Laurent..... | Radiologie et imagerie médicale |
| BRUYERE Franck | Urologie |
| BUCHLER Matthias | Néphrologie |
| CALAIS Gilles..... | Cancérologie, radiothérapie |
| CAMUS Vincent..... | Psychiatrie d'adultes |
| CHANDENIER Jacques..... | Parasitologie, mycologie |
| CHANTEPIE Alain | Pédiatrie |
| COLOMBAT Philippe..... | Hématologie, transfusion |
| CONSTANS Thierry..... | Médecine interne, gériatrie |
| CORCIA Philippe | Neurologie |
| COTTIER Jean-Philippe | Radiologie et imagerie médicale |
| DE TOFFOL Bertrand..... | Neurologie |
| DEQUIN Pierre-François | Thérapeutique |
| DESTRIEUX Christophe..... | Anatomie |
| DIOT Patrice..... | Pneumologie |
| DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague | Anatomie & cytologie pathologiques |
| DUCLUZEAU Pierre-Henri | Endocrinologie, diabétologie, et nutrition |
| DUMONT Pascal | Chirurgie thoracique et cardiovasculaire |
| EL HAGE Wissam | Psychiatrie adultes |
| EHRMANN Stephan | Réanimation |
| FAUCHIER Laurent | Cardiologie |
| FAVARD Luc | Chirurgie orthopédique et traumatologique |
| FOUQUET Bernard | Médecine physique et de réadaptation |
| FRANCOIS Patrick | Neurochirurgie |
| FROMONT-HANKARD Gaëlle | Anatomie & cytologie pathologiques |
| GOGA Dominique..... | Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie |
| GOUDEAU Alain..... | Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière |
| GOUPILLE Philippe..... | Rhumatologie |
| GRUEL Yves | Hématologie, transfusion |
| GUERIF Fabrice | Biologie et médecine du développement et de la reproduction |
| GUYETANT Serge..... | Anatomie et cytologie pathologiques |
| GYAN Emmanuel | Hématologie, transfusion |
| HAILLOT Olivier..... | Urologie |
| HALIMI Jean-Michel | Thérapeutique |
| HANKARD Régis..... | Pédiatrie |
| HERAULT Olivier..... | Hématologie, transfusion |
| HERBRETEAU Denis..... | Radiologie et imagerie médicale |
| HOURIOUX Christophe..... | Biologie cellulaire |
| LABARTHE François..... | Pédiatrie |
| LAFFON Marc..... | Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence |
| LARDY Hubert..... | Chirurgie infantile |
| LARIBI Saïd..... | Médecine d'urgence |

| | |
|---------------------------------|--|
| LARTIGUE Marie-Frédérique | Bactériologie-virologie |
| LAURE Boris..... | Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie |
| LECOMTE Thierry | Gastroentérologie, hépatologie |
| LESCANNE Emmanuel | Oto-rhino-laryngologie |
| LINASSIER Claude | Cancérologie, radiothérapie |
| MACHET Laurent | Dermato-vénéréologie |
| MAILLOT François..... | Médecine interne |
| MARCHAND-ADAM Sylvain..... | Pneumologie |
| MARRET Henri | Gynécologie-obstétrique |
| MARUANI Annabel..... | Dermatologie-vénéréologie |
| MEREGHETTI Laurent..... | Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière |
| MORINIERE Sylvain..... | Oto-rhino-laryngologie |
| MOUSSATA Driffa | Gastro-entérologie |
| MULLEMAN Denis..... | Rhumatologie |
| ODENT Thierry | Chirurgie infantile |
| OUAISSI Mehdi | Chirurgie digestive |
| OULDAMER Lobna | Gynécologie-obstétrique |
| PAGES Jean-Christophe..... | Biochimie et biologie moléculaire |
| PAINTAUD Gilles..... | Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique |
| PATAT Frédéric..... | Biophysique et médecine nucléaire |
| PERROTIN Dominique..... | Réanimation médicale, médecine d'urgence |
| PERROTIN Franck..... | Gynécologie-obstétrique |
| PISELLA Pierre-Jean | Ophthalmologie |
| PLANTIER Laurent..... | Physiologie |
| QUENTIN Roland | Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière |
| REMERAND Francis | Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence |
| ROINGEARD Philippe | Biologie cellulaire |
| ROSSET Philippe | Chirurgie orthopédique et traumatologique |
| RUSCH Emmanuel..... | Epidémiologie, économie de la santé et prévention |
| SAINT-MARTIN Pauline | Médecine légale et droit de la santé |
| SALAME Ephrem | Chirurgie digestive |
| SAMIMI Mahtab | Dermatologie-vénéréologie |
| SANTIAGO-RIBEIRO Maria | Biophysique et médecine nucléaire |
| SIRINELLI Dominique | Radiologie et imagerie médicale |
| THOMAS-CASTELNAU Pierre..... | Pédiatrie |
| TOUTAIN Annick | Génétique |
| VAILLANT Loïc..... | Dermato-vénéréologie |
| VELUT Stéphane..... | Anatomie |
| VOURC'H Patrick | Biochimie et biologie moléculaire |
| WATIER Hervé | Immunologie |

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

LEBEAU Jean-Pierre
LEHR-DRYLEWICZ Anne-Marie

PROFESSEURS ASSOCIES

MALLET Donatien

| | |
|--------------------|-------------------|
| Soins palliatifs | |
| POTIER Alain | Médecine Générale |
| ROBERT Jean | Médecine Générale |

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

| | |
|-------------------------|---|
| BAKHOS David..... | Physiologie |
| BARBIER Louise | Chirurgie digestive |
| BERHOUEZ Julien | Chirurgie orthopédique et traumatologique |
| BERTRAND Philippe | Biostatistiques, informatique médical et technologies |

| | |
|---------------------------------------|---|
| de communication | |
| BLANCHARD-LAUMONNIER Emmanuelle | Biologie cellulaire |
| BLASCO Hélène..... | Biochimie et biologie moléculaire |
| BRUNAUT Paul | Psychiatrie d'adultes, addictologie |
| CAILLE Agnès | Biostatistiques, informatique médical et technologies |
| de communication | |
| CLEMENTY Nicolas | Cardiologie |
| DESOUBEAUX Guillaume | Parasitologie et mycologie |
| DOMELIER Anne-Sophie | Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière |
| DUFOUR Diane | Biophysique et médecine nucléaire |
| FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie..... | Anatomie et cytologie pathologiques |
| GATAULT Philippe | Néphrologie |
| GAUDY-GRAFFIN Catherine | Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière |
| GOUILLEUX Valérie..... | Immunologie |
| GUILLON Antoine..... | Réanimation |
| GUILLON-GRAMMATICO Leslie..... | Epidémiologie, économie de la santé et prévention |
| HOARAU Cyrille | Immunologie |
| IVANES Fabrice..... | Physiologie |
| LE GUELLEC Chantal | Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique |
| MACHET Marie-Christine | Anatomie et cytologie pathologiques |
| PIVER Éric..... | Biochimie et biologie moléculaire |
| REROLLE Camille | Médecine légale |
| ROUMY Jérôme | Biophysique et médecine nucléaire |
| TERNANT David..... | Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique |
| ZEMMOURA Ilyess..... | Neurochirurgie |

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

| | |
|-------------------------------|-----------------------------------|
| AGUILLON-HERNANDEZ Nadia..... | Neurosciences |
| BOREL Stéphanie | Orthophonie |
| DIBAO-DINA Clarisse..... | Médecine Générale |
| LEMOINE Maël..... | Philosophie |
| MONJAUZE Cécile | Sciences du langage - orthophonie |
| PATIENT Romuald | Biologie cellulaire |
| RENOUX-JACQUET Cécile | Médecine Générale |

CHERCHEURS INSERM - CNRS - INRA

| | |
|----------------------------|--|
| BOUAKAZ Ayache..... | Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 930 |
| CHALON Sylvie | Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 930 |
| COURTY Yves..... | Chargé de Recherche CNRS – UMR INSERM 1100 |
| DE ROCQUIGNY Hugues | Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 966 |
| ESCOFFRE Jean-Michel..... | Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 930 |
| GILOT Philippe | Chargé de Recherche INRA – UMR INRA 1282 |
| GOUILLEUX Fabrice | Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 7292 |
| GOMOT Marie | Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 930 |
| HEUZE-VOURCH Nathalie..... | Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100 |
| KORKMAZ Brice..... | Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100 |
| LAUMONNIER Frédéric..... | Chargé de Recherche INSERM - UMR INSERM 930 |
| LE PAPE Alain..... | Directeur de Recherche CNRS – UMR INSERM 1100 |

MAZURIER Frédéric.....Directeur de Recherche INSERM – UMR CNRS
7292
MEUNIER Jean-Christophe.....Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM
966
PAGET ChristopheChargé de Recherche INSERM – UMR INSERM
1100
RAOUL William.....Chargé de Recherche INSERM – UMR CNRS 7292
SI TAHAR MustaphaDirecteur de Recherche INSERM – UMR INSERM
1100
WARDAK Claire.....Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM
930

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Pour l'Ecole d'Orthophonie

DELORE ClaireOrthophoniste
GOUIN Jean-Marie.....Praticien Hospitalier
PERRIER Danièle.....Orthophoniste

Pour l'Ecole d'Orthoptie

LALA EmmanuellePraticien Hospitalier
MAJZOUB SamuelPraticien Hospitalier

Pour l'Ethique Médicale

BIRMELE Béatrice.....Praticien Hospitalier

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté,
de mes chers condisciples
et selon la tradition d'Hippocrate,
je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur
et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent,
et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux
ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira
les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira
pas
à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres,
je rendrai à leurs enfants
l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime
si je suis fidèle à mes promesses.
Que je sois couvert d'opprobre
et méprisé de mes confrères
si j'y manque.

REMERCIEMENTS

Je tiens tout d'abord à remercier ma directrice de thèse, **Madame le Professeur Neda Ladbon-Bernasconi**, ainsi que le **Professeur Andrea Bernasconi**, mon directeur de laboratoire, pour m'avoir accepté dans leur équipe et encadré tout au long de ce travail. Je leur suis profondément reconnaissant de l'accueil et de la gentillesse dont ils ont su faire preuve et pour m'avoir apporté tout au long de mon stage des remarques toujours pertinentes et constructives. Je joins à ces remerciements l'ensemble de l'équipe du laboratoire du Montreal Neurological Institute, et tout particulièrement du **Docteur Seok-Jun Hong**, pour son investissement et son soutien quotidien. Vous avez confirmé mon goût pour la recherche, je vous en remercie.

Je remercie très chaleureusement **Monsieur le Professeur Cottier**, pour m'avoir fait le très grand honneur de présider le jury de ma thèse, pour avoir renforcé chez moi la passion de la neuroradiologie et de l'enseignement, ainsi que pour votre très grande gentillesse qui m'a accompagné tout au long de mon internat. Recevez ici l'expression de mes très sincères admiration et amitié.

Je remercie vivement **Monsieur le Professeur Brunereau**, pour avoir accepté de juger mon travail, pour votre accompagnement et votre gentillesse qui m'ont particulièrement marqué au cours de mon internat. Veuillez recevoir ici l'expression de mon profond respect et de ma reconnaissance.

Je remercie chaleureusement **Monsieur le Professeur de Toffol**, pour avoir accepté de juger mon travail, ainsi que pour le temps et l'engouement dont vous avez fait preuve pour les projets annexes dont j'ai pu vous faire part. Recevez ici toute ma reconnaissance.

Au **Docteur Camille Faber**, mes proches savent à quel point tu es un modèle pour moi, je suis donc particulièrement touché que tu aies accepté de juger ma thèse aujourd'hui, et t'en remercie du fond du coeur. Que notre amitié à laquelle je tiens beaucoup s'en trouve encore renforcée.

Aux chefs de service qui m'ont formé avec bienveillance et que je remercie très chaleureusement : Dr André Pruna, Dr Claire Ferquel, Dr Gilles Debillon ; ainsi que les équipes de néphrologie de Chartres, de radiologie et neuroradiologie d'Orléans.

A toute l'équipe de la fondation Rothschild pour ce dernier semestre inoubliable, je suis absolument ravi de l'ambiance, du niveau et de la qualité de formation.

A ma famille, évidemment

Papa, Maman, je ne vous remercierai jamais assez pour tout ce que vous m'avez toujours donné, les valeurs que vous m'avez inculquées et qui seront à vie miennes. C'est ma fierté, aujourd'hui, de pouvoir vous rendre fiers de moi.

Stéphane, mon frère adoré, que de temps a passé depuis les tennissons et « si je disais » .. Tu devrais avoir le droit à une page entière de remerciements, pour le temps et la patience que tu m'as consacrés lorsque j'étais à McGill (et à Paris...) Je voulais te remercier en langage Matlab mais vois-tu il te reste des choses à m'apprendre :) Je sais qu'un frère ne se choisit pas, mais je n'aurais pas pu mieux choisir.

Mamie, mon énergie, je suis allé la puiser au fond de ta vivacité et de ton amour. Nos *lehaïm* se sont toujours terminés par « Que D. me donne la force de vivre jusqu'à ta thèse ». Qu'il ne s'arrête pas en si bon chemin et te garde en parfaite santé !

Denis, Valérie, Francine, Jeannot, mes oncles et tantes chéris, merci pour tous ces moments passés avec vous, ces voyages, ces soirées, ces shabbats, ces Pessah, qui m'ont appris à débattre et réfléchir. Et surtout à bien manger.

Denis, je ne peux décrire ma joie de t'avoir en pleine forme à ma thèse. Qu'elle te donne toute la force possible.

Yoël, Elsa, je vous aime très fort, et vous souhaite à votre tour plein de joies et de réussites que l'on pourra fêter tous ensemble. Je suis très très fier de vous.

Jéré, Nanelle, où que vous soyez, je vous embrasse très fort et vous remercie pour les modèles que vous avez toujours représenté pour moi. C'est toujours une immense joie de vous voir, même si bien trop rare ! J'en profite pour embrasser mes petits couz Solal et Liev !

Enfin, une pensée émue à mon grand-père Jacques et mes grands-parents Adolphe et Sarah qui resteront toujours dans mon cœur.

A mes amis

Cyril Ton amitié m'est précieuse, et je crois pouvoir affirmer après plus de 10 ans de recul que je ne me lasserai jamais de ta lourdeur. Enfin, c'est pas une raison pour en rajouter. D'ailleurs, j'ai une nouvelle blague pour toi, mais ce n'est ni le lieu ni le moment pour te la faire. Un indice : ça parle de pirogue.

Camille, Déborah, bon j'avoue on a été de mauvaise foi, vous avez gagné le concours de Top Chef en Corse. Haut la main. Signé votre ptit Donald :)

Julien. C'est assez incroyable de s'entendre aussi bien avec quelqu'un, et ça n'est pas prêt de s'arrêter ! J'attends avec impatience la chanson que ma thèse t'inspirera. Au fait, ça t'étonne que ma thèse fasse 12 parties et 35 sous-parties ? merci pour l'entraînement :)

Alexis, LE fiston. Merci pour les confs AK, les Deauvillades et autres kiffs. Bientôt ta thèse et encore d'autres bonnes nouvelles à venir bientôt !! Merci pour tous les moments partagés ensemble, puissent-ils être plus fréquents !

Ben et Benny, sacrée équipe...une immense joie de vous connaître et toujours un grand bonheur de vous voir

Koutso Raphaël En médecine, l'externat c'est pas toujours cool. Moi, j'ai adoré. Grâce à vous !

Aude Les sushis, les lundi, une belle histoire d'amitié. En espérant te voir plus

Berthy, Hélo, merci pour votre amitié sincère et votre humour décapant

Sylvain, merci pour ton amitié, beaucoup de souvenirs trop sympathiques à tes côtés, et j'espère plein encore à venir

Ammar, Mikha, Nath, Yo, à tous nos moments passés ensemble

Cédric, Sébastien, Hélène, mes amis les plus anciens, ainsi que **Laure, Camille, Elsa**

Mikhaël, et toute l'équipe Montréalaise, mille mercis pour votre accueil à Montréal. Vous m'avez fait passer une période inoubliable de ma vie, et m'avez donné l'envie de revenir vite !

Eve et Hugo, c'est à chaque fois un vrai bonheur de vous voir !

Lellouche, ou devrais-je dire Professeur, un grand honneur d'être ton ami.

A mes co-internes, **Annaëlle, Jérôme, Julien, Natalia, Simon**, merci pour le beau semestre que vous me faites passer à vos côtés !

A Kelly, mon amour.

Merci pour ton soutien indéfectible, ta présence, ta bonne humeur, ton intelligence et tes attentions qui te rendent unique et indispensable. Je t'aime.

Merci à ta famille et tes amis de m'avoir si bien accueilli.

TABLE DES MATIERES

| | |
|--|-------------|
| RESUME | p.2 |
| REMERCIEMENTS | p.10 |
| INTRODUCTION | p.16 |
| I- CONTEXTE | p.17 |
| 1) Hétérotopies nodulaires périventriculaires | p.17 |
| a- Epilepsie | p.17 |
| b- Epilepsie pharmaco-résistante | p.18 |
| c- Hétérotopies nodulaires périventriculaires | p.19 |
| <i>c-1 malformations corticales</i> | p.19 |
| <i>c-2 HNP</i> | p.21 |
| 2) Analyse du réseau basée sur l'IRM fonctionnelle de repos | p.23 |
| a- IRM fonctionnelle de repos | p.23 |
| <i>a-1 le signal BOLD</i> | p.23 |
| <i>a-2 IRM fonctionnelle de repos</i> | p.26 |
| b- Analyse du réseau | p.27 |
| <i>b-1 théorie des graphes</i> | p.27 |
| <i>b-2 réseaux binaires et pondérés</i> | p.28 |
| c- Analyse du réseau : les paramètres utilisés dans notre étude | p.29 |
| <i>c-1 paramètres de ségrégation</i> | p.29 |
| <i>c-2 paramètres d'intégration</i> | p.32 |
| <i>c-3 organisation petit-monde</i> | p.32 |
| <i>c-4 autres paramètres utilisés dans l'étude</i> | p.33 |
| d- Composantes connexes | p.34 |
| 3) Application des paramètres de réseau à l'organisation cérébrale | p.35 |
| II- OBJECTIFS | p.37 |
| III-METHODES | p.38 |
| 1) Sujets | p.38 |
| 2) Acquisition IRM et pré-traitement | p.39 |
| 3) Constitution des matrices de connectivité | p.41 |
| a- Matrices de connectivité cortico-corticale | p.41 |
| b- Obtention des séries temporelles des nodules hétérotopiques | p.41 |
| <i>b-1 marquage du nodule</i> | p.41 |
| <i>b-2 projection du masque du nodule sur l'espace d'IRMfr</i> | p.42 |
| c- Matrices de connectivité cortico-nodulaire | p.42 |
| 4) Distance géodésique au nodule | p.44 |
| 5) Comparaison de la connectivité entre groupes HNP et CON | p.44 |
| a- Tests statistiques | p.44 |
| b- Comparaison globale de la connectivité : méthode NBS | p.45 |
| c- Comparaison de la topologie du réseau : méthode BRAPH | p.47 |

| | |
|--|------|
| <i>c-1 comparaison à l'échelle globale</i> | p.47 |
| <i>c-2 comparaison à l'échelle nodale</i> | p.47 |
| d- Analyse de sous-groupes | p.48 |
| 6) Profil de connectivité des nodules hétérotopiques | p.48 |
| a- Connectivité cortico-nodulaire | p.48 |
| b- Similarité | p.48 |
| 7) Corrélacion entre altérations topologiques du réseau cérébral et distance (fonctionnelle et structurale) aux nodules hétérotopiques | p.49 |
| a- Distance fonctionnelle au nodule et troubles de connectivité | p.49 |
| b- Distance géodésique au nodule et troubles de connectivité | p.49 |
| IV-RESULTATS | p.51 |
| 1) Comparaison de la connectivité entre groupes HNP et CON | p.51 |
| a- Comparaison de la connectivité entre CON et HNP | p.51 |
| b- Comparaison des paramètres topologiques du réseau | p.54 |
| b-1 comparaison du réseau global | p.54 |
| b-2 comparaison à un niveau nodal | p.56 |
| c- Analyse de sous-groupes | p.57 |
| 2) Profil de connectivité des nodules hétérotopiques | p.60 |
| a- Etude de la connectivité cortico-nodulaire | p.60 |
| b- Similarité | p.60 |
| 3) Altérations topologiques du réseau cérébral et distance aux nodules | p.60 |
| a- Distance fonctionnelle au nodule et troubles de connectivité | p.60 |
| b- Distance géodésique au nodule et troubles de connectivité | p.61 |
| V- DISCUSSION | p.62 |
| 1) Altérations diffuses de la topologie et de la connectivité liées aux HNP | p.62 |
| a- Atteinte diffuse du réseau cérébral | p.62 |
| b- Altération du réseau petit-monde | p.63 |
| c- Altération de l'organisation cérébrale liée à l'âge dans les HNP | p.65 |
| 2) Altérations focales de la topologie et de la connectivité liées aux HNP | p.66 |
| a- Altération de la connectivité au niveau régional : identification des noeuds pathologiques | p.66 |
| b- Altération de la connectivité au niveau régional : étude des réseaux affectés | p.66 |
| c- Corrélacion des anomalies de connectivité avec la distance au nodule | p.68 |
| 3) Connectivité fonctionnelle du nodule et similarité | p.69 |
| a- Connectivité fonctionnelle cortico-nodulaire et distance au nodule | p.69 |
| b- Similarité et distance au nodule | p.70 |
| 4) Limites de l'étude | p.71 |
| 5) Synthèse des résultats | p.72 |
| CONCLUSION | p.74 |
| ANNEXE / TABLE 5 | p.75 |
| BIBLIOGRAPHIE | p.76 |

INTRODUCTION

Ma thèse porte sur une malformation cérébrale spécifique responsable d'épilepsie pharmaco-résistante, les Hétérotopies Nodulaires Périventriculaires (HNP). Pour des raisons que j'expliquerai plus loin dans ce travail, j'ai choisi d'étudier cette pathologie par le biais de l'analyse des réseaux de connectivité en IRM fonctionnelle.

Certaines des techniques que j'ai utilisées étant relativement nouvelles et non évidentes à comprendre, je prendrai soin de les présenter avant d'aborder mes objectifs détaillés et méthodes.

J'ai donc divisé mon travail en quatre grandes parties.

Au cours de la première (Introduction), je clarifierai la problématique de l'épilepsie pharmaco-résistante ainsi que l'intérêt d'une meilleure compréhension d'une maladie telle que les HNP. J'y expliquerai également les principes de la connectivité fonctionnelle ainsi que de la théorie des réseaux, que j'ai utilisées dans mon étude afin d'analyser les HNP. Je préciserai enfin le rationnel de l'étude, dont je détaillerai les objectifs.

Dans la deuxième partie (Méthodes), je m'intéresserai aux méthodes déployées pour atteindre ces objectifs, en détaillant la sélection des patients, les méthodes d'acquisition des images, les étapes de pré et post-traitement requises dans mon étude, ainsi que les tests statistiques que j'ai été amené à effectuer.

Je présenterai mes résultats au cours de la troisième partie (Résultats), tandis que la quatrième et dernière partie (Discussion) sera consacrée à une mise en perspective de ma thèse en regard de la littérature déjà existante, à ses potentielles limites et aux éventuels débouchés auxquels elle pourrait aboutir.

I — CONTEXTE

L'objectif de cette partie est de comprendre les raisons pour lesquelles nous avons décidé d'étudier cette pathologie, ainsi que chaque outil que nous avons utilisé pour y arriver.

1) Hétérotopies Nodulaires Périventriculaires (HNP)

a- Epilepsie

L'épilepsie est une maladie neurologique chronique définie par la survenue d'une crise épileptique associée à la persistance d'un facteur de risque de récurrence et caractérisée par la répétition d'au moins deux crises spontanées (1). Une crise épileptique est la manifestation clinique d'une hyperactivité synchrone paroxystique d'un groupe de neurones corticaux.

Plus de soixante millions de personnes souffrent actuellement d'épilepsie à travers le monde (2) dont environ six cent mille en France (0,9% de la population française) (3). Dans 75% des cas, l'épilepsie survient avant l'âge de 18 ans. Responsable de troubles cognitifs, d'une altération de la qualité de vie, de difficultés d'insertion sociale et professionnelle et d'une diminution de l'espérance de vie, l'épilepsie représente un enjeu de santé publique.

Les symptômes cliniques sont variables, correspondant à de brefs épisodes de mouvements involontaires, plus ou moins associés à une perte de conscience. Les crises focales impliquent une partie du corps, tandis que les crises généralisées s'étendent à l'ensemble du corps car la décharge neuronale est dans ce cas propagée dès le départ aux deux hémisphères cérébraux. Pouvant aller de très courtes pertes d'attention à des convulsions prolongées, le type et l'intensité des symptômes dépendent de la localisation des foyers et du trajet de propagation des crises.

L'épilepsie peut être idiopathique (elle est dans ce cas volontiers généralisée), ou due à une lésion acquise (épilepsie souvent focale), avec ou sans prédisposition familiale.

L'électroencéphalogramme (EEG) est un test utile, qui permet d'évaluer l'activité cérébrale électrique, de confirmer le diagnostic d'épilepsie et parfois d'orienter vers les régions cérébrales à l'origine du signal électrique anormal, permettant de distinguer différents types de crises.

L'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) est utile pour trouver de manière non invasive les étiologies potentielles d'une épilepsie. Les principaux objectifs de la neuroimagerie dans l'épilepsie sont d'orienter et surveiller la thérapeutique, d'identifier des biomarqueurs de la maladie et les candidats potentiels à la chirurgie, ainsi que de prédire les résultats chirurgicaux (4).

b- Epilepsie pharmaco-résistante

Environ un tiers des patients épileptiques ne répondent pas au traitement médical (5). La définition usitée de l'épilepsie pharmaco-résistante est la persistance de crises de nature épileptique certaine, suffisamment fréquentes ou invalidantes, chez un patient compliant suivant depuis au moins deux ans un traitement antiépileptique bien conduit à doses maximales tolérées (6,7).

L'épilepsie non contrôlée peut avoir des effets nocifs sur le cerveau, à l'origine de déficiences intellectuelles (8), de retards de développement, d'autres comorbidités telles que la dépression, et augmente le risque de blessures et de mort subite (9).

De plus, elle est associée à une diminution de la qualité de vie en raison des effets secondaires des médicaments, des comorbidités associées et de la dépendance parfois induite (10).

Les dernières avancées en imagerie ont souligné l'importance des malformations corticales dans l'épileptogénèse. Elles seraient responsables de 25 à 40 % des épilepsies pharmaco-résistantes, et leur incidence demeure sous-estimée (11,12).

Parmi elles, les hétérotopies nodulaires périventriculaires de substance grise (HNP) en sont un des modèles les plus fréquents. Facilement identifiables sur les séquences morphologiques d'IRM, elles sont considérées comme un substrat idéal pour l'étude des processus épileptogènes (13)(14–16).

c- Hétérotopies Nodulaires Périventriculaires (HNP)

c-1 Malformations corticales

Le développement cérébral normal inclut trois étapes principales.

La neurulation primaire, tout d'abord, survient entre les troisième et quatrième semaines d'embryogenèse. Elle consiste en la transformation de l'ectoderme en tube neural primitif, première étape de la formation du tissu nerveux à partir de l'ectoblaste.

La deuxième étape est la formation et la segmentation de ce tube neural en différentes vésicules : le prosencéphale — à l'origine des télencéphale et diencéphale ; le mésencéphale — à l'origine des pédoncules cérébraux et des tubercules quadrijumeaux ; le rhombencéphale — base du cervelet, d'une partie du pont et du myélocéphale ; et la corde spinale.

La troisième étape, qui nous intéresse tout particulièrement dans notre sujet, est la corticogenèse.

Cette corticogenèse, littéralement "formation du cortex", survenant à partir de la septième semaine d'aménorrhée, peut également être décomposée en trois étapes majeures, non compartimentées dans le temps (17) (*figure 1*).

- L'une d'elles est la prolifération et la différenciation des neurones et de la glie dans les régions périventriculaires.
- Après différenciation, les neurones migrent, préférentiellement le long des extensions radiaires des cellules gliales vers la périphérie.
- Enfin, l'organisation corticale secondaire consiste en une longue période de différenciation et de formation synaptique, conduisant à une organisation du cortex en six couches. Les neurones (une fois différenciés et après avoir correctement migré) se regroupent en unités fonctionnelles, prenant la forme de colonnes perpendiculaires au cortex, chacune d'entre elles ayant une fonction définie. L'épaisseur corticale est d'environ 1 – 4,5 mm.

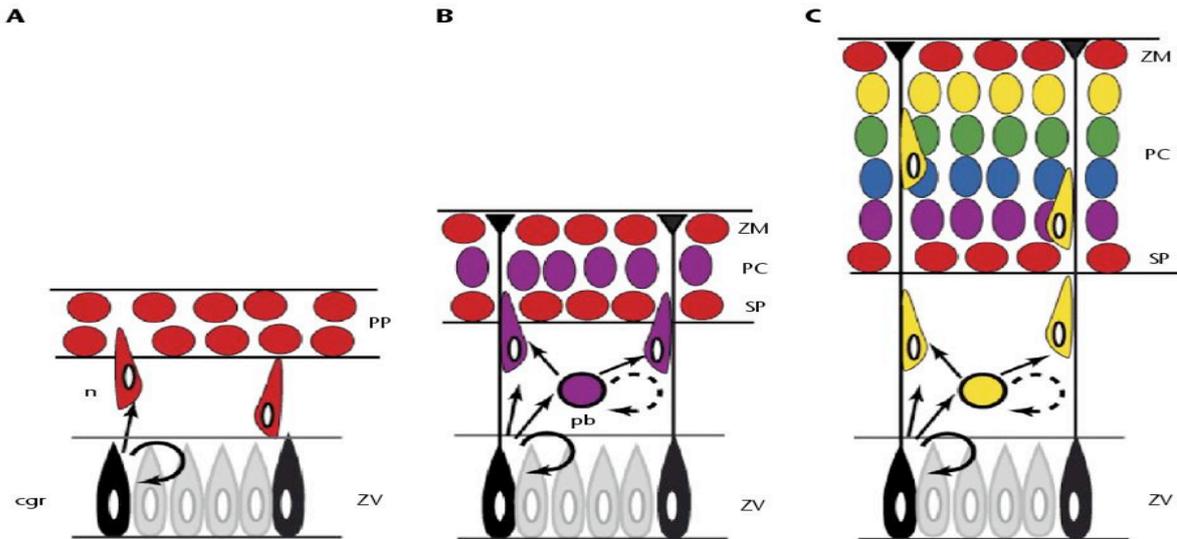


Figure 1 : Schéma de la corticogénèse

A) Les cellules de la glie radiaire (cgr) de la zone ventriculaire corticale (ZV) produisent les premiers neuroblastes (n) qui forment la préplaque (PP)

B) Les neurones de la plaque corticale (PC) sont générés dans un second temps. Les neuroblastes des couches corticales migrent sur le support de la glie radiaire pour se positionner au milieu de la préplaque, qui est scindée en deux régions : la zone marginale en surface (ZM) et la sous-plaque (SP)

C) Les neurones des couches corticales sont générés successivement, des couches profondes aux couches superficielles. Au lieu de produire un neuroblaste, les cgr peuvent générer un progéniteur basal (pb) capable de se diviser en au moins deux neuroblastes.

Narboux-Nême, Gaspar, Développement du cortex cérébral : apports récents des études chez la souris et les primates ; Epilepsies, 2008

Une perturbation survenant au cours de n'importe quelle étape de la corticogénèse aboutit à des malformations corticales, classées par Barkovich et al (20) en fonction de l'étape défectueuse.

Parmi elles, les hétérotopies nodulaires périventriculaires (HNP), l'une des malformations cérébrales épileptogènes les plus fréquentes (14,18–20), correspond à un défaut de migration neuronale des ventricules jusqu'au cortex externe. Elle résulte en une accumulation, le long des parois des ventricules latéraux, de nodules ectopiques de substance grise, correspondant à de petits foyers épileptogènes. Les atteintes peuvent être unilatérales focales ou bilatérales diffuses, avec dans ce cas un chapelet de nodules de substance grise ectopiques bordant les ventricules latéraux.

c-2 HNP

Les HNP sont facilement identifiables sur les séquences morphologiques d'IRM avec des nodules ectopiques de même signal que la substance grise sur l'ensemble des séquences IRM (*figure 2*). Sur la base de leur présentation IRM, les HNP ont été classées selon différentes méthodes pour associer les différents sous-types d'HNP à des étiologies spécifiques (18).

Le sous-type d'HNP le plus fréquent correspond à des nodules symétriques bilatéraux, essentiellement dus à une mutation du gène Filamine 1 (FLNA), localisé sur Xq28, affectant principalement les femmes, les hommes présentant généralement une létalité précoce (21).

La deuxième mutation la plus décrite est ARFGEF2, de transmission autosomique récessive, affectant les deux sexes sous la forme de nodules focaux bilatéraux. De nouvelles mutations associées aux HNP continuent d'être régulièrement découvertes (22,23).

Cependant, aucune mutation n'est retrouvée dans la vaste majorité des cas sporadiques ; certains facteurs extrinsèques potentiellement imputables ont été suggérés, tels que l'antécédent d'irradiation cérébrale, les infections ou traumatismes (24).

Plus de 80% des patients HNP développent au cours de leur vie des crises d'épilepsie, très fréquemment pharmaco-résistantes (11,20), majoritairement focales, se développant en moyenne durant la deuxième décennie de vie — un peu plus précocement pour les patients mutés ARFGEF2, dont les atypies de présentation incluent également volontiers des retards mentaux et une microcéphalie. En-dehors des crises épileptiques et des exceptionnels retards de développement (quasi inexistantes en-dehors des patients mutés ARFGEF2, contrairement aux autres malformations corticales), les patients HNP peuvent également présenter d'autres malformations du système nerveux central (SNC) à type de malformations cortico-cérébelleuses et d'anomalies du corps calleux. Des tests neuropsychologiques ont permis d'identifier également une atteinte de la fluence de lecture et de la rapidité de traitement d'information chez 80% de la population HNP environ (25).

Enfin, chez les patients HNP mutés FLNA, les malformations cardiaques représentent les malformations non neurologiques les plus fréquentes (11,18,26).

La corrélation entre sévérité de la maladie et volume des nodules hétérotopiques est discutée (27,28).

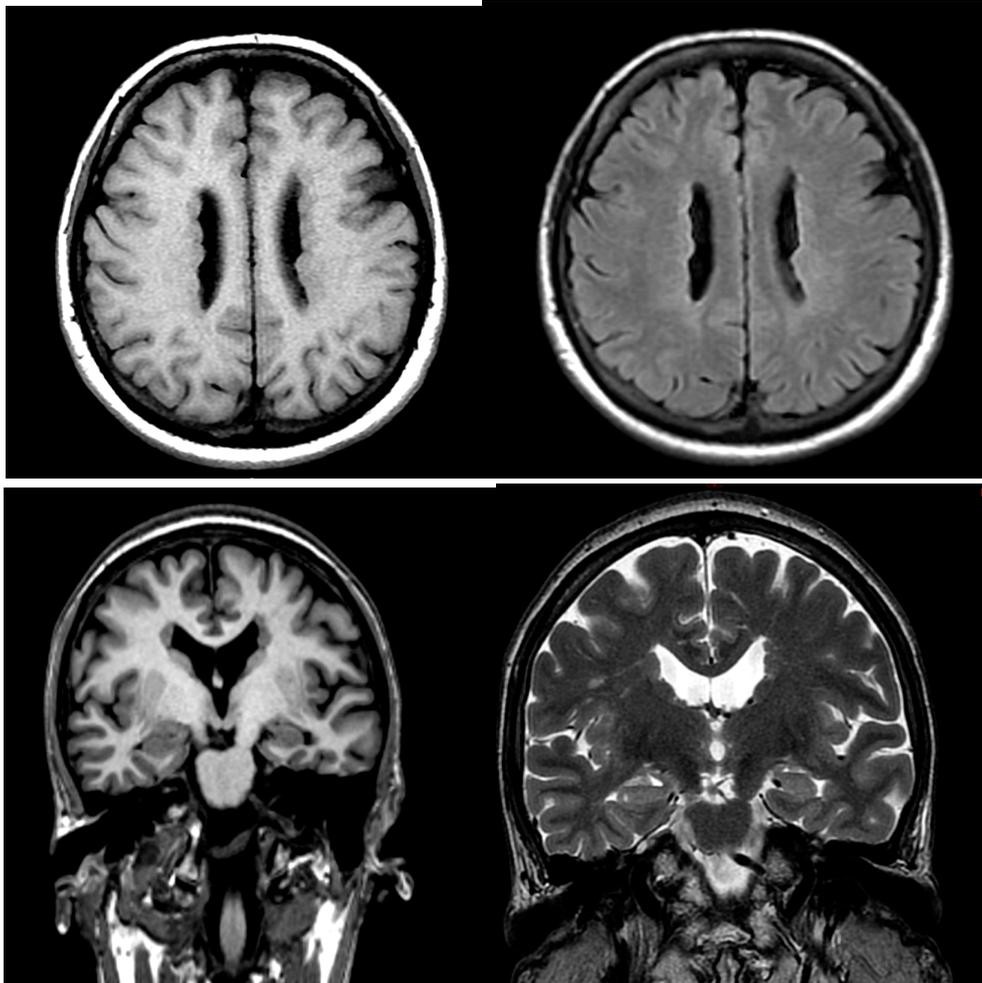


Figure 2 : Hétérotopies nodulaires péri-ventriculaires

De gauche à droite et de haut en bas : Séquences IRM axiale T1, axiale FLAIR, coronale T1 et coronale T2 retrouvant des nodules péri-ventriculaires en isosignal par rapport au cortex, correspondant à des HNP diffuses

Le traitement par résection chirurgicale des nodules hétérotopiques donne des résultats médiocres, avec poursuite des crises et impact fonctionnel (13). Suite à la suggestion de liens fonctionnels entre nodules hétérotopiques et cortex adjacent, certaines équipes ont tenté des résections simultanées des nodules et du cortex (29) mais ces traitements ont de lourdes conséquences fonctionnelles chez ces patients souvent déjà adultes, dont la plasticité cérébrale est limitée. Bien que les symptômes

puissent faire évoquer une épilepsie du lobe temporal, les lobectomies temporales sont également décevantes (14). En cas d'identification précise du foyer épileptogène par une analyse électroclinique et IRM concordante, la résection ciblée permet quant à elle d'obtenir de bons résultats chirurgicaux (30–32), mais ces cas demeurent rares et la majorité des patients reste traitée au long cours par des traitements médicaux anti-épileptiques.

Une meilleure compréhension des processus épileptogènes dans les HNP, ainsi que du rôle des nodules hétérotopiques dans la fonction cérébrale normale et dans l'altération de celle-ci, permettrait à terme une meilleure adaptation de la stratégie thérapeutique chez ces patients, et participerait plus généralement à une meilleure compréhension de la maladie épileptique.

2) Analyse du réseau basée sur l'IRM fonctionnelle de repos

Afin d'analyser le réseau cérébral chez les patients porteurs de HNP, nous avons utilisé des données de connectivité fonctionnelle obtenues par IRM fonctionnelle de repos, dont nous rappelons ci-dessous les principes fondamentaux.

a- IRM fonctionnelle de repos

a-1 Le signal BOLD

L'expansion des méthodes d'imagerie non invasive a permis l'étude de la connectivité cérébrale *in vivo*. La notion de connectivité inclut les réseaux cérébraux structurels, identifiés à l'aide notamment de l'IRM de diffusion, et les réseaux fonctionnels, fonctions statistiques de séries temporelles neurophysiologiques modélisées par des techniques telles que l'IRM fonctionnelle.

L'IRM fonctionnelle (IRMf) d'activation est un outil efficace et non invasif permettant d'identifier les régions cérébrales activées en réponse à un stimulus ou secondaires à une tâche, à travers la mesure d'un signal dépendant du niveau d'oxygène dans le sang, le signal BOLD (Blood Oxygen Level Dependent), qui varie selon l'activation (33).

Pour mieux comprendre le signal analysé, il faut imaginer qu'une région cérébrale qui s'active présente une réponse métabolique et hémodynamique stéréotypée, correspondant à une cascade précise de trois types de réactions consécutives dans le temps :

1) augmentation rapide de la consommation d'oxygène au sein de la région activée, à l'origine d'une diminution de la part d'hémoglobine oxygénée et d'une augmentation de la concentration relative de désoxyhémoglobine (désoxyHb)

2) augmentation de l'apport en oxygène faisant suite à l'augmentation des besoins, via une augmentation du flux sanguin cérébral qui surpasse rapidement la consommation en oxygène, à l'origine d'une augmentation de la concentration d'oxyhémoglobine et d'une réduction de celle de désoxyHb ; on parle d' "hyperoxygénation" (34).

3) vasodilatation veineuse à l'origine d'une augmentation du volume sanguin cérébral, et d'une petite augmentation de la concentration de désoxyHb.

Ces trois phénomènes sont donc associés à une modification de la concentration de désoxyhémoglobine. Cette dernière contient des électrons non appariés présentant la propriété de s'aimanter dans le sens du champ magnétisant dans lequel ils sont placés : elle est dite paramagnétique (comme les agents de contraste exogènes type chélates de gadolinium, par exemple). Une augmentation de sa concentration a donc comme conséquence un gradient de champ magnétique local entre le vaisseau rempli d'hématies chargées de désoxyHb et le milieu interstitiel avoisinant diamagnétique (très faiblement aimanté dans le sens opposé au champ). Cette différence de susceptibilité magnétique est à l'origine d'un déphasage des spins des protons du milieu interstitiel, dont témoignent un raccourcissement du temps de relaxation T2* ainsi qu'une diminution du signal sur les séquences d'IRM fonctionnelle pondérées en écho de gradient T2.

Ainsi, le signal BOLD au sein d'une zone cérébrale donnée varie au décours de l'activation de celle-ci selon une réaction connue, cloisonnée en trois étapes attendues et bien définies, telles que schématisées sur la figure ci-dessous (**figure 3**).

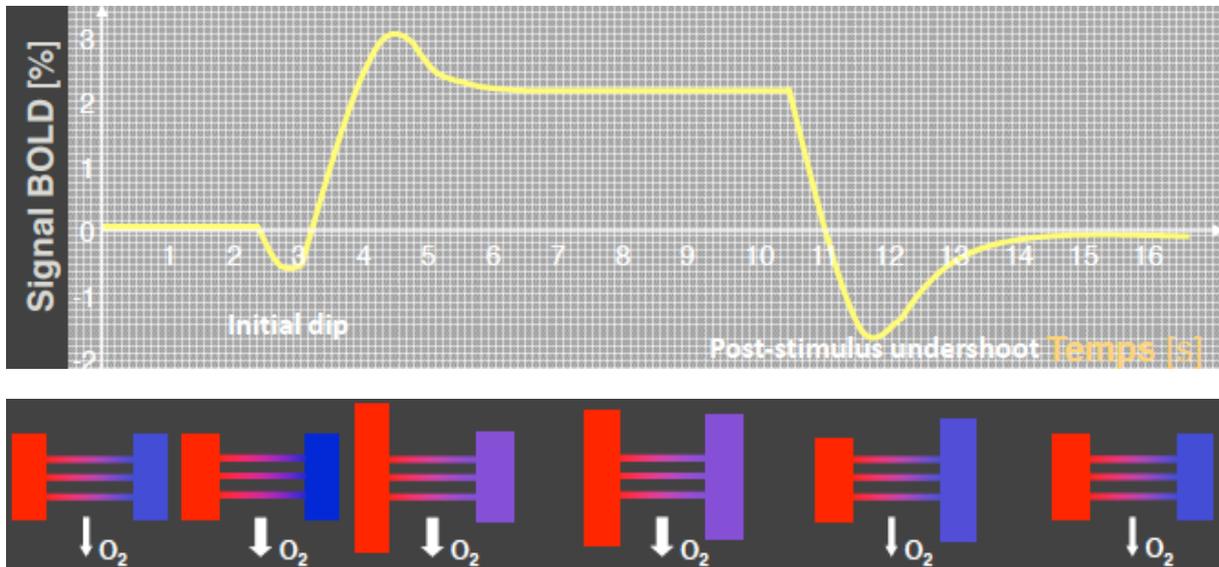


Figure 3 : Fonction de réponse hémodynamique

Variation stéréotypée du signal BOLD en fonction du temps dans un voxel donné au décours de son activation (activation à $t=0$) En bas : correspondance avec les différents états hémodynamiques (les vaisseaux rouges représentant les artères oxygénées, plus ou moins dilatées, tandis que les vaisseaux bleus correspondent aux veines après extraction de l'oxygène, dont l'intensité est représentée par la largeur des flèches)

IRM fonctionnelle cérébrale BOLD, A.Krainik, J.Warnking, Société Française de Radiologie

L'IRMf présente une résolution temporelle assez limitée sur les séquences conventionnelles en écho de gradient, nettement améliorée grâce à des acquisitions en imagerie échoplanaire (EPI), voire avec accélération multibande, moyennant une résolution spatiale plus faible. En moyenne, la résolution temporelle est inférieure à 2 secondes, compatible avec l'ordre de grandeur de la réponse hémodynamique (**figure 3**) (35), et la résolution spatiale est d'environ 3 à 5 mm.

L'utilisation de l'IRM fonctionnelle d'activation s'est généralisée ces dernières années en pratique courante, notamment dans le cadre de bilans pré-opératoires, avant résection de tumeurs cérébrales ou de foyers responsables d'épilepsie pharmaco-résistante.

Son but est alors de cartographier l'activation cérébrale de zones éloquentes, à l'origine du langage, de la mémoire (36–38) ou des fonctions sensitivo-motrices (39–42), afin de limiter au maximum les déficits post-opératoires.

a-2 IRM fonctionnelle de repos

L'IRM fonctionnelle de repos (IRMfr) permet quant à elle l'analyse du signal BOLD au repos, c'est-à-dire en l'absence de tâche ou de stimulus.

Elle repose sur le fait qu'au "repos", le cerveau continue à s'activer, et donc que chaque région cérébrale présente des modulations spontanées du signal BOLD. La première synchronisation des cortex moteurs droit et gauche chez un patient totalement immobile a été observée pour la première fois de manière fortuite en 1992 par Biswal, à Newark.

Ses principaux avantages en comparaison avec l'IRM fonctionnelle d'activation sont essentiellement les consignes minimalistes chez des patients présentant parfois une capacité limitée à accomplir certaines tâches, la possibilité d'examiner plusieurs zones corticales en une session, et la possibilité d'agréger les données au sein de différents sites (34,43,44).

Elle permet de recueillir les fluctuations spontanées à basse fréquence du signal BOLD dans des conditions de repos, puis de corrélérer ce signal au sein de différentes zones du cerveau spatialement distinctes, afin de repérer les régions cérébrales s'activant de manière synchrone (45). On se dispense des fluctuations à haute fréquence, car on les considère essentiellement dues au bruit ou aux mouvements cardio-respiratoires.

L'IRM fonctionnelle de repos analyse donc la **connectivité fonctionnelle**, qui correspond précisément à cette corrélation temporelle des oscillations entre différentes régions cérébrales spatialement distinctes, et individualise les réseaux formés par ces régions fonctionnellement connectées, appelés **réseaux fonctionnels de repos** (RSN) (46,47).

Les RSN sont fortement reproductibles à travers les individus (44,48,49) et très corrélés aux systèmes cérébraux impliqués dans des tâches spécifiques (50–52). Il est intéressant de noter que ces réseaux au repos évoluent en fonction des besoins du moment, et ce tout au long de la vie : apprentissage de nouvelles connaissances, adaptation du comportement face à l’environnement...

Différentes méthodes existent pour l’analyse des données de repos, incluant par exemple :

- la méthode par région d’intérêt (“seed based method”) : identification, à l’aide de l’IRM fonctionnelle d’activation, d’une région fonctionnelle centrale, puis recherche au repos de voxels corrélés à cette région d’intérêt déterminée a priori
- l’analyse des composants indépendants : séparation d’un signal multivarié en différents sous-composants indépendants
- la théorie des graphes, qui considère les RSN comme une collection de noeuds connectés par des liens, formant un réseau pouvant être étudié comme un graphe mathématique quelconque.

Comme dans de récentes études sur l’épilepsie (53–57), nous avons choisi d’utiliser cette méthode des graphes, également connue sous le nom d’analyse de réseau. Elle permet entre autres d’étudier la connectivité fonctionnelle de manière aussi bien diffuse que régionale ; et d’analyser les altérations qualitativement et quantitativement.

J’explique cette méthode dans les deux prochains paragraphes.

b- Analyse du réseau

b-1 Théorie des graphes

L’analyse du réseau cérébral est dérivée d’un modèle mathématique, la théorie des graphes, où un graphe (ie réseau) correspond à un ensemble de **noeuds** et de **liens** entre les paires de noeuds (les liens sont également appelés “arêtes” ou “connexions”) (58,59).

La théorie des graphes est la plus ancienne et formalisée des méthodes d'analyse de réseaux, utilisée dans des domaines aussi variés que la physique (étude du mouvement d'un fluide dans un réseau hydraulique), la biologie (propagation d'une épidémie), la sociologie (étude des réseaux sociaux sur internet)...

Appliquée au cerveau humain, elle repose sur l'assimilation du cerveau à un réseau constitué d'une centaine de régions de substance grise distinctes et de milliers de chemins de substance blanche permettant de les connecter (58).

Dans l'analyse de réseau cérébral, les noeuds représentent généralement différentes régions cérébrales (et plus particulièrement de substance grise), tandis que les liens représentent leur connexion anatomique, fonctionnelle ou efficace (60). L'ensemble formé par les noeuds cérébraux et les connexions les reliant est nommé **connectome**.

Dans notre étude, c'est la connexion fonctionnelle que nous avons analysée, à partir des données d'IRM fonctionnelle de repos..

L'analyse du cerveau en tant que réseau repose donc sur l'idée que la fonction cérébrale émanerait d'une organisation particulière du cerveau, doté de propriétés topologiques particulières (61–64).

b-2 Réseaux binaires et pondérés

Dans les réseaux binaires, qui sont les cas les plus simples, "1" témoigne de la présence d'un lien entre deux noeuds, tandis que "0" en indique l'absence, et ceci indépendamment de la force de ces liens. Ces derniers peuvent être représentés par des matrices de dimension n fois n , n étant le nombre de noeuds contenus dans le réseau étudié.

Dans le cas de graphes pondérés, les liens sont représentés par des valeurs comprises entre 0 et 1, valeurs témoignant de la force de ceux-ci.

Dans cette analyse théorique du réseau, nous sommes capables de quantifier différents paramètres pour examiner la topologie et l'efficacité d'un réseau, en reflétant la manière dont les noeuds et liens y sont intégrés.

Les paramètres utilisés pour notre étude sont détaillés ci-dessous.

c- Analyse du réseau : les paramètres utilisés dans notre étude

L'analyse de réseau repose sur deux principes fondamentaux de l'organisation corticale : la ségrégation et l'intégration. Pour introduire simplement ces deux notions, nous pouvons considérer la ségrégation d'un réseau comme sa capacité à avoir des centres efficaces et denses, et son intégration comme l'efficacité des interactions entre ces centres dans l'accomplissement d'une tâche.

c-1 Mesures de la ségrégation fonctionnelle :

Dans le cerveau, la ségrégation fonctionnelle est définie par la capacité pour un processus spécialisé de se dérouler au sein de groupes de régions cérébrales densément interconnectés, appelés "modules". Les mesures de ségrégation quantifient la présence de tels modules au sein du réseau (59).

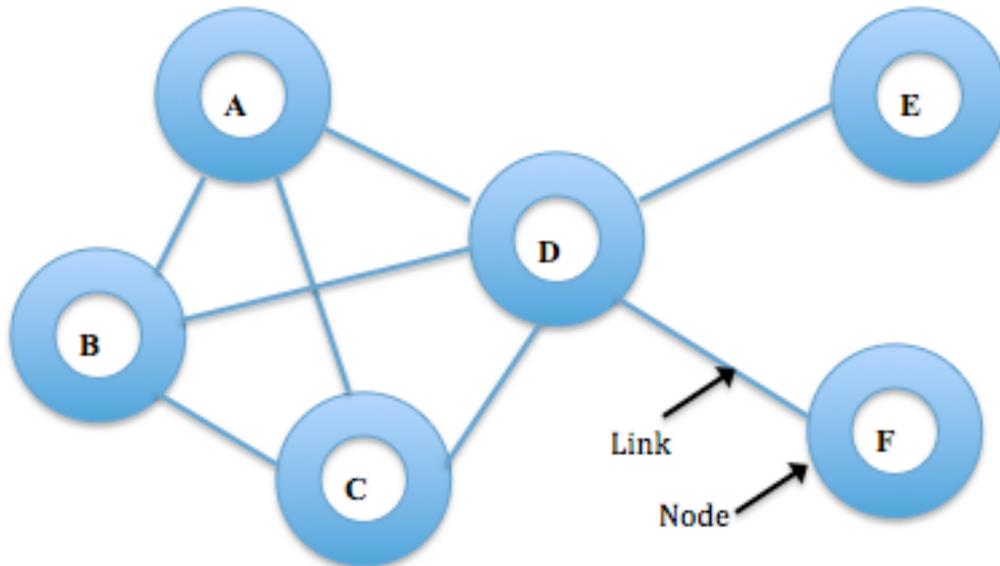
- Le coefficient de clustering

$$\text{Clustering coefficient d'un noeud } k = \frac{\text{Nombre de paires de voisins de } k \text{ interconnectées}}{\text{Nombre total de paires de voisins de } k}$$

On entend par "voisin d'un noeud" tout noeud directement connecté à ce dernier.

Localement, le **coefficient de clustering** (CC) est donc défini comme la fraction de triangles autour d'un noeud individuel, c'est-à-dire la fraction de voisins d'un noeud également voisins les uns des autres (65). Le CC est la proportion de connexions effectives entre les plus proches voisins d'un noeud divisée par le nombre total de connexions possibles. Pour le redire d'une autre manière, il consiste en la fraction de voisins d'un noeud interconnectés.

Par exemple, considérons un réseau à six noeuds.



Concentrons nous d'abord sur le noeud en haut à gauche (A). Ce noeud est connecté à trois voisins (B, C et D), c'est-à-dire trois paires de voisins B-C, B-D et C-D. Ces trois noeuds sont tous également connectés entre eux, formant trois triangles incluant notre noeud d'intérêt : ABC, ABD et ACD, sur un total de trois triangles possibles ; ainsi, le coefficient de ce noeud est de $3/3=1$.

Si nous considérons à présent le noeud central (D), qui est connecté à cinq voisins (A, B, C, E et F, formant 10 paires de noeuds), seules trois paires de noeuds sont interconnectées (AB-AC-BC) sur un total de 10 paires de noeuds. Ainsi, son coefficient est égal à $3/10 = 0,3$.

Ce coefficient peut être interprété comme une mesure de la résilience à l'erreur. En effet, si un noeud est supprimé (de manière aléatoire ou dans les suites d'une maladie neurologique), ses voisins restent connectés. Dans notre exemple, il est trivial de comprendre que la suppression du noeud D sera plus invalidante que celle du noeud A. Un réseau au sein duquel chaque noeud est directement relié à l'ensemble des autres noeuds serait très peu affecté par la suppression de l'un de ses noeuds.

Des coefficients élevés (ie une ségrégation importante) sont liés à des réseaux complexes (plus efficaces), tandis que des coefficients bas sont liés à des réseaux aléatoires.

Le **coefficient de clustering moyen d'un réseau** témoigne de la distribution dans l'espace des sous-réseaux, et est mathématiquement défini par

$$\frac{1}{n} \sum C_i = \frac{1}{n} \sum \frac{2t_i}{k_i(k_i-1)}$$

C_i est le coefficient de clustering du noeud i

n le nombre total de noeuds dans un réseau

t_i le nombre de triangles autour du noeud i

k_i le degré du noeud i : $k_i = \sum_{j=1}^n a_{ij}$

a_{ij} étant l'état de connexion entre les noeuds $i, j \in \mathbb{N}$

(réseau binaire : $a_{ij} = 1$ si le lien (i, j) existe, $a = 0$ sinon ;
réseau pondéré : a compris entre 0 et 1)

- L'efficacité locale :

L'efficacité globale d'un graphe G est définie par $E_{global}(G) = \frac{1}{n(n-1)} \sum_{i,j \in G, i \neq j} \frac{1}{d(i,j)}$

où n le nombre de nœuds de G , et $d(i, j)$ le plus court chemin dans G entre les nœud i et j .

On peut alors définir **l'efficacité locale d'un graphe** comme la moyenne des efficacités globales de chacun des voisinages de ses nœuds : $E_{local}(G) = \frac{1}{n} \sum_{i \in G} E_{global}(G_i)$

où G_i est le voisinage du nœud i .

L'efficacité du voisinage d'un noeud permet d'évaluer la redondance des connections à travers ce noeud, c'est-à-dire de vérifier que ses voisins peuvent se passer de lui pour transmettre correctement une information. En la moyennant sur l'ensemble du graphe, cela donne une mesure de la résistance du réseau global à des défaillances locales.

Autrement dit, ce paramètre témoigne de l'efficacité de la communication entre les voisins directs du noeud i en cas de suppression de ce dernier (66,67).

c-2 Mesures de l'intégration fonctionnelle

Dans le cerveau, l'intégration fonctionnelle fait référence aux interactions entre différentes régions cérébrales dans le but d'accomplir une tâche.

- La longueur du chemin représente le nombre minimal de liens nécessaires pour rejoindre deux noeuds.

La longueur du chemin d'un noeud est la moyenne de toutes les longueurs de chemin impliquant ce noeud.

La longueur de chemin moyenne d'un réseau correspond à la moyenne de toutes les longueurs de chemin du réseau, et peut être comprise comme une mesure de la bonne intégration du graphe.

Elle est inversement proportionnelle à l'efficacité d'un graphe (pour garder le même réseau que j'ai utilisé pour l'exemple page 30, nous pouvons voir que deux noeuds différents peuvent être rejoints en un maximum de deux liens ; on comprend aisément que plus grand est ce nombre, moins efficace est le réseau). La distance entre deux noeuds déconnectés vaut, par définition, $+\infty$.

Mathématiquement, la longueur de chemin caractéristique d'un réseau est définie par

$$PL = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n L_i = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \left(\frac{\sum_{j=1}^n d_{ij}}{n-1} \right)$$

Où L_i est la distance moyenne entre le noeud i et tous les autres noeuds

d_{ij} est la longueur du chemin entre les noeuds i et j

c-3 Réseau petit-monde

Défini comme le rapport entre le coefficient de clustering et la longueur du chemin, divisé par le même rapport mesuré au sein d'un réseau aléatoire de même architecture (même nombre de noeuds, de liens et de degré). Le réseau **petit-monde** reflète la capacité d'un cerveau par exemple à soutenir un traitement d'information à la fois modulé (clustering élevé) et distribué (petite longueur de chemin). Il se

distingue des autres organisations possibles des graphes, régulières et aléatoires (**figure 4**). Sommairement, dans les graphes réguliers, tous les sommets ont le même nombre de voisins ; tandis qu'un graphe aléatoire est caractérisé par un processus aléatoire de connexions, chaque paire de noeuds étant alors connectée avec une probabilité p , distribuée dans le plus simple des cas par une loi de Poisson. Le modèle petit-monde est quant à lui un modèle globalement régulier mais avec certains liens aléatoires, permettant des "raccourcis" et une optimisation de la transmission d'information.

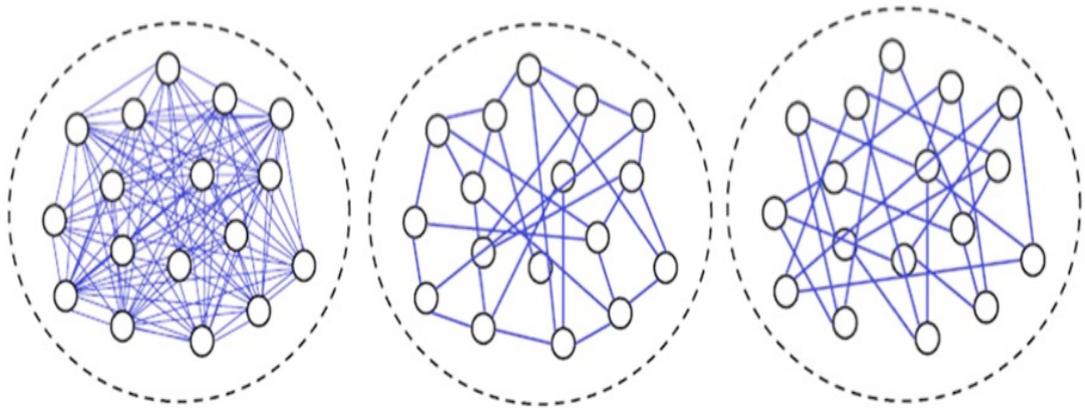


Figure 4 : Représentations schématiques de différents réseaux à 17 noeuds

De gauche à droite : graphe régulier (cas particulier d'un graphe totalement connecté, à 16 degrés), graphe aléatoire et graphe petit-monde.

c-4 Autres paramètres utilisés dans l'étude

Je ne peux détailler ici l'ensemble des indicateurs de réseau existant, mais je vais très brièvement décrire d'autres paramètres calculés dans notre étude, qui recourent parfois les paramètres sus-décrits :

- **degré** : le degré d'un noeud correspond au nombre de liens impliquant ce noeud, tandis que le degré moyen d'un graphe correspond au nombre de liens total rapporté au nombre de noeuds inclus dans ce réseau
- **robustesse** : indicateur de la présence de zones à forte concentration de liens
- **centralité de proximité** : mesure la centralité d'un noeud i au sein du réseau, calculée comme la somme des plus petites longueurs de chemin entre i et l'ensemble

des autres noeuds du réseau. Plus un noeud est proche de tous les autres, plus sa centralité est élevée (on dit qu'il est central).

- **excentricité** : distance **maximale** entre un noeud et l'ensemble des autres sommets (au niveau nodal, une excentricité élevée témoigne d'une moindre centralité du noeud d'intérêt ; tandis qu'au niveau global, une élévation de ce paramètre reflète une moindre connectivité globale).

d- Notion de composantes connexes

Soient S l'ensemble des sommets (ie noeuds) et A l'ensemble des arêtes (ie liens) d'un graphe (ie réseau) G .

Dans la théorie des graphes, une composante connexe C d'un graphe $G = (S, A)$ est un sous-ensemble maximal de sommets tels que deux quelconques d'entre eux soient reliés par une chaîne : si x appartient à C , alors pour tout y de C , il existe une chaîne reliant x à y et pour tout z de S sans C , il n'existe pas de chaîne reliant x à z .

Pour reprendre l'exemple du réseau page 30, ABCDEF forme une composante connexe.

Si dans notre réseau cérébral, il existe également quatre autres noeuds G, H, I et J interconnectés, sans aucune connexion avec ABCDEF, alors on peut dire que le réseau cérébral présente deux composantes connexes.

J'introduis cette notion, car elle s'avère très intéressante dans le cadre de l'analyse du réseau cérébral, permettant d'analyser les altérations de connectivité à une échelle de réseaux fonctionnels pertinents (et non pas seulement à l'échelle d'un noeud isolé ou au contraire de l'ensemble du réseau). J'expliquerai plus précisément au sein du paragraphe "Méthodes" quels sont les outils d'analyse du réseau que nous avons utilisés.

3) Application des paramètres de réseau à l'organisation cérébrale

L'application de la théorie des graphes sur l'étude du cerveau a mis en évidence des propriétés particulières du connectome : les réseaux cérébraux sont organisés selon les principes de ségrégation et d'intégration détaillés dans les deux parties précédentes.

Les propriétés de ségrégation du cerveau font référence au fait que les réseaux sont distribués dans l'espace, ce qui signifie qu'il existe des chemins neuronaux courts entre les noeuds d'un même sous-réseau, garantissant son efficacité. Le rôle fonctionnel d'un noeud est influencé par ses connexions, et les noeuds ayant des fonctions similaires sont regroupés au sein d'un même sous-réseau (c'est notamment le cas des aires motrices, visuelles ou auditives primaires). Le coefficient de clustering du réseau cérébral sain est donc classiquement élevé.

Les propriétés d'intégration du cerveau témoignent quant à elles des phénomènes de spécialisation des noeuds dans les processus cognitifs : des noeuds, même éloignés, peuvent être intégrés dans un même réseau spécialisé, car ils sont reliés par des connexions privilégiées. A titre d'exemple, pour effectuer une lecture à voix haute, sont activés le cortex visuel primaire situé au sein du lobe occipital (par la vue des mots), le gyrus angulaire situé au sein du lobe pariétal (intervenant pour les représentations spatiales), les aires de Wernicke du lobe temporal et de Broca du lobe frontal (impliquées dans la compréhension et l'élaboration du langage), ainsi que le cortex moteur du lobe frontal (permettant l'énonciation des mots lus). Pour que cette tâche globale soit efficace, il faut donc optimiser la connexion entre ces différentes régions pourtant anatomiquement très éloignées ; la longueur du chemin caractéristique d'un réseau cérébral sain est donc classiquement basse.

Pour cela, le réseau s'organise sous forme de modules délimités et indépendants, communiquant grâce à des noeuds connecteurs, propriétés topologiques permettant d'optimiser le fonctionnement cognitif. Bien sûr, ce fonctionnement a un coût face auquel le cerveau doit développer une stratégie d'économie et effectuer des compromis entre économie d'énergie et optimisation des schémas cognitifs.

L'analyse de réseau a ainsi identifié une organisation petit-monde du cortex cérébral chez les individus sains (68–71), ainsi qu'un haut niveau de ségrégation (72).

D'autres propriétés topologiques et d'organisation variées que je n'ai pas pu toutes détailler plus haut (mais qui reflètent les mêmes idées d'intégration et de ségrégation) ont été identifiées dans le cerveau sain, telles que l'assortativité, la centralité, l'efficacité, la hiérarchie, la robustesse, la synchronisabilité etc (68).

Ces différentes propriétés topologiques sont en partie héritées et déterminées génétiquement (61), et l'altération d'une ou plus de celles-ci a été suggérée dans la sclérose en plaques (73), la maladie d'Alzheimer (74,75), la schizophrénie (76–79), l'épilepsie du lobe temporal et la polymicrogyrie, une autre malformation cérébrale du même spectre que les HNP (41,53–57).

Elles sont également associées à l'âge et au sexe (79, 80)

Dans de nombreuses formes d'épilepsie, et plus particulièrement dans les malformations corticales, il est vraisemblable que des connexions neuronales aberrantes jouent un rôle majeur dans la pathogenèse (80). Plusieurs études ont montré une relation entre épilepsie et interruption de réseaux cérébraux fonctionnels et structurels. Il existe des preuves de plus en plus importantes concernant une association dans les HNP entre circuit aberrant et épilepsie (16,81), et les HNP pourraient être, comme d'autres épilepsies focales, une maladie généralisée (14,15,82). Les mécanismes pathogènes restent relativement méconnus.

La théorie des graphes est largement utilisée pour caractériser les changements de l'organisation du réseau cérébral dans le cerveau épileptique (83,84).

A notre connaissance, aucune étude n'a jamais analysé le réseau cérébral à l'aide de la théorie des graphes à partir d'IRM fonctionnelle de repos sur une cohorte de patients HNP.

II — OBJECTIFS

Notre objectif était d'évaluer les altérations du réseau global cérébral dans les hétérotopies nodulaires périventriculaires et leur relation aux nodules sous-jacents.

Nous avons pour ce faire décidé d'effectuer :

1) Une comparaison de la connectivité fonctionnelle entre les groupes HNP et contrôle, sur l'ensemble du réseau cérébral et à un niveau régional (nodal), avec étude des propriétés topologiques du réseau ; à la recherche d'altérations retrouvées dans d'autres types de malformations corticales (83,84).

2) Une analyse du profil de connectivité des nodules hétérotopiques, pour retrouver d'une part l'interaction fonctionnelle entre les nodules hétérotopiques et le cortex avoisinant, observée dans certaines précédentes études (16,85) ; et afin d'obtenir d'autre part des informations sur les fonctions des nodules et la physiopathologie des HNP.

On appelle "cortex avoisinant" la partie du cortex, géographiquement proche du nodule hétérotopique, qui aurait dû être atteinte par ce dernier en l'absence d'échec de migration.

3) Une corrélation entre les régions corticales présentant les plus fortes altérations d'organisation du réseau et celles apparaissant les plus fortement connectées aux nodules hétérotopiques ; ainsi qu'une analyse corrélant les altérations de connectivité fonctionnelle et la distance au nodule ; certaines études ayant suggéré que l'épileptogenèse dans les HNP puisse venir de circuits impliquant la substance grise hétérotopique et le cortex avoisinant (16,81).

Nos trois objectifs principaux peuvent être résumés comme suit :

1) Comparaison de la connectivité fonctionnelle entre patients HNP et contrôles

Comparaison de la connectivité globale, nodale et des paramètres topologiques du réseau cérébral entre ces deux groupes de patients.

2) Profil de connectivité des nodules hétérotopiques

Etude de la connectivité cortico-nodulaire et évaluation de la similarité des profils de connectivité entre nodules et cortex

3) Corrélation entre altérations topologiques du réseau cérébral et distance (fonctionnelle et structurelle) aux nodules hétérotopiques

III- METHODES

Dans cette partie abordant les méthodes utilisées pour mon étude, je présente tour à tour les sujets inclus, les méthodes d'acquisition et de pré-traitement des images, ainsi que la constitution, à partir de celles-ci, des matrices de connectivité fonctionnelle qui sont à la base de l'étude effectuée. Je présente également la manière dont nous avons estimé la distance géodésique entre les nodules hétérotopiques et le néocortex, qui nous a servi dans la suite de notre travail. Enfin, je détaille au cours des trois derniers paragraphes les méthodes employées pour répondre précisément aux trois objectifs principaux présentés dans la précédente partie.

1) Sujets

Notre base de données est constituée de 16 patients (Sex ratio = 1 ; moyenne d'âge +/- SD = 28,8 +/- 8,7 ans ; intervalle = 18-50 ans) atteints d'HNP, investigués au Montreal Neurological Institute et de 22 contrôles sains (Sex ratio = 1 ; moyenne d'âge +/- SD = 29,4 +/- 6,8 ans ; intervalle = 21-53 ans), appariés sur l'âge et le sexe.

Le diagnostic de HNP a été déterminé chez tous les patients par une évaluation IRM.

Aucun sujet du groupe contrôle (CON) ne présentait de critère pour une maladie neurologique ou psychiatrique ; ni ne présentait d'antécédent personnel médical majeur.

Les patients du groupe HNP présentaient exclusivement des hétérotopies péri-ventriculaires et aucun patient présentant des hétérotopies sous-corticales n'a été inclus.

Les caractéristiques des sujets inclus sont résumées en **Table 1**.

Le Comité d'Ethique du Montreal Neurological Institute and Hospital a approuvé l'étude et un consentement informé écrit a été obtenu pour chacun des participants.

| | Patients (n=16) | Contrôles (n=22) |
|------------------|------------------------|-------------------------|
| Age | 28,8 +/- 8,7 | 29,4 +/- 6,8 |
| Sex ratio | 1 | 1 |

Table 1 : Caractéristiques des sujets inclus dans l'étude

2) Acquisition IRM et pré-traitement

Les images d'IRM ont été acquises pour les patients comme pour les contrôles sur une IRM 3T Siemens TrioTim (Siemens Healthcare, Erlangen, Germany) utilisant une antenne tête 32 canaux.

Pour la normalisation spatiale et la localisation, des images pondérées T1 ont été acquises à l'aide d'une séquence 3D haute résolution 1 mm isotropique MPRAGE (temps de répétition [TR] = 3000 ms, temps d'écho [TE] = 4,32 ms, temps d'inversion [TI] = 1500 ms, angle de bascule = 7°, matrice = 336x384, champ de vue [FOV] = 201x229 mm²; 240 coupes axiales d'une épaisseur de 0.6 mm).

Pour chaque participant de l'étude, a également été acquise sur la même IRM une séquence écho de gradient T2 en écho planar pour suivre le signal BOLD au repos. Les paramètres de cette séquence sont les suivants : TR = 2020 ms, TE = 30 ms, angle de bascule = 90°, taille de matrice = 64x64, FOV=256x256 mm², 34 coupes, résolution du voxel = 4.0x4.0x4.0 mm³, 150 volumes. Durant l'acquisition IRMf, nous avons demandé aux participants de maintenir les yeux fermés tout en restant éveillés.

Le pré-traitement d'image a été uniforme sur l'ensemble des sujets, effectué à partir des données brutes afin d'améliorer la détection des régions cérébrales activées (33). Ce pré-traitement, hors-ligne, a été géré par un logiciel de Matlab : DPARSF (Data Processing Assistant for Resting-State Functional MRI) (86). Le pré-traitement a été projeté sur l'espace fonctionnel natif.

Dans les prochaines lignes, je décris les étapes de prétraitement que nous avons utilisées.

Nous avons d'abord éliminé les cinq premiers volumes, l'état d'équilibre de l'aimantation n'ayant pas encore été atteint et compte-tenu du temps d'adaptation pour les patients à l'environnement de l'IRM (bruit, enfermement...).

- ***Correction temporelle (“slice-timing correction”)*** (87) : les données d'IRM fonctionnelle étant obtenues à partir d'acquisitions 2D séquentielles, chaque coupe est acquise à différents temps au sein d'un même TR : un laps de temps d'environ 2 secondes sépare donc inévitablement l'acquisition des premières coupes de celle des dernières. Ce décalage, qui conduit à un défaut de sensibilité dans l'analyse des données d'IRMf, peut être corrigé par la correction temporelle, soit à l'aide d'un réalignement temporel de chaque coupe à la coupe de référence, soit grâce à la connaissance de la fonction de réponse hémodynamique (FRH ; ***Introduction***). Nous avons utilisé cette dernière méthode afin de corriger le décalage

temporel des coupes, en utilisant des régresseurs supplémentaires fondés sur les dérivés temporels de la FRH.

- **Correction du mouvement** : La part du bruit liée aux mouvements étant l'un des plus importants facteurs de confusion dans l'analyse, les séries temporelles ont été corrigées dans le but de maintenir le cerveau dans la même position à chaque image (88). Le recalage d'images s'effectue à partir de 3 axes de rotation et 3 axes de translation, à l'aide de la méthode des moindres carrés.

- **Normalisation spatiale (89)** : Les taille et forme du cerveau différant d'un individu à l'autre, les têtes des sujets inclus ont été normalisées par rapport au référentiel du Montreal Neurological Institute (MNI) (un espace stérotaxique standard), afin de moyennner les signaux des différents patients (90).

- **Lissage** : à l'aide d'une convolution des données par un noyau gaussien, les images ont été lissées afin de comparer les régions activées entre les patients (de manière à supprimer le bruit et les effets dus aux résidus au cours du moyennage inter-individuel)

- **Filtrage** : Les fluctuations basse-fréquence (0,01-0,08 Hz) reflètent l'activité neuronale spontanée (46,91,92), tandis que les fluctuations haute-fréquence sont en rapport avec le signal de la substance blanche, ou avec les signaux cardio-respiratoires (93). C'est pourquoi un filtre passe-bande (0,01-0,08 Hz) a été appliqué.

Compte-tenu des débats en cours sur les étapes optimales de prétraitement dans la communauté d'IMR fonctionnelle de repos (94,95), et sachant que le signal moyen global présente en son sein des effets directement mesurables de certaines pathologies, nous avons décidé de ne pas corriger ce dernier (96).

Enfin, l'analyse statistique basée sur la surface a été réalisée à l'aide de SurfStat pour Matlab (The Mathworks, Natick, MA, R2015B) (97).

3) Constitution des matrices de connectivité cortico-corticale et cortico-nodulaire

a- Matrices de connectivité cortico-corticale

A partir de notre base de données au repos, nous avons obtenu les séries temporelles du néo-cortex. Sachant que 150 volumes ont été acquis et que les cinq premiers d'entre eux ont été supprimés pour les raisons expliquées plus haut, il nous est resté pour chaque voxel de néo-cortex une série temporelle de 145 valeurs.

Ce néo-cortex a été segmenté en 78 noeuds, suivant un référentiel validé, nommé AAL (98). Les séries temporelles de néo-cortex ont ensuite été moyennées au sein de chacun de ces 78 noeuds.

Pour chacun des 38 individus (16 HNP et 22 contrôles), nous avons corrélé les séries temporelles de ces 78 noeuds entre eux, en calculant les coefficients de corrélation de Pearson. Ainsi, nous avons obtenu pour chaque sujet inclus une matrice de connectivité cortico-corticale symétrique de taille 78x78, chaque case de la matrice correspondant à un coefficient de corrélation propre à une association entre deux noeuds.

Ces matrices rendent compte des circuits neuronaux existant, et déterminent l'ampleur de la connexion fonctionnelle entre les noeuds.

Nous avons pu ensuite les assimiler à des réseaux composés de 78 noeuds et de leurs liens (pondérés en fonction des coefficients de corrélation), afin d'effectuer l'analyse de réseau.

b- Obtention des séries temporelles des nodules hétérotopiques

b-1 - Marquage du nodule

Un évaluateur unique a marqué à la main les voxels hétérotopiques de substance grise sur la séquence T1 des IRM. Ce marquage a été effectué manuellement car le classeur automatique peut être éconduit par la présence de nodules à proximité immédiate du cortex cérébral. Les nodules étant en effet isointenses par rapport au cortex, ils peuvent être confondus avec ce dernier. Pour visualiser les images cérébrales individuelles et afin de marquer les nodules, nous avons utilisé le package

de logiciel interactif DISPLAY développé au Brain Imaging Center du Montreal Neurological Institute, au Canada.

b-2 Projection du masque du nodule sur l'espace d'IRM fr

Nous avons projeté manuellement le masque du nodule ainsi obtenu à partir des images anatomiques T1 sur l'espace natif de l'IRMf de repos.

c- Matrices de connectivité cortico-nodulaire

Après avoir appliqué le masque du nodule sur les séries temporelles des cerveaux entiers des patients HNP, nous avons obtenu les séries temporelles des nodules. Nous avons ensuite calculé les coefficients de corrélation de Pearson entre les séries temporelles du néocortex et des nodules hétérotopiques pour obtenir les matrices de connectivité cortico-nodulaire. Comme pour la constitution des matrices de connectivité cortico-corticale (cf 3a), le néocortex a été segmenté en 78 noeuds, et les matrices obtenues ont donc une taille de $78 \times n$, où n représente le nombre de voxels contenus dans les nodules hétérotopiques, variant d'un patient à l'autre (*table 2*). Les séries temporelles des nodules hétérotopiques ont également été moyennées pour chaque patient, pour permettre la comparaison inter-individuelle, arrivant au final à des matrices de connectivité cortico-nodulaire de 78 valeurs par patient, soit une matrice totale de 16×78 (une valeur de corrélation pour chaque noeud cortical et pour chaque patient).

| Patients | Age | Nombre d'années depuis apparition des symptômes | Localisation des nodules hétérotopiques | Nombre de voxels contenus dans les nodules hétérotopiques |
|-----------------|------------|--|--|--|
| 1 | 18 | 1 | R | 3218 |
| 2 | 18 | 15 | B | 51672 |
| 3 | 18 | 3 | B | 2827 |
| 4 | 22 | 10 | R | 12760 |
| 5 | 24 | 9 | L | 783 |
| 6 | 25 | 9 | B | 4877 |
| 7 | 25 | 8 | B | 2653 |
| 8 | 26 | 12 | L | 20207 |
| 9 | 28 | 1 | R | 431 |
| 10 | 30 | 12 | R | 9417 |
| 11 | 33 | 4 | R | 306 |
| 12 | 34 | 13 | B | 896 |
| 13 | 35 | 16 | B | 19437 |
| 14 | 36 | 19 | L | 64 |
| 15 | 39 | 27 | B | 3973 |
| 16 | 50 | 32 | B | 14179 |

Table 2 : Caractéristiques des 16 patients HNP

« R » correspond à une localisation exclusive des nodules hétérotopiques au sein de l'hémisphère droit, « L » au sein de l'hémisphère gauche, tandis que « B » témoigne du caractère bilatéral des nodules hétérotopiques

4) Distance géodésique au nodule

La distance géodésique est définie comme la longueur du plus petit chemin connectant deux points dans un espace géodésique. Cet espace géodésique, dépendant de l'environnement contraint, peut être défini comme un espace au sein duquel chaque couple de points est lié par un chemin. Ainsi, étant donné qu'aucun chemin ne peut passer par un trou, un chemin reliant deux points séparés par un trou doit nécessairement passer autour. Pour prendre en compte l'anatomie du cerveau (par exemple la présence de ventricules, à travers lesquels aucune fibre ne passe), nous avons choisi d'utiliser la distance géodésique plutôt que la distance euclidienne.

Pour chaque patient HNP, nous avons calculé la distance géodésique à partir de chaque voxel de substance grise jusqu'aux nodules hétérotopiques. Nous avons moyenné les distances au sein de chacun des 78 noeuds.

L'objectif de ce calcul est d'être capable de localiser les données de connectivité, par exemple afin de corrélérer les paramètres de réseau (obtenus à l'aide de l'IRMf) à la distance aux nodules.

5) Comparaison de la connectivité fonctionnelle entre groupes HNP et contrôle (CON)

a- Tests statistiques

L'ensemble des comparaisons dans cette étude ont été effectuées à l'aide de tests t de Student à 36 degrés de liberté (correspondant au nombre total d'individus dans les deux groupes, moins deux), car nous comparons deux groupes de moins de 30 personnes, et les paramètres observés sont indépendants et de distribution supposée normale. Dans le cas particulier de la méthode NBS exposée ci-dessous, nous avons d'abord transformé les mesures brutes d'association par la transformation z' de Fisher pour en garantir la normalité de distribution.

Tous les tests statistiques effectués sont bilatéraux, car bien que l'on puisse s'attendre à une diminution de la connectivité et de l'organisation petit-monde au sein du réseau cérébral chez les patients HNP, il s'agit de la première étude testant ces paramètres dans cette pathologie, et les tests bilatéraux permettent de plus de diminuer le risque d'erreur alpha sur la conclusion d'infériorité.

b- Comparaison globale des matrices de connectivité cortico-corticale entre HNP et CON : méthode NBS

L'objectif étant tout d'abord de comparer la connectivité fonctionnelle entre nos deux groupes d'intérêt, nous avons choisi de travailler dans un premier temps sur les données brutes des matrices pondérées.

Pour comparer les matrices de connectivité, la méthode la plus intuitive aurait été d'effectuer des tests statistiques comparant lien par lien. Notre réseau étant composé de 78 noeuds différents, le nombre de liens distincts les unissant est de $78 \times 77 / 2 = 3\ 003$ (77 car bien sûr l'on ne considère pas les liens entre un noeud et lui-même, et divisé par deux car le lien associant les noeuds A et B est dans notre cas identique à celui reliant B et A). Ainsi, cette méthode conduirait à un grand nombre de tests effectués, induisant un taux mal contrôlé de faux positifs (la probabilité que la significativité de certains tests soit due au hasard n'est pas négligeable sur plus de 3 000 tests).

C'est pourquoi nous avons choisi d'utiliser la méthode NBS (Network-based statistics) (99). Je l'explique dans les prochaines lignes.

- Nous avons 38 sujets, initialement répartis en deux groupes fixes (HNP et CON). Comme préconisé dans la littérature, nous avons effectué 5000 permutations, chacune consistant en une réaffectation aléatoire des 38 individus dans deux groupes distincts : l'un comportant 16 sujets, le second 22. Le caractère totalement randomisé de cette distribution explique que si des différences significatives de connectivité sont trouvées entre les nouveaux groupes ainsi formés, elles sont à considérer comme dues au hasard.

- Au cours de chaque permutation, chacun des 3 003 liens est testé statistiquement de manière indépendante par un t-test de Student. L'objectif de ce test est de se rendre compte de la pertinence de ce lien comme discriminant entre les deux groupes. Si le t-test est supérieur au seuil de 3,1 (correspondant à $p < 0,001$), le lien étudié est considéré comme discriminant et est préservé ("lien supra-seuil"). Dans le cas contraire, on considère qu'il n'existe pas de lien effectif entre les deux noeuds d'intérêt ("lien absent").

- Ainsi, pour chaque permutation, on obtient 1 réseau fait de 78 noeuds, plus ou moins liés en fonction des liens préservés (ou "supra-seuil"). A partir de ce réseau, on peut alors établir des composantes connexes (**Introduction**) associant les liens conservés (100).

On stocke pour chaque permutation la taille de la plus grande composante connexe (appelée “composante connexe maximale”).

- Ainsi, à partir des 5000 permutations aléatoires, on obtient une distribution des 5 000 composantes connexes maximales.

- Les groupes ayant été constitués de manière totalement aléatoire, ils ne présentent en théorie aucune différence significative ; les liens maintenus et a fortiori les composantes connexes stockées sont donc en toute vraisemblance des faux positifs, gardés par le hasard. Or, pour mémoire, l’objectif de NBS est d’être le plus sûr possible que lorsque l’on conclut à une différence significative entre les groupes, elle existe vraiment et n’est en rien liée au hasard.

- On effectue enfin une dernière permutation, qui correspond cette fois à la distribution fixée initiale (HNP vs CON), et on ré-effectue la même séquence (tests statistiques lien par lien ; conservation des liens supérieurs au seuil de 3,1 ; calcul de la taille des composantes connexes)

- Il ne reste plus qu’à comparer les composantes connexes obtenues dans cette dernière permutation par rapport à la distribution des composantes connexes maximales précédemment estimée (à partir des 5 000 permutations précédentes) : c’est cette comparaison qui permet de déterminer le risque de première espèce, que l’on accepte jusqu’au seuil de 5%.

Cette méthode permet donc de rechercher des composantes connexes connectées de manière significativement différente entre les groupes ; en d’autres termes, de repérer un “sous-réseau” qui concentrerait les troubles de connectivité chez des patients atteints d’hétérotopie.

Exemple : A titre d’exemple, considérons que sur les 5 000 permutations effectuées, les tailles des 5 000 composantes connexes maximales s’avèrent toutes comprises entre 6 et 35 noeuds. Si au cours de la 5 001 ème permutation (correspondant à la distribution fixée : HNP vs CON), la composante connexe maximale relie 38 noeuds, alors on peut conclure que la connexion au sein de ce réseau de 38 noeuds est significativement différente entre les

groupes HNP et CON, et que ce résultat n'est vraisemblablement pas dû au hasard. Si a contrario la composante connexe maximale relie seulement 15 noeuds, alors on peut conclure que la différence de connectivité entre les groupe HNP et CON au sein de ce petit réseau peut être due au hasard : nous ne pouvons pas conclure à une différence significative de connectivité entre les deux groupes.

Toutes ces étapes ont pu être automatisées par le dispositif NBS, couramment utilisé de nos jours dans des études similaires, et dont la robustesse a été établie.

c- Comparaison des paramètres topologiques du réseau entre groupes HNP et CON : méthode BRAPH

c-1 Comparaison du réseau global

A partir des matrices de connectivité cortico-corticale, nous avons pu appliquer l'analyse de réseau, automatisée par la méthode BRAPH (101).

Nous avons ainsi pu calculer puis comparer les paramètres suivants au niveau global : degré moyen, robustesse moyenne, excentricité, coefficient de clustering, longueur du chemin et organisation "petit-monde" (*Introduction*).

Les mesures ont été effectuées à partir des matrices pondérées.

Les paramètres ont directement été calculés puis comparés entre les deux groupes.

c-2 Comparaison à un niveau nodal

Noeud par noeud, nous avons directement calculé à partir des matrices pondérées les paramètres de réseau local suivants : degré, robustesse, excentricité, coefficient de clustering, longueur de chemin et centralité de proximité ; puis les avons comparés entre les deux groupes.

Effectuant six tests pour chacun des 78 noeuds, nous avons tenu compte de l'inflation du risque alpha à l'aide de la méthode de Bonferroni : nous avons considéré qu'un noeud présentait une atteinte de l'intégration si l'un des trois paramètres suivants était significativement différent entre les groupes HNP et CON, avec un seuil de valeur de p accepté jusqu'à 0,017 : excentricité, longueur de chemin

et degré. Nous avons de même considéré qu'un noeud présentait une atteinte de la ségrégation si l'un des paramètres suivants était significativement différent entre les groupes HNP et CON, avec le même seuil de p accepté (0,017) : robustesse, coefficient de clustering et centralité de proximité.

d- Analyse de sous-groupe

Nous avons effectué des tests de corrélation entre les paramètres de réseau global et l'âge des patients, le nombre d'années écoulées depuis l'apparition des premiers symptômes, ainsi que le volume des nodules hétérotopiques (*table 2*). Nous avons également divisé les deux groupes de sujets en deux sous-groupes chacun, en fonction de leur médiane d'âge, pour réaliser une analyse en sous-groupes.

6) Profil de connectivité des nodules hétérotopiques

a- Etude de la connectivité cortico-nodulaire

Nous avons d'un côté obtenu les matrices de connectivité cortico-nodulaire, en corrélant les séries temporelles des noeuds corticaux avec celles des nodules hétérotopiques (moyennées de sorte à avoir une série temporelle "nodule hétérotopique" par patient). Nous avons donc obtenu seize matrices de connectivité cortico-nodulaire de 78 valeurs chacune (cf 3c).

D'un autre côté, nous avons calculé la distance géodésique entre chaque noeud et les nodules hétérotopiques, obtenant à nouveau seize matrices de 78 valeurs (cf 4).

Nous avons ensuite corrélé ces différentes matrices, patient par patient. Cette corrélation entre distance au nodule et connectivité cortico-nodulaire a pour objectif de vérifier si les régions corticales les plus fortement corrélées aux nodules hétérotopiques sont également géographiquement les plus proches.

b- Similarité

Ayant pour chaque patient HNP d'une part une matrice de connectivité cortico-corticale, et d'autre part une matrice de connectivité cortico-nodulaire, nous avons pu calculer la corrélation entre ces deux matrices, afin de montrer les régions corticales qui

présentent un même profil de connectivité que le nodule. A titre d'exemple, si les nodules hétérotopiques sont connectés préférentiellement aux noeuds 3 et 8, et que le noeud 7 est également fortement connecté à ces noeuds 3 et 8, alors le noeud 7 présente une forte similarité de connectivité avec les nodules hétérotopiques.

Enfin, nous avons corrélé cette similarité avec la distance au nodule pour voir si les zones corticales présentant le même profil de connectivité que les nodules sont également géographiquement les plus proches.

7) Corrélations entre altérations topologiques du réseau cérébral et distance (fonctionnelle et structurelle) aux nodules hétérotopiques

a- Corrélations entre distance fonctionnelle au nodule et troubles de connectivité

Nous avons calculé au sein de chacun des noeuds corticaux et pour chaque patient les paramètres de réseau à l'échelle nodale, à l'aide de la méthode BRAPH (cf 5c) : chaque paramètre topologique est donc représenté par une matrice de 16x78 valeurs (une valeur par patient et par noeud).

D'un autre côté, nous avons calculé les matrices de connectivité cortico-nodulaire, également à l'origine d'une matrice de 16x78 valeurs.

Nous avons ensuite corrélé ces deux matrices, pour chacun des paramètres estimés, à l'aide d'un test de corrélation de Pearson, de manière à rechercher un lien entre altération de la connectivité fonctionnelle et proximité fonctionnelle avec le nodule.

b- Corrélations entre distance géodésique au nodule et troubles de connectivité

Au sein de chaque noeud, nous avons corrélé les paramètres topologiques du réseau avec leur distance géodésique aux nodules hétérotopiques.

Afin de nous assurer que la corrélation entre anomalie du réseau et distance au nodule n'était pas biaisée par une corrélation entre la topographie du réseau et la localisation du noeud, nous avons normalisé pour les parties a et b les caractéristiques du réseau par rapport aux contrôles.

Par exemple, si la longueur de chemin dans un noeud spécifique apparaît plus élevée que dans les autres noeuds, nous avons voulu être certain que cela était dû à sa distance au nodule et non pas parce que dans ce noeud, même en situation physiologique, la longueur de chemin est toujours plus élevée que dans les autres noeuds.

Nous avons donc calculé pour chaque patient p , au sein de chaque noeud i , une longueur de chemin “normalisée” $PL_{norm}(i,p)$ par rapport aux contrôles, comme suit :

$$PL_{norm}(i,p) = \frac{PL_{mesurée(i,p)} - \overline{PL_{mesurée(i,controls)}}}{std(PL_{mesurée(i,controls)})}$$

où $\overline{PL_{mesurée(i,controls)}}$ correspond à la moyenne des longueurs de chemin mesurées dans le même noeud au sein de la population contrôle, et où $std(PL_{mesurée(i,controls)})$ correspond à la déviation standard pour ce même noeud dans la population contrôle.

Nous avons donc plus exactement corrélé les paramètres topologiques normalisés et les distances (fonctionnelles pour la partie a, géodésiques pour la partie b) au nodule.

IV- RESULTATS

1) Comparaison de la connectivité fonctionnelle entre les groupes HNP et contrôle

Nous avons tout d'abord obtenu les matrices de connectivité fonctionnelle cortico-corticale, dont nous illustrons ci-dessous la représentation.

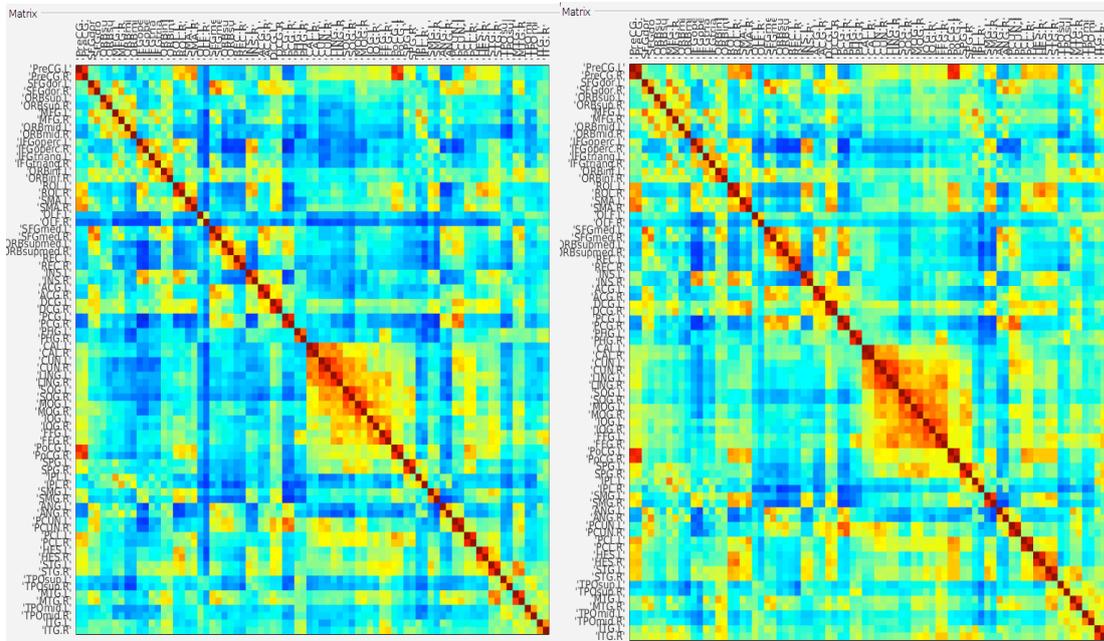


Figure 5 : Matrices de connectivité cortico-corticale dans les groupes HNP et CON

Illustration en échelle couleur des matrices de connectivité cortico-corticale chez les sujets HNP (à gauche) et CON (à droite). Ces matrices symétriques de taille 78x78 représentent les coefficients de corrélation liant les séries temporelles des 78 noeuds de néo-cortex entre elles. La couleur rouge témoigne de coefficients élevés (maximum = 1), la couleur bleue de coefficients bas (minimum = -1).

a- Comparaison globale des matrices de connectivité cortico-corticale entre HNP et CON : méthode NBS

La méthode NBS (*Méthodes*) a permis d'identifier un unique sous-réseau significativement déconnecté ($p=0,037$) dans le groupe HNP en comparaison avec le groupe CON. Cette composante connexe ainsi identifiée contient 24 liens fonctionnels et 19 noeuds. La **figure 6** ci-dessous montre une représentation dans les trois plans de l'espace de ce sous-réseau. La **table 3** liste quant à elle les 19 noeuds impliqués dans cette composante déconnectée, avec leur nom anatomique et leur degré au sein de ce sous-réseau.

Seul l'ensemble de la composante connexe peut être considéré comme déconnecté, la méthode NBS ne permettant pas de conclure à des anomalies de connexion noeud par noeud.

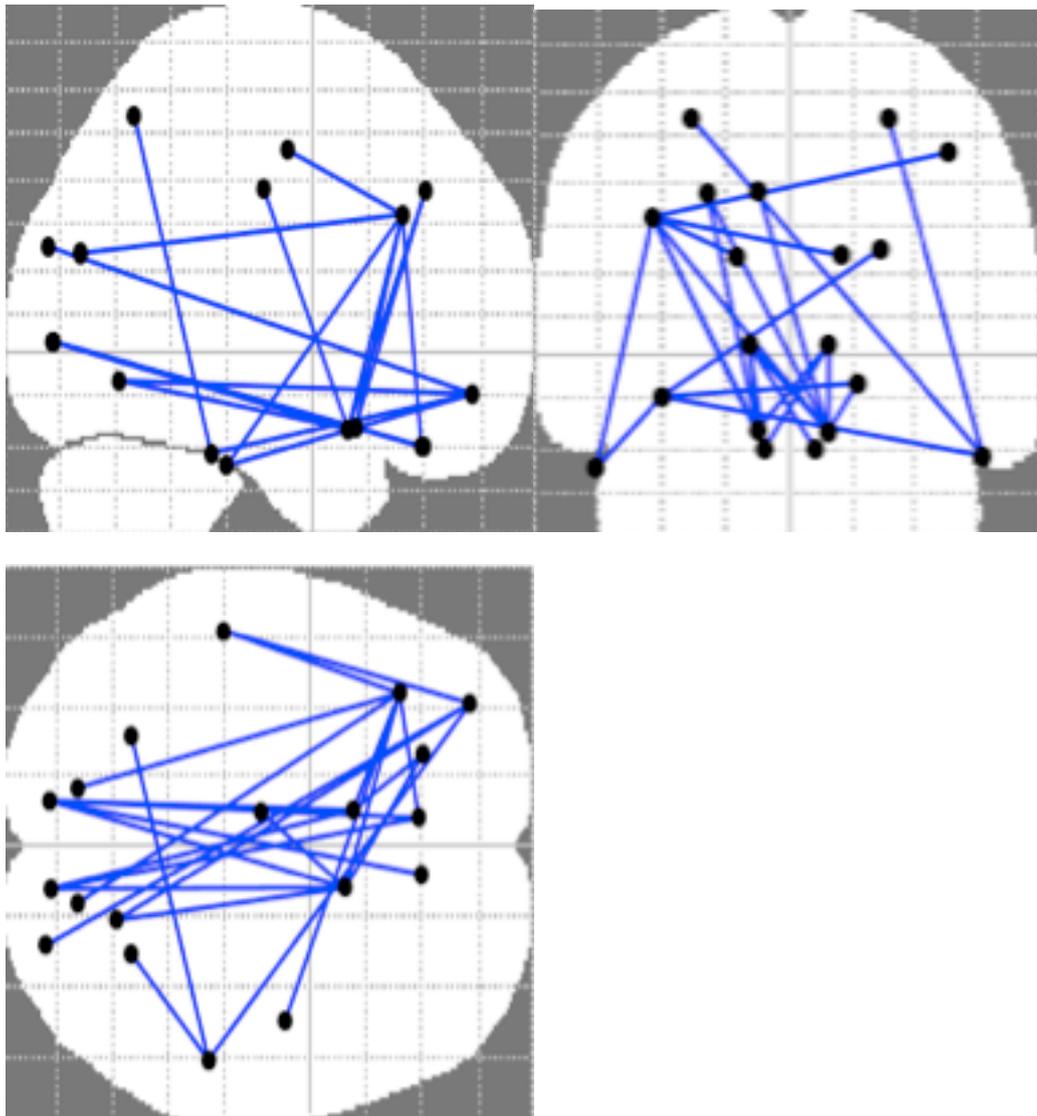


Figure 6 : Représentation spatiale de la composante connexe déconnectée

De haut en bas et de gauche à droite : Représentations 2D sagittale, coronale et axiale du sous-réseau déconnecté identifié par la méthode NBS : « réseau NBS »

Le sous-réseau incriminé, que l'on appelle "réseau NBS", apparaît relativement bilatéral, à prédominance médiale. Les noeuds centraux impliqués dans cette composante connexe sont le gyrus frontal moyen gauche ainsi que sa composante orbitaire, le cortex olfactif bilatéral, le gyrus rectus gauche, le cortex avoisinant la scissure calcarine, ainsi que les gyrus temporaux inférieurs.

| Noms anatomiques des noeuds figurant au sein de la composante connexe déconnectée | Degré de ces noeuds |
|--|----------------------------|
| Gyrus pré-central droit | 1 |
| Gyrus frontal supérieur gauche | 2 |
| Gyrus frontal moyen gauche | 7 |
| Segment orbitaire du gyrus frontal moyen gauche | 4 |
| Cortex olfactif gauche | 4 |
| Cortex olfactif droit | 6 |
| Gyrus rectus gauche | 3 |
| Gyrus rectus droit | 1 |
| Gyri cingulaire médian et paracingulaire gauche | 1 |
| Scissure calcarine gauche et cortex avoisinant | 4 |
| Scissure calcarine droite et cortex avoisinant | 3 |
| Cunéus gauche | 1 |
| Cunéus droit | 1 |
| Gyrus lingual droit | 2 |
| Gyrus occipital supérieur droit | 1 |
| Gyrus pariétal supérieur gauche | 1 |
| Gyrus pariétal supérieur droit | 1 |
| Gyrus temporal inférieur gauche | 2 |
| Gyrus temporal inférieur droit | 3 |

Table 3 : Correspondance anatomique et degré des 19 noeuds appartenant à la composante connexe déconnectée chez les patients HNP mise en évidence par la méthode NBS (“réseau NBS”)

b- Comparaison des paramètres topologiques du réseau entre groupes HNP et CON : méthode BRAPH

b-1 Comparaison du réseau global

Nous avons trouvé chez les patients atteints d'HNP des altérations diffuses de l'organisation du réseau fonctionnel cérébral d'ensemble, résumées en **table 4** et illustrées en **figure 7**.

Nous retrouvons une diminution de l'organisation petit-monde chez les patients HNP par rapport au groupe contrôle : 0,89 vs 1,18 (p=0,02). Cette modification de l'organisation se vérifie également avec une diminution statistiquement significative du coefficient de clustering : 0,40 vs 0,47 (p=0,03), et une augmentation statistiquement significative de la longueur de chemin : 2,53 vs 2,19 (p=0,04).

De plus, la robustesse moyenne du réseau est diminuée de manière statistiquement significative dans le groupe HNP par rapport au groupe CON : 32,20 vs 37,81 (p=0,04), tout comme l'efficacité locale (p=0,04) ; tandis que l'excentricité apparaît significativement augmentée : 4,57 vs 3,86 (p=0,04).

Enfin, le degré moyen du réseau cérébral chez les patients HNP est inférieur à celui du groupe CON, mais de manière non significative : 71,39 vs 73,97 (p=0,12).

| | HNP | CON | p-valeur |
|---------------------------|-------|-------|----------|
| | N=16 | N=22 | |
| Degré moyen | 71,39 | 73,97 | 0,12 |
| Robustesse | 32,20 | 37,81 | 0,04 |
| Coefficient de clustering | 0,40 | 0,47 | 0,03 |
| Longueur de chemin | 2,53 | 2,19 | 0,04 |
| Efficacité locale | 1,99 | 2,51 | 0,04 |
| Excentricité | 4,57 | 3,86 | 0,04 |

Table 4 : Différences des paramètres topologiques calculés à partir de l'analyse du réseau cérébral fonctionnel au repos entre les groupes HNP et CON

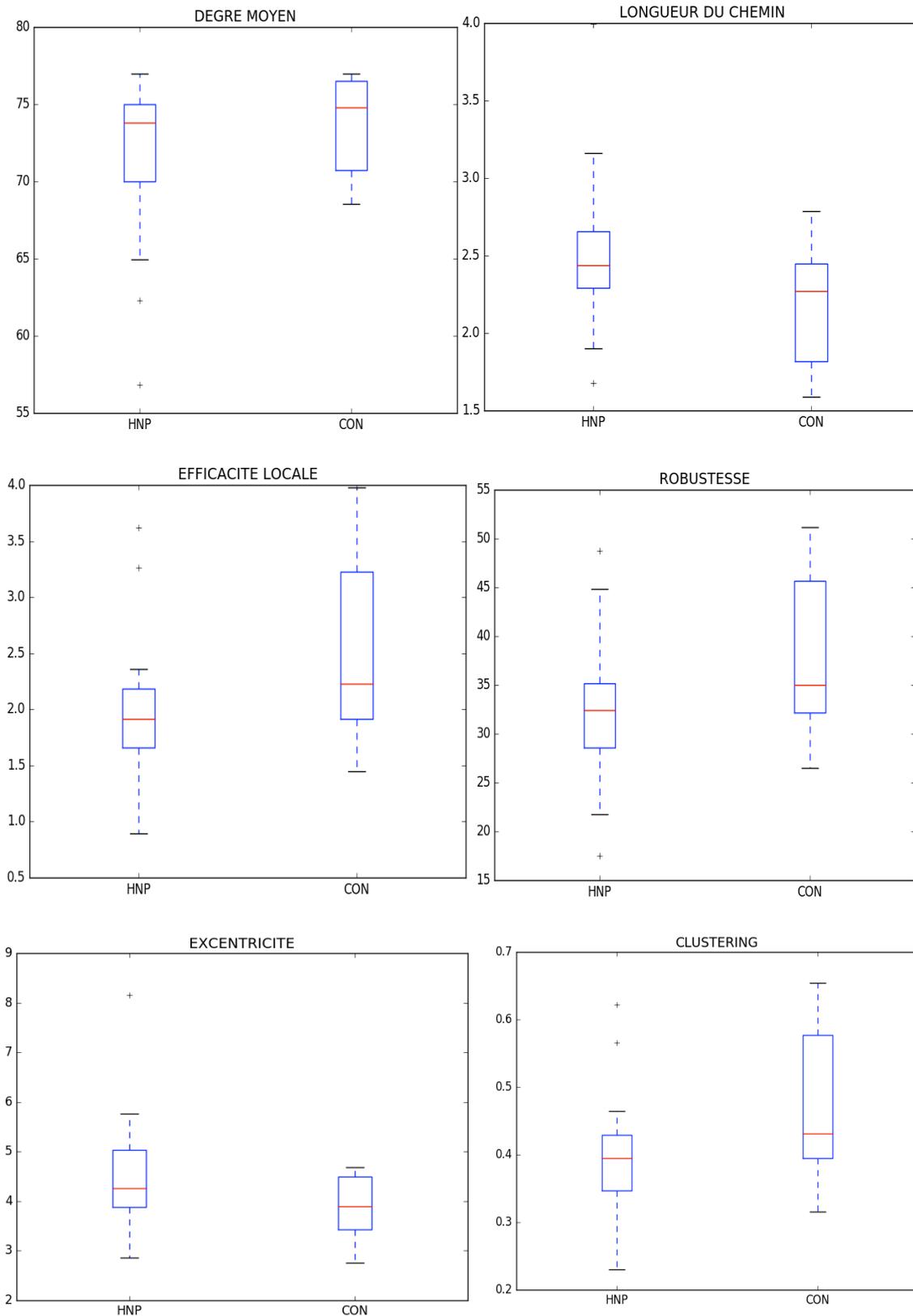


Figure 7 : Comparaison des paramètres topologiques du réseau global entre groupes HNP et CON

Représentation des différences de six paramètres topologiques du réseau cérébral global entre groupes HNP (à gauche) et CON (à droite). De gauche à droite, et de haut en bas : degré moyen, longueur du chemin, efficacité locale, robustesse, excentricité et coefficient de clustering.

b- 2 Comparaison à un niveau nodal

La comparaison noeud par noeud a mis en évidence des altérations significatives d'au moins l'un des paramètres topologiques de connectivité au sein de 20 des 78 noeuds étudiés, après correction par la méthode de Bonferroni.

Sur les 19 noeuds appartenant au réseau déconnecté mis en évidence grâce à la méthode NBS, 14 présentent des altérations sur au moins un paramètre d'intégration ou de ségrégation, corroborant une atteinte de connectivité focale particulièrement concentrée au sein de ce réseau. Les résultats de ces 19 noeuds sont résumés en **annexe 1**.

Les noeuds présentant le plus de paramètres altérés sont le gyrus frontal moyen gauche et notamment son segment orbitaire, le cortex olfactif bilatéral, les gyrus temporaux inférieurs, les gyrus entourant la scissure calcarine à droite comme à gauche, les cuneus et le gyrus lingual droit.

Sur les 59 autres noeuds du réseau cérébral, et toujours après correction de l'inflation du risque alpha, 6 présentent des anomalies topologiques, ces noeuds n'ayant pas été détectés par la méthode NBS car n'appartenant potentiellement pas à des composantes connexes suffisamment grandes ; la méthode NBS apportant un gage dans le contrôle des faux positifs, mais au détriment d'une sensibilité amoindrie. Parmi eux, on note essentiellement le gyrus parahippocampique droit, le gyrus cingulaire postérieur gauche, le gyrus fusiforme gauche, la *pars triangularis* du gyrus frontal inférieur gauche et le pôle temporal supérieur droit.

Sur le total des 20 noeuds présentant une altération de leurs paramètres topologiques, 7 présentent une diminution significative de leur degré, 8 de leur robustesse, 9 du coefficient de clustering et 8 de leur centralité de proximité ; la moitié présente quant à elle une augmentation significative de la longueur de chemin, et l'excentricité est augmentée dans 16 des 20 noeuds.

c- Analyse de sous-groupes

Entre la durée depuis le début des symptômes, le volume des nodules et l'âge des sujets, seul ce dernier paramètre apparaît anti-corrélé de manière statistiquement significative au degré moyen du réseau chez les patients HNP ($r=-0,49$; $p=0,05$), et ceci indépendamment de la durée d'évolution des symptômes. De plus, la comparaison entre patients HNP "jeunes" et "âgés" a permis de retrouver une altération significative du degré, du coefficient de clustering, de la longueur de chemin, de la robustesse et de l'excentricité chez les patients âgés. Ces différences ne sont pas retrouvées entre les contrôles "jeunes" et "âgés" (**figures 8 et 9**). Les sous-groupes « jeunes » et « âgés » du groupe HNP sont comparables pour l'âge et le sexe à ceux du groupe CON de la même catégorie.

| | HNP vs CON | HNP "âgés" vs "jeunes" | CON "âgés" vs "jeunes" |
|----------------------------------|--|--|---|
| Coefficient de clustering |  p=0,03 |  p=0,02 | NS p=0,94 |
| Longueur de chemin |  p=0,04 |  p=0,03 | NS p=0,97 |
| Robustesse |  p=0,04 |  p=0,02 | NS p=0,95 |
| Excentricité |  p=0,14 | NS p=0,17 | NS p=0,97 |
| Degré | NS p=0,12 |  p=0,03 | NS p=0,80 |

Figure 8 : Corrélation entre âge et altérations des paramètres topologiques globaux

Modifications des cinq principaux paramètres topologiques du réseau global et degré de significativité (comparaisons entre HNP et CON ; entre HNP "jeunes" et "âgés" ; et entre CON "jeunes" et "âgés").

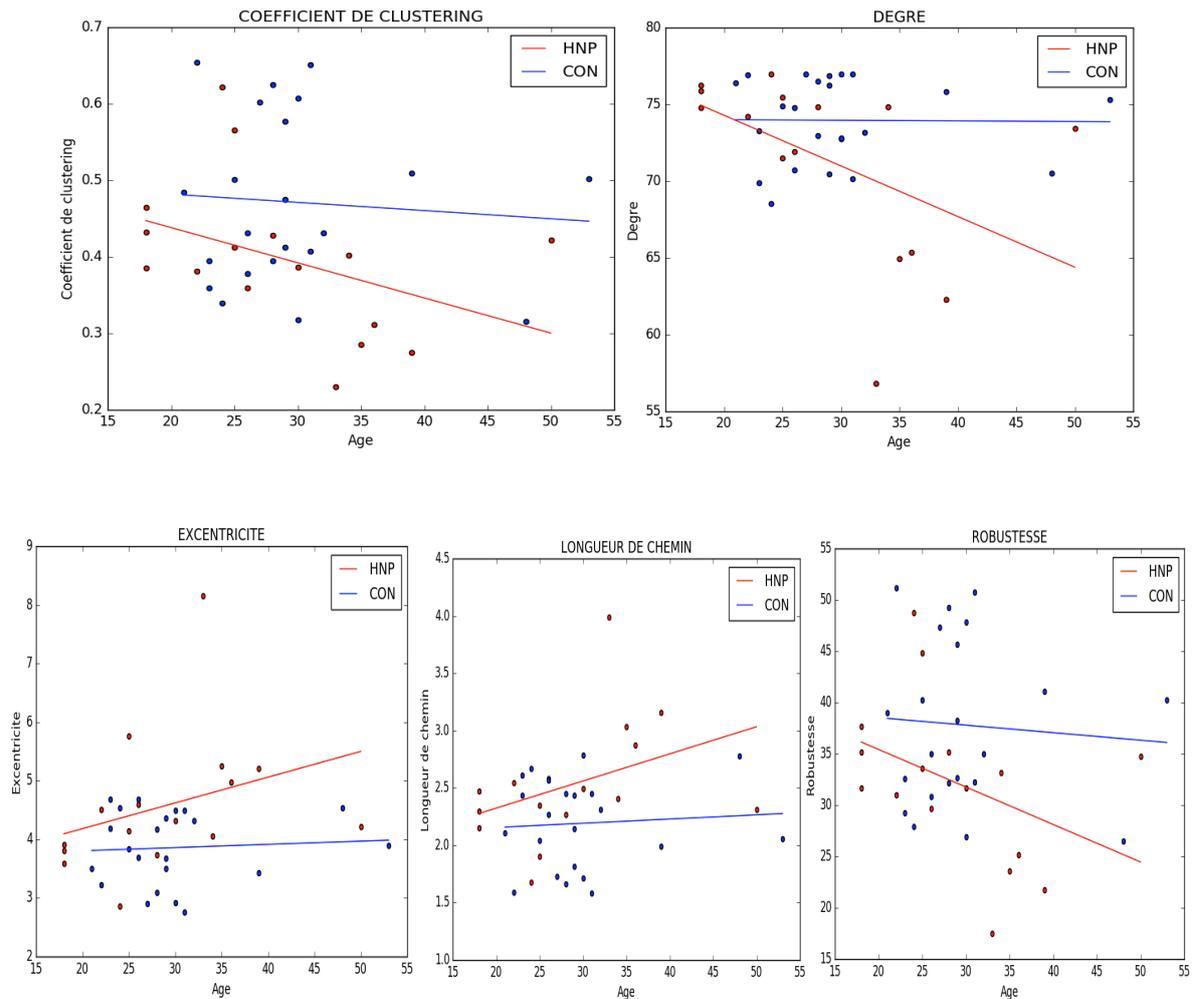


Figure 9 : Corrélation entre l'âge et les cinq mêmes paramètres, chez les patients HNP (rouge) et les contrôles sains (bleu).

De gauche à droite et de haut en bas : coefficient de clustering, degré, excentricité, longueur de chemin et robustesse

La **figure 10** permet quant à elle de se rendre compte que les différences de paramètres topologiques retrouvées entre les patients HNP et CON dans l'analyse du réseau global (cf b-1) sont essentiellement dues au sous-groupe de patients HNP les plus âgés.

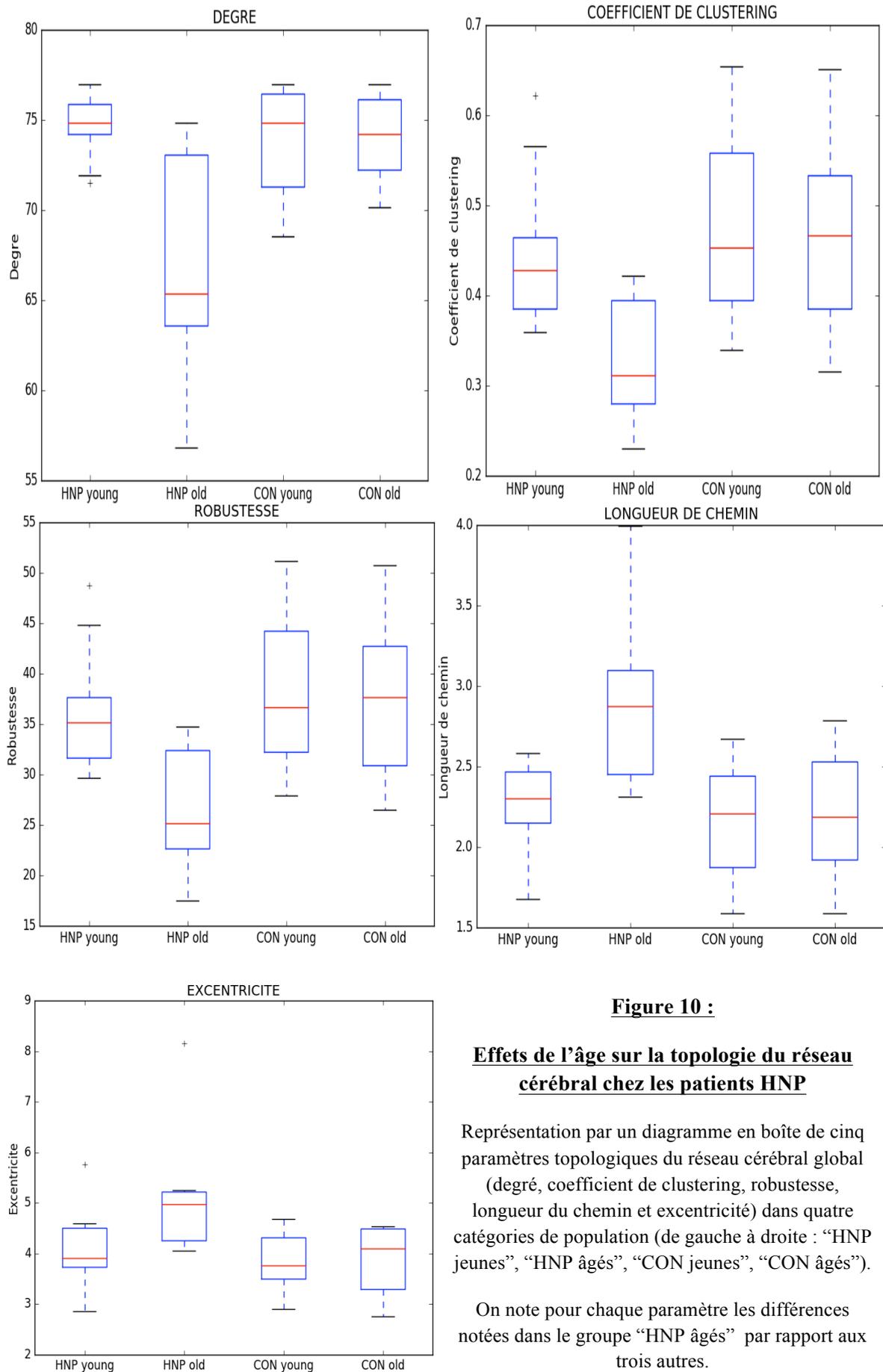


Figure 10 :

Effets de l'âge sur la topologie du réseau cérébral chez les patients HNP

Représentation par un diagramme en boîte de cinq paramètres topologiques du réseau cérébral global (degré, coefficient de clustering, robustesse, longueur du chemin et excentricité) dans quatre catégories de population (de gauche à droite : "HNP jeunes", "HNP âgés", "CON jeunes", "CON âgés").

On note pour chaque paramètre les différences notées dans le groupe "HNP âgés" par rapport aux trois autres.

2) Profil de connectivité des nodules hétérotopiques

a- Etude de la connectivité cortico-nodulaire

Nous avons trouvé une anti-corrélation entre connectivité fonctionnelle cortico-nodulaire et distance géodésique au nodule : $r = -0,25$ ($p=0,03$), suggérant que les zones corticales les plus proches du nodule sont également fonctionnellement les plus connectées.

Sur les seize patients étudiés, cinq présentent une anti-corrélation statistiquement significative (après contrôle du taux de faux positifs par la méthode de Benjamini-Hochberg), tandis que les onze autres ne présentent pas de résultat statistiquement significatif, sans que l'on ne puisse expliquer les différences de significativité entre ces deux sous-groupes.

b- Similarité

Nous avons trouvé une anti-corrélation entre distance au nodule et similarité dans le profil de connectivité : $r = -0,20$ ($p=0,03$), suggérant également que les noeuds corticaux les plus proches des nodules hétérotopiques ("cortex adjacent") semblent pour ces patients présenter un profil de connectivité similaire aux nodules.

Parmi les patients étudiés, la moitié présente une anti-corrélation statistiquement significative ($p<0,05$), tandis que les autres patients ne présentent pas de résultat statistiquement significatif. Là encore, nous ne retrouvons pas de différence notable entre ces deux groupes (âge, durée d'évolution, sexe, volume ou localisation des nodules) susceptible d'expliquer les différences de résultats.

3) Corrélations entre altérations topologiques du réseau cérébral et distance (fonctionnelle et structurelle) aux nodules hétérotopiques

a- Corrélations entre distance fonctionnelle au nodule et troubles de connectivité

Nous n'avons pas mis en évidence d'association statistiquement significative entre connectivité cortico-nodulaire et altérations topologiques du réseau global cérébral.

A l'échelle individuelle, huit patients présentent une tendance à la corrélation positive entre distance au nodule et altérations des paramètres topologiques étudiés, mais de manière non significative après prise en compte du taux de faux positifs. Quatre présentent une tendance à l'anticorrélation, et les quatre derniers ne présentent pas de tendance nette (résultats divergents selon les paramètres testés).

b- Corrélation entre distance géodésique au nodule et troubles de connectivité

Nous n'avons pas retrouvé de corrélation ni d'anti-corrélation statistiquement significative entre distance géodésique au nodule et paramètres topologiques. A titre d'exemple, nous indiquons la tendance à l'anticorrélation entre distance au nodule et coefficient de clustering, mais sans significativité : $r = -0,08$ ($p=0,4$).

Pour résumer les résultats de cette dernière partie, nous ne retrouvons pas de différence significative entre altérations de la connectivité et distance au nodule, qu'il s'agisse d'une distance fonctionnelle ou structurelle.

V - DISCUSSION

A notre connaissance, il s'agit de la première étude analysant le réseau cérébral fonctionnel de patients porteurs d'hétérotopies nodulaires péri-ventriculaires à l'aide de la théorie des graphes et de la méthode NBS appliquées à des données d'IRM f de repos.

Les patients atteints d'hétérotopies ont montré des anomalies à la fois dans la structure topologique et dans la connectivité au sein des réseaux cérébraux fonctionnels, en comparaison avec un groupe contrôle.

1) Altérations diffuses de la topologie du réseau cérébral fonctionnel et de la connectivité liées aux HNP

a- Atteinte diffuse du réseau cérébral

Nous avons mis en évidence une altération diffuse de la connectivité cérébrale fonctionnelle chez les patients porteurs d'HNP, pourtant considérée aujourd'hui comme une étiologie d'épilepsie focale, parfois traitée par chirurgie locale en cas de pharmacorésistance.

L'idée selon laquelle les épilepsies focales puissent émaner d'anomalies diffuses du réseau cérébral est de plus en plus acceptée. En 2005, Koepp et Woerman ont montré l'existence d'anomalies fonctionnelles au sein de zones morphologiquement saines dans certains types d'épilepsies pharmaco-résistantes (102). D'autres études ont également révélé, à l'aide de techniques telles que le tenseur de diffusion, des anomalies de la substance blanche à distance du foyer épileptogène dans les épilepsies du lobe temporal (103,104), ainsi qu'une atrophie de la substance grise (105–107).

L'atteinte diffuse du réseau cérébral chez les patients HNP pourrait expliquer l'échec des résections chirurgicales focales, qu'elles soient centrées sur le nodule hétérotopique ou qu'elles associent une résection du cortex adjacent (13,29). En effet, le reste du cerveau présente apparemment des altérations de transmission de l'information, susceptibles de favoriser la survenue d'autres crises convulsives en dépit de la chirurgie.

b- Altération du réseau “petit-monde”

L'analyse détaillée des modifications topologiques chez les patients atteints de HNP a retrouvé d'une part une diminution de l'efficacité locale du réseau (moindre ségrégation, caractérisée par une baisse de sa robustesse, de son coefficient de clustering et de son efficacité locale) et d'autre part une diminution de sa capacité à transmettre l'information entre des zones plus éloignées (diminution de son intégration, caractérisée par une augmentation de la longueur de chemine et de son excentricité). L'ensemble témoigne d'une altération de l'organisation “petit-monde” du réseau cérébral aux bandes de fréquence 0,01-0,08 Hz.

Pour mémoire, l'organisation “petit-monde” caractérise le fonctionnement cérébral humain sain (69–71), et est considérée comme optimale pour le transfert d'information au niveau global ainsi que pour son traitement à l'échelle locale (65,66).

Un impact possible des altérations topologiques mises en évidence sur l'organisation cérébrale pourrait être une moins bonne résilience à des événements responsables d'amputations de groupes neuronaux tels que des résections chirurgicales ou des accidents vasculaires cérébraux. Une diminution du coefficient de clustering, de l'efficacité locale ou de la robustesse du réseau témoignent en effet d'une moindre adaptation en cas de perte d'un noeud ou d'un lien entre deux noeuds. Certaines études récentes ont tenté de mettre en évidence des liens entre altérations de la topologie du réseau cérébral pré-opératoire et pronostic cognitif post-chirurgical (108–113). Ainsi, nos résultats pourraient expliquer en partie l'impact fonctionnel parfois majeur après chirurgie focale chez les patients HNP (13). Il pourrait également être intéressant d'effectuer une étude sur des patients HNP potentiellement candidats à une chirurgie locale, analysant à l'aide d'une IRM fonctionnelle de repos les paramètres topologiques globaux et locaux, et comparant les résultats post-opératoires. Au niveau local, un nodule fonctionnellement isolé pourrait être de plus une cible thérapeutique plus aisée pour le chirurgien par rapport à un nodule hétérotopique très connecté.

Une autre conséquence directe de la diminution de la ségrégation et de l'intégration globale du réseau cérébral chez les patients atteints d'hétérotopies de substance grise pourrait être la diminution de vitesse de traitement d'informations objectivée à l'aide de tests neuropsychologiques chez près de 80% des patients atteints de HNP (25).

Par ailleurs, les résultats obtenus dans le groupe contrôle sont concordants avec les études précédentes ayant examiné les propriétés petit-monde dans les cerveaux sains à partir d'IRM fonctionnelle (64).

Si aucune étude n'a par le passé étudié les paramètres topologiques dans les hétérotopies de substance grise, celles s'étant intéressées aux réseaux structurels et fonctionnels dans les épilepsies focales – le plus souvent temporales – sont à l'origine de résultats discordants. Ainsi, Chavez, tout comme Horstmann en 2010 ou encore Vlooswijk et Bernhardt en 2011, ont mis en évidence une augmentation à la fois du coefficient de clustering et de la longueur du chemin, témoignant d'une organisation plus régulière du réseau cérébral (54,114–116). Cette topologie dite « régulière » (**Introduction**), en treillis, a été également identifiée dans l'épilepsie du lobe temporal à partir de l'IRM de diffusion (53) et de l'IRM fonctionnelle de repos (56).

L'étude de Liao et al, publiée en 2010 également dans l'épilepsie du lobe temporal mésial, a quant à elle identifié une diminution des paramètres CC et PL (55) .

Vaessen et al, en 2011, ont détecté quant à eux une diminution du coefficient de clustering et une augmentation de la longueur de chemin dans cette même population (117), soit des résultats similaires à ceux retrouvés dans notre étude effectuée cette fois sur une pathologie plus ciblée, les HNP.

Plusieurs éléments peuvent expliquer l'hétérogénéité de ces résultats. En-dehors de différences méthodologiques certaines, les populations d'intérêt sont vastes et difficilement comparables d'une étude à l'autre.

De plus, les études mentionnées ici se sont principalement intéressées aux épilepsies temporales. Or, l'association connue entre antécédent personnel de crises convulsives hyperthermiques et apparition ultérieure de crises temporales – notamment par sclérose mésiale – peut constituer un facteur de confusion non négligeable.

L'âge de survenue des symptômes, la durée de l'épilepsie au moment de l'inclusion, la présence de malformations associées, ainsi que l'utilisation de médicaments anti-épileptiques, sont autant de facteurs de confusion potentiels.

Dans notre étude, pour tenter de limiter ces facteurs, nous avons tout d'abord restreint la population cible à la seule maladie des hétérotopies nodulaires de substance grise. De plus, après avoir apparié patients et contrôles sur l'âge et le sexe, nous avons tenu compte dans les tests statistiques de la durée d'évolution des symptômes. Enfin, les hétérotopies nodulaires péri-ventriculaires ne s'accompagnent pas de crise convulsive hyperthermique dans l'enfance.

En revanche, et comme l'ensemble des autres études publiées sur l'épilepsie, la prise de médicaments anti-épileptiques n'a pu être prise en compte, et peut constituer un facteur de confusion dans l'interprétation des altérations de réseau. Les médicaments anti-épileptiques peuvent en effet modifier la topologie du réseau cérébral (118) ; et n'ont pu être pris en compte que dans des études effectuées dans une population animale (119).

Nos résultats concordent avec ceux obtenus récemment dans les dysplasies corticales focales et les polymicrogyries, autres malformations corticales du même spectre que les HNP, où était également observée une diminution de la ségrégation du réseau (83).

c- Altération de l'organisation cérébrale en rapport avec l'âge

Dans les limites statistiques liées à une analyse de sous-groupes, nous avons mis en évidence un lien entre altération de l'organisation du réseau cérébral et âge des patients HNP, indépendamment de la durée d'évolution des symptômes. Cette association, suggérée par Christodoulou en 2012 (16), pourrait expliquer l'apparition souvent tardive des symptômes (adolescence tardive, jeune adulte) contrastant avec l'existence dès la naissance des nodules hétérotopiques. Elle pourrait d'autre part permettre de comprendre que, si les altérations diffuses du réseau n'affectent pas encore les enfants en bas âge, les patients HNP ne présentent pas de retard d'acquisition, contrairement aux autres malformations corticales.

2) Altérations focales de la connectivité et de la topologie du réseau cérébral fonctionnel liées aux HNP : résultats à l'échelle nodale

a- Altération de la connectivité au niveau régional : identification de noeuds pathologiques

Les réseaux fonctionnels cérébraux sont construits par des connexions de paires entre chaque noeud du réseau. En plus de l'exploration des propriétés topologiques, nous avons également analysé la connectivité fonctionnelle entre les régions cérébrales dans les réseaux de repos.

La méthode NBS nous a permis d'individualiser un sous-réseau interconnecté dont la connectivité est significativement diminuée chez les patients HNP par rapport aux contrôles. Ce réseau, dit "réseau NBS", est constitué de 19 noeuds liés par 24 connexions.

La méthode BRAPH a confirmé une altération des paramètres topologiques au sein de la quasi-totalité des noeuds impliqués dans ce sous-réseau, ainsi que dans quelques autres noeuds cérébraux qui n'ont pas été relevés par NBS. Cette petite discordance s'explique vraisemblablement en raison de l'absence d'implication de ces quelques noeuds supplémentaires dans une composante connexe de taille suffisante pour être retenue comme significative.

Les noeuds incriminés et qui présentent le plus d'anomalies dans l'organisation du réseau sont essentiellement le gyrus frontal moyen gauche et son segment orbitaire, le cortex olfactif bilatéral, les gyrus temporaux inférieurs, les gyrus entourant la scissure calcarine à droite comme à gauche, les cuneus, les gyrus rectus et lingual droit. Les gyrus cingulaire postérieur, fusiforme et lingual gauches, ainsi que le pôle temporal supérieur droit, la *pars triangularis* du gyrus frontal inférieur gauche et le gyrus parahippocampique droit font quant à eux partie des noeuds identifiés uniquement par la méthode BRAPH.

La répartition de ces noeuds dans différents lobes peut suggérer des altérations privilégiées dans les connexions fonctionnelles longue-distance.

b- Altération de la connectivité au niveau régional : étude des réseaux affectés

Le cortex cingulaire postérieur, le cortex pré-frontal médial, le gyrus parahippocampique, le cortex olfactif ainsi que le cunéus sont des régions majeures

impliquées dans le réseau du mode par défaut, l'un des premiers réseaux cérébraux fonctionnels de repos identifiés (120–122). Plus exactement, elles semblent appartenir au réseau en mode par défaut de type A selon la classification de Baker et al (2014). Ce réseau est impliqué dans la mémoire épisodique, préférentiellement détruit dans la maladie d'Alzheimer, et hyperactif au contraire en cas de schizophrénie. Une diminution de la connectivité de ce mode par défaut a déjà été mise en exergue chez les patients ayant subi un choc psychologique, mais des altérations de ce réseau ont également mises en évidence dans de nombreuses pathologies neurologiques, dont l'épilepsie (123,124). Aucune étude n'a néanmoins rapporté d'altération de la mémoire chez les patients atteints d'hétérotopie périventriculaire.

En revanche, les patients souffrant d'hétérotopie nodulaire de substance grise présentent classiquement des troubles dans la fluence de la lecture, contrastant avec une intelligence normale, ainsi qu'une attention et une mémoire de travail conservées (25). A partir de l'imagerie par tenseur de diffusion, Chang et al ont trouvé en 2007 une corrélation entre intégrité de la substance blanche et fluence de lecture dans la population HNP (125).

Or, l'atteinte d'un réseau rejoignant le cuneus (qui reçoit l'information visuelle du quadrant supérieur homolatéral, et qui est impliqué dans le traitement basique de l'information visuelle), les gyri entourant la scissure calcarine de manière bilatérale, les gyri linguaux et occipital supérieur (impliqués dans le cortex visuel associatif), et le gyrus fusiforme gauche (au niveau de l'aire de Broadman 37, décrite en 2002 comme une aire de la forme visuelle des mots) fait évoquer des difficultés de transmission dans le décodage de caractères graphiques. L'atteinte du gyrus fusiforme gauche (sans atteinte controlatérale) pourrait également impacter la conversion graphème-phonème, d'autant plus dans la lecture de langues « irrégulières » telles que le français ou l'anglais qui nécessitent un accès au lexique orthographique. L'atteinte de la *pars triangularis* (partie inférieure) du gyrus frontal inférieur gauche reflèterait enfin les processus lexico-sémantiques de la tâche de lecture. Cette dernière aire serait impliquée dans l'étape ultime de la lecture qui est l'accès au sens des mots, en permettant l'accès au système sémantique.

Nous pensons donc que la diminution de l'efficacité des noeuds identifiés dans notre étude grâce aux techniques NBS et BRAPH combinées, dont témoignent les différents

paramètres testés (augmentation de la longueur du chemin et de leur excentricité, diminution de leur coefficient de clustering, degré et robustesse), peut expliquer un ralentissement de la transmission de l'information au sein de ce réseau, potentiellement à l'origine des troubles dans la fluence de lecture.

Enfin, les gyri rectus sont quant à eux impliqués dans la régulation des émotions et de l'humeur, tout comme le cunéus. Des altérations de ce réseau ont notamment été retrouvées chez des patients atteints de dépression (126). Or, certaines études récentes pointent du doigt la probable sous-estimation des maladies neuropsychiatriques associées aux HNP, montrant que cette pathologie prédispose à des troubles neuropsychiatriques tels que la dépression, l'anxiété ou encore des troubles comportementaux (127). Là encore, notre étude a retrouvé une altération notable de la connectivité au sein de ces différents noeuds, pouvant favoriser l'apparition de tels troubles.

c- Corrélation des troubles de connectivité à l'échelle nodale avec la distance au nodule

Notre étude n'a pas montré de corrélation entre distance (géodésique comme fonctionnelle) au nodule et altérations de la connectivité.

Deux possibilités sont à considérer.

La première est qu'il n'existe effectivement pas de corrélation significative entre localisation du nodule hétérotopique et importance de l'altération du réseau local. Ces données reflèteraient donc un réseau s'altérant progressivement avec l'âge, co-existant avec les nodules mais sans effet direct de ces derniers sur la perturbation globale du réseau. Cette théorie expliquerait d'une part l'absence de corrélation retrouvée entre volume du nodule et importance des altérations topologiques. D'autre part, elle permettrait de comprendre que l'altération de la connectivité fonctionnelle a été identifiée au sein d'un sous-réseau spécifique, indépendant de la localisation des nodules hétérotopiques.

La seconde est que notre étude n'est pas assez puissante pour retrouver une corrélation (positive ou négative) entre distance au nodule et perturbations de la connectivité fonctionnelle.

Une corrélation positive sous-tendrait l'hypothèse selon laquelle les nodules hétérotopiques jouent un rôle direct dans l'altération diffuse du réseau cérébral, qui serait secondaire à la création progressive au cours des années de réseaux aberrants impliquant les nodules hétérotopiques et le néocortex.

Une corrélation négative témoignerait également d'un rôle direct des nodules dans la constitution d'un réseau diffusément altéré ; mais plutôt par le fait que l'accumulation de petites altérations à une échelle régionale entraînerait des anomalies de réseau plus diffuses à plus large échelle. Une petite altération proche du nodule pourrait en effet avoir un impact sur le réseau plus à distance, altérant progressivement le réseau à mesure que le cortex s'éloigne du nodule.

Enfin, on ne peut éliminer des corrélations différentes en fonction de la topographie du nodule, du profil génétique des individus, ...

S'agissant de la première étude ayant analysé les paramètres topologiques dans cette pathologie, nous ne disposons pas de données dans la littérature permettant d'affirmer ou d'infirmer l'une de ces hypothèses.

Cette étude ouvre la voie à une meilleure compréhension de la physiopathologie des HNP et peut déboucher sur de nouvelles stratégies thérapeutiques ciblées.

3) Connectivité fonctionnelle du nodule et similarité du profil de connectivité

a- Connectivité fonctionnelle cortico-nodulaire et distance au nodule

Nous avons trouvé une anti-corrélation significative entre connectivité fonctionnelle cortico-nodulaire et distance géodésique au nodule. En d'autres termes, le nodule hétérotopique présente une importante connectivité fonctionnelle avec le cortex adjacent. Ce résultat est concordant avec les précédentes études.

Christodoulou et al, en 2012, ont montré à l'aide du tenseur de diffusion et – pour la première fois – de l'IRM fonctionnelle de repos une importante connectivité structurelle et fonctionnelle entre nodules hétérotopiques et néocortex adjacent. Cette étude a fait suite à de

précédents travaux qui avaient rapporté à partir de données électroencéphalographiques intracrâniennes, des décharges épileptiques synchrones entre hétérotopie et cortex adjacent, suggérant des connexions fonctionnelles (31,128). De la même manière, des cas rapportés d'IRM fonctionnelle d'activation liée à l'électroencéphalogramme avaient identifié une activation simultanée entre hétérotopie et cortex adjacent (39,81,129).

L'intérêt principal de l'étude de Christodoulou réside en l'utilisation de l'IRM fonctionnelle de repos, qui permet de se passer de méthodes d'investigation invasives, et donne des résultats reproductibles. Notre étude apporte une nouvelle confirmation de l'existence de liens fonctionnels entre le nodule hétérotopique et le néocortex, également par IRM fonctionnelle de repos. Nous n'avons pas montré en revanche de relation entre ce lien fonctionnel et la durée d'évolution, contrairement à l'étude de Christodoulou.

b- Similarité et distance au nodule

De plus, nous avons mis en évidence une anticorrélation chez une majorité de patients entre similarité et distance au nodule. Autrement dit, les nodules hétérotopiques semblent présenter un profil de connectivité similaire à celui des zones corticales les plus proches d'eux, à savoir le « cortex adjacent ». Si l'existence d'une connectivité fonctionnelle entre nodule et cortex avoisinant (dont la plausibilité en est par ailleurs davantage renforcée) rendait probable un tel résultat, ce dernier apporte néanmoins plusieurs informations.

Tout d'abord, les nodules hétérotopiques auraient vraisemblablement une fonction propre, ce qui est tout à fait cohérent avec les études ayant rapporté des impacts fonctionnels après résection focale des nodules hétérotopiques.

D'autre part, cette fonction serait similaire à celle du cortex adjacent, ce qui a déjà été suspecté dans les études précédentes.

Cela impliquerait donc que la fonction des neurones (dont les hétérotopies) est définie avant même la migration neuronale, donc avant la septième semaine d'aménorrhée, et persiste tout au long des années.

4) Limites de l'étude

L'une des limites de notre étude est la petite taille de l'effectif (16 patients vs 22 contrôles), à l'origine d'une baisse de puissance statistique : 0,58-0,88 (moy : 0,68, SD 0,17) pour les mesures globales et 0,54 – 0,92 (moy : 0,64, SD 0,15) pour les mesures nodales. Une puissance statistique faible ne réduit pas seulement la probabilité de détecter un effet réel, mais réduit aussi la probabilité qu'un résultat statistiquement significatif reflète un réel effet (130).

De plus, en-dehors du problème de puissance, le faible effectif ne nous permet pas une analyse précise de sous-groupes. C'est pourquoi les découvertes de cette étude doivent être considérées comme exploratoires, et doivent être validées et élargies sur des échantillons plus importants avec une puissance statistique plus grande.

Toujours concernant notre population, nous avons apparié patients et contrôles sur le sexe et l'âge. Nous n'avons pas effectué d'appariement sur le QI (Quotient Intellectuel). Or, certaines études ont retrouvé des associations entre niveau de QI et connectivité (131), laissant suggérer qu'il pourrait s'agir d'un facteur de confusion dans notre analyse. Néanmoins, les patients HNP ne présentant habituellement pas de retard de développement ni d'altération des facultés intellectuelles, la distribution du QI entre les deux groupes n'est pas supposée très différente, et il est probable que ce facteur n'ait pas eu de rôle notable dans les différences observées.

Au niveau méthodologique, nous avons segmenté le cortex en 78 noeuds selon un référentiel validé. Néanmoins, d'autres modèles de segmentation existent, pouvant montrer différentes structures topologiques. De plus, des coefficients de corrélation linéaires ont été utilisés pour mesurer la connectivité fonctionnelle dans le réseau, ce qui pourrait mesurer seulement la relation linéaire entre deux séries temporelles. D'autres types de mesures de connectivité existent, telles que la cohérence et l'information mutuelle, susceptibles de mesurer les corrélations non linéaires entre deux séries temporelles. D'autres études sont nécessaires afin de comparer la topologie et la connectivité des réseaux fonctionnels construits avec différents ensembles de noeuds et d'autres mesures de connectivité.

Notre étude représente de plus sous la forme d'un réseau figé statique une moyenne de la connectivité fonctionnelle de repos qui est mesurée sur une durée de plusieurs minutes. Il s'agit de la même méthode que celle utilisée dans toutes les autres études s'étant intéressées à l'organisation topologique de réseaux cérébraux fonctionnels (132–134).

Cependant, certaines études récentes en IRM fonctionnelle ont montré que la connectivité cérébrale fonctionnelle de repos n'est pas statique (135). C'est pourquoi un travail futur est nécessaire pour explorer les changements topologiques de réseau dynamique à travers des durées de temps plus longues.

Enfin, toute étude effectuant de multiples tests statistiques s'expose au risque de faux positifs. Néanmoins, la confiance en nos résultats est élevée, les résultats étant similaires lors de l'analyse par les méthodes NBS et BRAPH, et l'étude des différents paramètres de réseau se recoupant.

Nous avons de plus pris soin d'utiliser la méthode NBS ainsi que les méthode de correction de Bonferroni et de Benjamini pour limiter ce risque de faux positifs au maximum.

Concernant le choix du seuil utilisé pour la méthode NBS, il n'existe pas de règle définie afin de le choisir. Les seuils conservateurs, tels que celui utilisé dans cette étude ($p < 0,001 \Leftrightarrow t\text{-test} > 3,1$), caractérisent des différences focales fortes ; tandis que les seuils moins restrictifs (par exemple $p < 0,05$) caractérisent des différences plus subtiles mais étendues (99). Bien que le choix du seuil affecte la sensibilité de la méthode, le contrôle du taux de faux positifs reste garanti indépendamment du seuil choisi.

5) Synthèse des résultats

D'après l'ensemble de nos résultats, il semblerait donc co-exister chez les patients hétérotopiques deux phénomènes malformatifs associés.

Le premier serait à l'origine d'une atteinte diffuse de l'organisation cérébrale, aboutissant via une diminution de la structure « petit-monde » à une perte de l'efficacité de transmission des informations. Cette atteinte créerait des conditions favorables au déclenchement de crises convulsives, expliquant les résultats décevants d'un traitement focal. L'altération de la connectivité se concentrerait de plus principalement au sein d'un sous-réseau spécifique, impliquant le mode par défaut, le système limbique et un réseau particulièrement impliqué dans la lecture, pouvant expliquer les symptômes parfois rencontrés dans cette pathologie. Cette atteinte diffuse se développerait progressivement au

fil des années, pouvant peut-être expliquer d'une part le début tardif des crises convulsives et d'autre part l'absence de retard d'acquisition chez ces patients.

Le second phénomène consisterait en un défaut de migration neuronale à l'origine des nodules hétérotopiques. Ces nodules, bien qu'à distance du néocortex qu'ils étaient censés rejoindre, garderaient une connectivité fonctionnelle privilégiée avec ce cortex adjacent. Cette connectivité aurait une responsabilité dans l'épileptogenèse (le cortex adjacent et le nodule hétérotopique étant alors le point de départ des crises) mais aussi dans la fonction cérébrale normale (les nodules hétérotopiques ayant un profil de connectivité similaire à celui du cortex adjacent). Cette similarité de connectivité semble témoigner du fait que la fonction des neurones est acquise avant la migration neuronale, donc avant la septième semaine d'aménorrhée ; et qu'elle persiste tout au long de la vie.

Cette étude exploratoire est une première et importante étape. Les découvertes préliminaires des différences de groupes nécessitent leur confirmation sur de plus vastes populations. Une fois confirmés, ces résultats pourraient être la base d'études longitudinales testant d'importantes questions telles que :

1- comment la structure topologique du réseau et la connectivité fonctionnelle changent dans les patients HNP à travers les différents stades de la maladie (ie en fonction des symptômes : asymptomatique / épilepsie partielle / retard mental) et en fonction de la durée d'évolution

2- si ces anomalies sont présentes tôt dans le développement, même avant l'apparition des symptômes

3- quels facteurs contribuent au développement des anomalies de l'organisation du réseau

4- l'influence des médicaments anti-épileptiques sur les altérations de l'organisation du réseau

5- l'intérêt de l'IRM fonctionnelle de repos en bilan pré-opératoire chez les patients hétérotopiques

CONCLUSION

Notre étude a étudié pour la première fois la connectivité fonctionnelle dans les hétérotopies de substance grise à l'aide de la théorie des réseaux.

Nous avons retrouvé des altérations diffuses de la connectivité fonctionnelle cérébrale chez les patients atteints d'hétérotopies nodulaires de substance grise, expliquant potentiellement les résultats décevants des chirurgies focales.

Nous avons mis en évidence une atteinte préférentielle d'un sous-réseau connecté, impliquant le réseau de mode par défaut ; ainsi que d'autres noeuds privilégiés, expliquant possiblement les autres symptômes rapportés chez ces patients.

L'atteinte spécifique de certains noeuds, indépendamment de la localisation ou du volume des nodules, plaide pour une altération diffuse du réseau cérébral parallèle à la maladie hétérotopique, davantage que pour un rôle direct du nodule dans l'ontogenèse des altérations topologiques.

La majoration des altérations avec l'âge peut expliquer l'apparition tardive des symptômes tardive ainsi que l'absence de retard d'acquisition.

Enfin, conformément aux données suggérées par les précédentes études, nous avons mis en évidence une connectivité fonctionnelle entre le nodule hétérotopique et le cortex le plus proche, expliquant l'impact fonctionnel après résection du nodule, et sous-tendant l'idée que les fonctions des neurones sont acquises avant la migration neuronale, et dans le cas des nodules hétérotopiques conservées tout au long d'une vie.

Au total, cette étude permet de mieux comprendre la physiopathologie de cette maladie, et permet d'ouvrir des perspectives pour une prise en charge plus adaptée des patients hétérotopiques et plus généralement épileptiques.

De plus larges études prospectives devront être conduites pour confirmer les résultats obtenus, pour tenter d'établir une corrélation entre altérations du réseau et paramètres cliniques (score de mémoire, lecture...) ainsi que pour prédire la réponse à une éventuelle chirurgie.

ANNEXE N°1

| Noms anatomiques des noeuds | Paramètres topologiques altérés | HET vs CON ; p-valeur |
|---|---|--|
| Gyrus pré-central droit | NS | |
| Gyrus frontal supérieur gauche | NS | |
| Gyrus frontal moyen gauche | Robustesse Excentricité Longueur du chemin Centralité de proximité | 31,9 vs 39,1 ; p<0,01 4,5 vs 3,8 ; p<0,01 2,4862 vs 2,1247 ; p=0,01 0,4 vs 0,5 ; p=0,01 |
| Segment orbitaire du gyrus frontal moyen gauche | Robustesse Excentricité Longueur du chemin | 25.9013 vs 32.9008 ; p=0,016 4.8461 vs 4.0910 ; p=0,01 2.8827 vs 2.4443 ; p=0,016 |
| Cortex olfactif gauche | Degré | 67,3125 vs 73,4 ; p= 0,01 |
| Cortex olfactif droit | Degré Longueur du chemin Coefficient de clustering | 59,4375 vs 70,2 ; p<0,01 3.6122 vs 2.8757 ; p<0,01 0,2699 vs 0,3565 ; p=0,01 |
| Gyrus rectus gauche | Coefficient de clustering | 0,3517 vs 0,4142 ; p=0,014 |
| Gyrus rectus droit | Coefficient de clustering | 0,3483 vs 0,4006 ; p =0,015 |
| Gyri cingulaire médian gauche et paracingulaire | NS | |
| Scissure calcarine gauche et cortex avoisinant | Excentricité Coefficient de clustering | 4,8061 vs 4,0257 ; p<0,01 0,3298 vs 0,4111 ; p<0,01 |
| Scissure calcarine droite et cortex avoisinant | Excentricité | 4,5423 vs 4,0223 ; p=0,014 |
| Cunéus gauche | Robustesse Excentricité Longueur du chemin | 32.3169 vs 38.1457 ; p=0,016 4.6733 vs 4,0157 ; p=0,017 2.5197 vs 2.1930 ; p=0,02 |
| Cunéus droit | Excentricité Longueur du chemin | 4,7925 vs 4,0290 ; p<0,01 2,5127 vs 2,1035 ; p<0,01 |
| Gyrus lingual droit | Excentricité Centralité de proximité | 4,7232 vs 3,9780 ; p=0,01 0,35 vs 0,42 ; p=0,013 |
| Gyrus occipital supérieur droit | Excentricité | 4,9315 vs 4,2393 ; p=0,016 |
| Gyrus pariétal supérieur gauche | NS | |
| Gyrus pariétal supérieur droit | NS | |
| Gyrus temporal inférieur gauche | Excentricité | 4.5009 vs 3.7078 ; p = 0,012 |
| Gyrus temporal inférieur droit | Excentricité | 4.4207 vs 3.6411 ; p<0,01 |

Table 5 : Paramètres topologiques cérébraux régionaux significativement altérés chez les patients HNP au niveau des 19 noeuds appartenant au « sous-réseau NBS »

Les différences non significatives ($p > 0,017$) ainsi que les résultats des autres noeuds ne sont pas consignés dans ce tableau.

BIBLIOGRAPHIE

1. OMS | Épilepsie [Internet]. WHO. [cited 2017 Aug 27]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs999/fr/>
2. WHO | Epilepsy [Internet]. WHO. [cited 2017 Aug 26]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs999/en/>
3. L'épilepsie: état des lieux en 2017 [Internet]. FFRE. 2017 [cited 2017 Aug 27]. Available from: <http://www.fondation-epilepsie.fr/lepilepsie-etat-lieux-2017/>
4. Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med*. 2000 Feb 3;342(5):314–9.
5. Bernasconi N, Bernasconi A. Epilepsy: Imaging the epileptic brain--time for new standards. *Nat Rev Neurol*. 2014 Mar;10(3):133–4.
6. Kwan P, Schachter SC, Brodie MJ. Drug-resistant epilepsy. *N Engl J Med*. 2011 Sep 8;365(10):919–26.
7. Ramos-Lizana J, Rodriguez-Lucenilla MI, Aguilera-López P, Aguirre-Rodríguez J, Cassinello-García E. A study of drug-resistant childhood epilepsy testing the new ILAE criteria. *Seizure*. 2012 May;21(4):266–72.
8. Melbourne Chambers R, Morrison-Levy N, Chang S, Tapper J, Walker S, Tulloch-Reid M. Cognition, academic achievement, and epilepsy in school-age children: a case-control study in a developing country. *Epilepsy Behav*. 2014 Apr;33:39–44.
9. Bernasconi A, Bernasconi N, Bernhardt BC, Schrader D. Advances in MRI for “cryptogenic” epilepsies. *Nat Rev Neurol*. 2011 Feb;7(2):99–108.
10. Pati S, Alexopoulos AV. Pharmacoresistant epilepsy: from pathogenesis to current and emerging therapies. *Cleve Clin J Med*. 2010 Jul;77(7):457–67.
11. Leventer RJ, Guerrini R, Dobyns WB. Malformations of cortical development and epilepsy. *Dialogues Clin Neurosci*. 2008;10(1):47–62.
12. Wang ZI, Alexopoulos AV, Jones SE, Jaisani Z, Najm IM, Prayson RA. The pathology of magnetic-resonance-imaging-negative epilepsy. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc*. 2013 Aug;26(8):1051–8.
13. Dubeau F, Tampieri D, Lee N, Andermann E, Carpenter S, Leblanc R, et al. Periventricular and subcortical nodular heterotopia. A study of 33 patients. *Brain J Neurol*. 1995 Oct;118 (Pt 5):1273–87.
14. Li LM, Dubeau F, Andermann F, Fish DR, Watson C, Cascino GD, et al. Periventricular nodular heterotopia and intractable temporal lobe epilepsy: poor outcome after temporal lobe resection. *Ann Neurol*. 1997 May;41(5):662–8.
15. Aghakhani Y, Kinay D, Gotman J, Soualmi L, Andermann F, Olivier A, et al. The role of periventricular nodular heterotopia in epileptogenesis. *Brain J Neurol*. 2005 Mar;128(Pt 3):641–51.
16. Christodoulou JA, Walker LM, Del Tufo SN, Katzir T, Gabrieli JDE, Whitfield-Gabrieli S, et al. Abnormal structural and functional brain connectivity in gray matter heterotopia. *Epilepsia*. 2012 Jun 1;53(6):1024–32.

17. Cottier JP, Toutain A, Hommet C, Sembely C, Bosq M, Texier N, et al. Malformations corticales et épilepsie : apport de l'IRM. Datarevues02210363008711-C11621 [Internet]. 2008 Mar 19 [cited 2016 Jun 23]; Available from: <http://www.em-consulte.com/en/article/121887>
18. Barkovich AJ, Guerrini R, Kuzniecky RI, Jackson GD, Dobyns WB. A developmental and genetic classification for malformations of cortical development: update 2012. *Brain J Neurol.* 2012 May;135(Pt 5):1348–69.
19. Sisodiya SM. Malformations of cortical development: burdens and insights from important causes of human epilepsy. *Lancet Neurol.* 2004 Jan;3(1):29–38.
20. Raymond AA, Fish DR, Sisodiya SM, Alsanjari N, Stevens JM, Shorvon SD. Abnormalities of gyration, heterotopias, tuberous sclerosis, focal cortical dysplasia, microdysgenesis, dysembryoplastic neuroepithelial tumour and dysgenesis of the archicortex in epilepsy. Clinical, EEG and neuroimaging features in 100 adult patients. *Brain J Neurol.* 1995 Jun;118 (Pt 3):629–60.
21. Chen MH, Walsh CA. FLNA-Related Periventricular Nodular Heterotopia. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Wallace SE, Amemiya A, Bean LJ, et al., editors. GeneReviews(®) [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993 [cited 2017 Aug 25]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1213/>
22. Kato K, Miya F, Hori I, Ieda D, Ohashi K, Negishi Y, et al. A novel missense mutation in the HECT domain of NEDD4L identified in a girl with periventricular nodular heterotopia, polymicrogyria and cleft palate. *J Hum Genet.* 2017 Sep;62(9):861–3.
23. Broix L, Jagline H, Ivanova E, Schmucker S, Drouot N, Clayton-Smith J, et al. Mutations in the HECT domain of NEDD4L lead to AKT-mTOR pathway deregulation and cause periventricular nodular heterotopia. *Nat Genet.* 2016 Nov;48(11):1349–58.
24. Lu J, Sheen V. Periventricular heterotopia. *Epilepsy Behav EB.* 2005 Sep;7(2):143–9.
25. Chang BS, Ly J, Appignani B, Bodell A, Apse KA, Ravenscroft RS, et al. Reading impairment in the neuronal migration disorder of periventricular nodular heterotopia. *Neurology.* 2005 Mar 8;64(5):799–803.
26. Srour M, Rioux M-F, Varga C, Lortie A, Major P, Robitaille Y, et al. The clinical spectrum of nodular heterotopias in children: report of 31 patients. *Epilepsia.* 2011 Apr;52(4):728–37.
27. Lange M, Kasper B, Bohring A, Rutsch F, Kluger G, Hoffjan S, et al. 47 patients with FLNA associated periventricular nodular heterotopia. *Orphanet J Rare Dis.* 2015 Oct 15;10:134.
28. Sarnat HB, Curatolo P. Malformations of the Nervous System. Newnes; 2007. 690 p.
29. Preul MC, Leblanc R, Cendes F, Dubeau F, Reutens D, Spreafico R, et al. Function and organization in dysgenic cortex. Case report. *J Neurosurg.* 1997 Jul;87(1):113–21.
30. Scherer C, Schuele S, Minotti L, Chabardes S, Hoffmann D, Kahane P. Intrinsic epileptogenicity of an isolated periventricular nodular heterotopia. *Neurology.* 2005 Aug 9;65(3):495–6.
31. Tassi L, Colombo N, Cossu M, Mai R, Francione S, Lo Russo G, et al. Electroclinical, MRI and neuropathological study of 10 patients with nodular heterotopia, with surgical outcomes. *Brain J Neurol.* 2005 Feb;128(Pt 2):321–37.
32. Agari T, Mihara T, Baba K, Kobayashi K, Usui N, Terada K, et al. Successful treatment of epilepsy by resection of periventricular nodular heterotopia. *Acta Med Okayama.* 2012;66(6):487–92.

33. James JS, Rajesh P, Chandran AV, Kesavadas C. fMRI paradigm designing and post-processing tools. *Indian J Radiol Imaging*. 2014;24(1):13–21.
34. Fox MD, Raichle ME. Spontaneous fluctuations in brain activity observed with functional magnetic resonance imaging. *Nat Rev Neurosci*. 2007 Sep;8(9):700–11.
35. Feinberg DA, Moeller S, Smith SM, Auerbach E, Ramanna S, Gunther M, et al. Multiplexed echo planar imaging for sub-second whole brain fMRI and fast diffusion imaging. *PloS One*. 2010 Dec 20;5(12):e15710.
36. Berl MM, Balsamo LM, Xu B, Moore EN, Weinstein SL, Conry JA, et al. Seizure focus affects regional language networks assessed by fMRI. *Neurology*. 2005 Nov 22;65(10):1604–11.
37. Janszky J, Jokeit H, Kontopoulou K, Mertens M, Ebner A, Pohlmann-Eden B, et al. Functional MRI predicts memory performance after right mesiotemporal epilepsy surgery. *Epilepsia*. 2005 Feb;46(2):244–50.
38. Voets NL, Adcock JE, Stacey R, Hart Y, Carpenter K, Matthews PM, et al. Functional and structural changes in the memory network associated with left temporal lobe epilepsy. *Hum Brain Mapp*. 2009 Dec;30(12):4070–81.
39. Janszky J, Ebner A, Kruse B, Mertens M, Jokeit H, Seitz RJ, et al. Functional organization of the brain with malformations of cortical development. *Ann Neurol*. 2003 Jun;53(6):759–67.
40. Jirsch JD, Bernasconi N, Villani F, Vitali P, Avanzini G, Bernasconi A. Sensorimotor organization in double cortex syndrome. *Hum Brain Mapp*. 2006 Jun;27(6):535–43.
41. Dumoulin SO, Jirsch JD, Bernasconi A. Functional organization of human visual cortex in occipital polymicrogyria. *Hum Brain Mapp*. 2007 Dec;28(12):1302–12.
42. Sommer B, Grummich P, Coras R, Kasper BS, Blumcke I, Hamer HM, et al. Integration of functional neuronavigation and intraoperative MRI in surgery for drug-resistant extratemporal epilepsy close to eloquent brain areas. *Neurosurg Focus*. 2013 Apr;34(4):E4.
43. Van Essen DC, Ugurbil K, Auerbach E, Barch D, Behrens TEJ, Bucholz R, et al. The Human Connectome Project: a data acquisition perspective. *NeuroImage*. 2012 Oct 1;62(4):2222–31.
44. Cabral J, Kringelbach ML, Deco G. Exploring the network dynamics underlying brain activity during rest. *Prog Neurobiol*. 2014 Mar;114:102–31.
45. Lee MH, Smyser CD, Shimony JS. Resting state fMRI: A review of methods and clinical applications. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2013 Oct;34(10):1866–72.
46. Biswal B, Yetkin FZ, Haughton VM, Hyde JS. Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI. *Magn Reson Med*. 1995 Oct;34(4):537–41.
47. Constable RT, Scheinost D, Finn ES, Shen X, Hampson M, Winstanley FS, et al. Potential use and challenges of functional connectivity mapping in intractable epilepsy. *Front Neurol*. 2013;4:39.
48. Damoiseaux JS, Rombouts S a. RB, Barkhof F, Scheltens P, Stam CJ, Smith SM, et al. Consistent resting-state networks across healthy subjects. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006 Sep 12;103(37):13848–53.
49. Biswal BB, Mennes M, Zuo X-N, Gohel S, Kelly C, Smith SM, et al. Toward discovery science of human brain function. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010 Mar 9;107(10):4734–9.

50. Greicius MD, Krasnow B, Reiss AL, Menon V. Functional connectivity in the resting brain: a network analysis of the default mode hypothesis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003 Jan 7;100(1):253–8.
51. Fox MD, Corbetta M, Snyder AZ, Vincent JL, Raichle ME. Spontaneous neuronal activity distinguishes human dorsal and ventral attention systems. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006 Jun 27;103(26):10046–51.
52. Smith SM, Fox PT, Miller KL, Glahn DC, Fox PM, Mackay CE, et al. Correspondence of the brain's functional architecture during activation and rest. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009 Aug 4;106(31):13040–5.
53. Bonilha L, Nesland T, Martz GU, Joseph JE, Spampinato MV, Edwards JC, et al. Medial temporal lobe epilepsy is associated with neuronal fibre loss and paradoxical increase in structural connectivity of limbic structures. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012 Sep;83(9):903–9.
54. Bernhardt BC, Chen Z, He Y, Evans AC, Bernasconi N. Graph-theoretical analysis reveals disrupted small-world organization of cortical thickness correlation networks in temporal lobe epilepsy. *Cereb Cortex N Y N 1991*. 2011 Sep;21(9):2147–57.
55. Liao W, Zhang Z, Pan Z, Mantini D, Ding J, Duan X, et al. Altered functional connectivity and small-world in mesial temporal lobe epilepsy. *PLoS One*. 2010 Jan 8;5(1):e8525.
56. Wang J, Qiu S, Xu Y, Liu Z, Wen X, Hu X, et al. Graph theoretical analysis reveals disrupted topological properties of whole brain functional networks in temporal lobe epilepsy. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol*. 2014 Sep;125(9):1744–56.
57. Bernhardt BC, Bernasconi N, Hong S-J, Dery S, Bernasconi A. Subregional Mesiotemporal Network Topology Is Altered in Temporal Lobe Epilepsy. *Cereb Cortex N Y N 1991*. 2016 Jul;26(7):3237–48.
58. Newman M. The Structure and Function of Complex Networks. *SIAM Rev*. 2003 Jan 1;45(2):167–256.
59. Rubinov M, Sporns O. Complex network measures of brain connectivity: uses and interpretations. *NeuroImage*. 2010 Sep;52(3):1059–69.
60. Sporns O. From simple graphs to the connectome: networks in neuroimaging. *NeuroImage*. 2012 Aug 15;62(2):881–6.
61. Bullmore E, Sporns O. Complex brain networks: graph theoretical analysis of structural and functional systems. *Nat Rev Neurosci*. 2009 Mar;10(3):186–98.
62. Sporns O, Zwi JD. The small world of the cerebral cortex. *Neuroinformatics*. 2004;2(2):145–62.
63. Van den Heuvel MP, Sporns O. Rich-club organization of the human connectome. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. 2011 Nov 2;31(44):15775–86.
64. Science P la. Le connectome et les réseaux cérébraux [Internet]. *CerveauetPsycho.fr*. [cited 2017 Aug 26]. Available from: http://www.cerveauetpsycho.fr/ewb_pages/a/article-le-connectome-et-les-reseaux-cerebraux-32470.php
65. Watts DJ, Strogatz SH. Collective dynamics of “small-world” networks. *Nature*. 1998 Jun 4;393(6684):440–2.

66. Latora V, Marchiori M. Efficient behavior of small-world networks. *Phys Rev Lett*. 2001 Nov 5;87(19):198701.
67. Xu T, Cullen KR, Mueller B, Schreiner MW, Lim KO, Schulz SC, et al. Network analysis of functional brain connectivity in borderline personality disorder using resting-state fMRI. *NeuroImage Clin*. 2016;11:302–15.
68. He Y, Chen ZJ, Evans AC. Small-world anatomical networks in the human brain revealed by cortical thickness from MRI. *Cereb Cortex N Y N 1991*. 2007 Oct;17(10):2407–19.
69. Achard S, Salvador R, Whitcher B, Suckling J, Bullmore E. A resilient, low-frequency, small-world human brain functional network with highly connected association cortical hubs. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. 2006 Jan 4;26(1):63–72.
70. Salvador R, Suckling J, Coleman MR, Pickard JD, Menon D, Bullmore E. Neurophysiological architecture of functional magnetic resonance images of human brain. *Cereb Cortex N Y N 1991*. 2005 Sep;15(9):1332–42.
71. Stam CJ. Functional connectivity patterns of human magnetoencephalographic recordings: a “small-world” network? *Neurosci Lett*. 2004 Jan 23;355(1-2):25–8.
72. Hagmann P, Cammoun L, Gigandet X, Meuli R, Honey CJ, Wedeen VJ, et al. Mapping the structural core of human cerebral cortex. *PLoS Biol*. 2008 Jul 1;6(7):e159.
73. He Y, Dagher A, Chen Z, Charil A, Zijdenbos A, Worsley K, et al. Impaired small-world efficiency in structural cortical networks in multiple sclerosis associated with white matter lesion load. *Brain J Neurol*. 2009 Dec;132(Pt 12):3366–79.
74. He Y, Chen Z, Evans A. Structural insights into aberrant topological patterns of large-scale cortical networks in Alzheimer’s disease. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. 2008 Apr 30;28(18):4756–66.
75. Stam CJ, Jones BF, Nolte G, Breakspear M, Scheltens P. Small-world networks and functional connectivity in Alzheimer’s disease. *Cereb Cortex N Y N 1991*. 2007 Jan;17(1):92–9.
76. Bassett DS, Bullmore E, Verchinski BA, Mattay VS, Weinberger DR, Meyer-Lindenberg A. Hierarchical organization of human cortical networks in health and schizophrenia. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. 2008 Sep 10;28(37):9239–48.
77. Bassett DS, Bullmore ET. Human brain networks in health and disease. *Curr Opin Neurol*. 2009 Aug;22(4):340–7.
78. Rubinov M, Knock SA, Stam CJ, Micheloyannis S, Harris AWF, Williams LM, et al. Small-world properties of nonlinear brain activity in schizophrenia. *Hum Brain Mapp*. 2009 Feb;30(2):403–16.
79. Liu Y, Liang M, Zhou Y, He Y, Hao Y, Song M, et al. Disrupted small-world networks in schizophrenia. *Brain J Neurol*. 2008 Apr;131(Pt 4):945–61.
80. Scharfman HE. The neurobiology of epilepsy. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2007 Jul;7(4):348–54.
81. Archer JS, Abbott DF, Masterton RAJ, Palmer SM, Jackson GD. Functional MRI interactions between dysplastic nodules and overlying cortex in periventricular nodular heterotopia. *Epilepsy Behav EB*. 2010 Dec;19(4):631–4.

82. Valton L, Guye M, McGonigal A, Marquis P, Wendling F, Régis J, et al. Functional interactions in brain networks underlying epileptic seizures in bilateral diffuse periventricular heterotopia. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol*. 2008 Jan;119(1):212–23.
83. Im K, Paldino MJ, Poduri A, Sporns O, Grant PE. Altered white matter connectivity and network organization in polymicrogyria revealed by individual gyral topology-based analysis. *NeuroImage*. 2014 Feb 1;86:182–93.
84. Van Diessen E, Zweiphenning WJEM, Jansen FE, Stam CJ, Braun KPJ, Otte WM. Brain Network Organization in Focal Epilepsy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PloS One*. 2014;9(12):e114606.
85. Meroni A, Galli C, Bramerio M, Tassi L, Colombo N, Cossu M, et al. Nodular heterotopia: a neuropathological study of 24 patients undergoing surgery for drug-resistant epilepsy. *Epilepsia*. 2009 Jan;50(1):116–24.
86. Chao-Gan Y, Yu-Feng Z. DPARSF: A MATLAB Toolbox for “Pipeline” Data Analysis of Resting-State fMRI. *Front Syst Neurosci* [Internet]. 2010 May 14 [cited 2016 Feb 12];4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2889691/>
87. Sladky R, Friston KJ, Tröstl J, Cunnington R, Moser E, Windischberger C. Slice-timing effects and their correction in functional MRI. *NeuroImage*. 2011 Sep 15;58(2):588–94.
88. Suckling J, Long C, Triantafyllou C, Brammer M, Bullmore E. Variable precision registration via wavelets: optimal spatial scales for inter-subject registration of functional MRI. *NeuroImage*. 2006 May 15;31(1):197–208.
89. Ashburner J, Friston KJ. Voxel-based morphometry--the methods. *NeuroImage*. 2000 Jun;11(6 Pt 1):805–21.
90. Fonov V, Evans AC, Botteron K, Almli CR, McKinstry RC, Collins DL, et al. Unbiased average age-appropriate atlases for pediatric studies. *NeuroImage*. 2011 Jan 1;54(1):313–27.
91. Lu H, Zuo Y, Gu H, Waltz JA, Zhan W, Scholl CA, et al. Synchronized delta oscillations correlate with the resting-state functional MRI signal. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007 Nov 13;104(46):18265–9.
92. Zuo X-N, Kelly C, Adelstein JS, Klein DF, Castellanos FX, Milham MP. Reliable intrinsic connectivity networks: test-retest evaluation using ICA and dual regression approach. *NeuroImage*. 2010 Feb 1;49(3):2163–77.
93. Cordes D, Haughton V, Carew JD, Arfanakis K, Maravilla K. Hierarchical clustering to measure connectivity in fMRI resting-state data. *Magn Reson Imaging*. 2002 May;20(4):305–17.
94. Fox MD, Snyder AZ, Vincent JL, Corbetta M, Van Essen DC, Raichle ME. The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005 Jul 5;102(27):9673–8.
95. Murphy K, Birn RM, Handwerker DA, Jones TB, Bandettini PA. The impact of global signal regression on resting state correlations: are anti-correlated networks introduced? *NeuroImage*. 2009 Feb 1;44(3):893–905.
96. Yang GJ, Murray JD, Repovs G, Cole MW, Savic A, Glasser MF, et al. Altered global brain signal in schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014 May 20;111(20):7438–43.

97. Bernhardt BC, Hong S, Bernasconi A, Bernasconi N. Imaging structural and functional brain networks in temporal lobe epilepsy. *Front Hum Neurosci* [Internet]. 2013 Oct 1 [cited 2016 May 20];7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3787804/>
98. Tzourio-Mazoyer N, Landeau B, Papathanassiou D, Crivello F, Etard O, Delcroix N, et al. Automated anatomical labeling of activations in SPM using a macroscopic anatomical parcellation of the MNI MRI single-subject brain. *NeuroImage*. 2002 Jan;15(1):273–89.
99. Zalesky A, Fornito A, Bullmore ET. Network-based statistic: identifying differences in brain networks. *NeuroImage*. 2010 Dec;53(4):1197–207.
100. Ahuja RK, Magnanti TL, Orlin JB. *Network Flows: Theory, Algorithms, and Applications*. 1 edition. Englewood Cliffs, N.J: Pearson; 1993. 864 p.
101. Mijalkov M, Kakaei E, Pereira JB, Westman E, Volpe G, Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. BRAPH: A graph theory software for the analysis of brain connectivity. *PloS One*. 2017;12(8):e0178798.
102. Koepp MJ, Woermann FG. Imaging structure and function in refractory focal epilepsy. *Lancet Neurol*. 2005 Jan;4(1):42–53.
103. Otte WM, van Eijsden P, Sander JW, Duncan JS, Dijkhuizen RM, Braun KPJ. A meta-analysis of white matter changes in temporal lobe epilepsy as studied with diffusion tensor imaging. *Epilepsia*. 2012 Apr;53(4):659–67.
104. Gross DW. Diffusion tensor imaging in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*. 2011 Jul;52 Suppl 4:32–4.
105. Coan AC, Appenzeller S, Bonilha L, Li LM, Cendes F. Seizure frequency and lateralization affect progression of atrophy in temporal lobe epilepsy. *Neurology*. 2009 Sep 15;73(11):834–42.
106. Bernhardt BC, Worsley KJ, Kim H, Evans AC, Bernasconi A, Bernasconi N. Longitudinal and cross-sectional analysis of atrophy in pharmacoresistant temporal lobe epilepsy. *Neurology*. 2009 May 19;72(20):1747–54.
107. Bernasconi N, Natsume J, Bernasconi A. Progression in temporal lobe epilepsy: differential atrophy in mesial temporal structures. *Neurology*. 2005 Jul 26;65(2):223–8.
108. Carbo EWS, Hillebrand A, van Dellen E, Tewarie P, de Witt Hamer PC, Baayen JC, et al. Dynamic hub load predicts cognitive decline after resective neurosurgery. *Sci Rep*. 2017 Feb 7;7:42117.
109. Martino J, Honma SM, Findlay AM, Guggisberg AG, Owen JP, Kirsch HE, et al. Resting functional connectivity in patients with brain tumors in eloquent areas. *Ann Neurol*. 2011 Mar;69(3):521–32.
110. Van Dellen E, Douw L, Hillebrand A, de Witt Hamer PC, Baayen JC, Heimans JJ, et al. Epilepsy surgery outcome and functional network alterations in longitudinal MEG: a minimum spanning tree analysis. *NeuroImage*. 2014 Feb 1;86:354–63.
111. Van Dellen E, de Witt Hamer PC, Douw L, Klein M, Heimans JJ, Stam CJ, et al. Connectivity in MEG resting-state networks increases after resective surgery for low-grade glioma and correlates with improved cognitive performance. *NeuroImage Clin*. 2012;2:1–7.
112. Douw L, de Groot M, van Dellen E, Aronica E, Heimans JJ, Klein M, et al. Local MEG networks: the missing link between protein expression and epilepsy in glioma patients? *NeuroImage*. 2013 Jul 15;75:195–203.

113. Douw L, DeSalvo MN, Tanaka N, Cole AJ, Liu H, Reinsberger C, et al. Dissociated multimodal hubs and seizures in temporal lobe epilepsy. *Ann Clin Transl Neurol*. 2015 Apr;2(4):338–52.
114. Chavez M, Valencia M, Navarro V, Latora V, Martinerie J. Functional modularity of background activities in normal and epileptic brain networks. *Phys Rev Lett*. 2010 Mar 19;104(11):118701.
115. Horstmann M-T, Bialonski S, Noennig N, Mai H, Prusseit J, Wellmer J, et al. State dependent properties of epileptic brain networks: comparative graph-theoretical analyses of simultaneously recorded EEG and MEG. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol*. 2010 Feb;121(2):172–85.
116. Vlooswijk MCG, Vaessen MJ, Jansen JFA, de Krom MCFTM, Majoie HJM, Hofman P a. M, et al. Loss of network efficiency associated with cognitive decline in chronic epilepsy. *Neurology*. 2011 Sep 6;77(10):938–44.
117. Vaessen MJ, Jansen JFA, Vlooswijk MCG, Hofman PAM, Majoie HJM, Aldenkamp AP, et al. White matter network abnormalities are associated with cognitive decline in chronic epilepsy. *Cereb Cortex N Y N 1991*. 2012 Sep;22(9):2139–47.
118. Marsh ED, Brooks-Kayal AR, Porter BE. Seizures and antiepileptic drugs: does exposure alter normal brain development? *Epilepsia*. 2006 Dec;47(12):1999–2010.
119. Otte WM, Dijkhuizen RM, van Meer MPA, van der Hel WS, Verlinde SAMW, van Nieuwenhuizen O, et al. Characterization of functional and structural integrity in experimental focal epilepsy: reduced network efficiency coincides with white matter changes. *PloS One*. 2012;7(7):e39078.
120. Buckner RL, Andrews-Hanna JR, Schacter DL. The brain's default network: anatomy, function, and relevance to disease. *Ann N Y Acad Sci*. 2008 Mar;1124:1–38.
121. Sreenivas S, Boehm SG, Linden DEJ. Emotional faces and the default mode network. *Neurosci Lett*. 2012 Jan 11;506(2):229–34.
122. Wolf RC, Sambataro F, Vasic N, Schmid M, Thomann PA, Bientreux SD, et al. Aberrant connectivity of resting-state networks in borderline personality disorder. *J Psychiatry Neurosci JPN*. 2011 Nov;36(6):402–11.
123. Broyd SJ, Demanuele C, Debener S, Helps SK, James CJ, Sonuga-Barke EJS. Default-mode brain dysfunction in mental disorders: a systematic review. *Neurosci Biobehav Rev*. 2009 Mar;33(3):279–96.
124. Luo C, Li Q, Lai Y, Xia Y, Qin Y, Liao W, et al. Altered functional connectivity in default mode network in absence epilepsy: a resting-state fMRI study. *Hum Brain Mapp*. 2011 Mar;32(3):438–49.
125. Chang BS, Katzir T, Liu T, Coriveau K, Barzillai M, Apse KA, et al. A structural basis for reading fluency: white matter defects in a genetic brain malformation. *Neurology*. 2007 Dec 4;69(23):2146–54.
126. Ballmaier M, Toga AW, Blanton RE, Sowell ER, Lavretsky H, Peterson J, et al. Anterior cingulate, gyrus rectus, and orbitofrontal abnormalities in elderly depressed patients: an MRI-based parcellation of the prefrontal cortex. *Am J Psychiatry*. 2004 Jan;161(1):99–108.

127. Fry AE, Kerr MP, Gibbon F, Turnpenny PD, Hamandi K, Stoodley N, et al. Neuropsychiatric disease in patients with periventricular heterotopia. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2013;25(1):26–31.
128. Kothare SV, VanLandingham K, Armon C, Luther JS, Friedman A, Radtke RA. Seizure onset from periventricular nodular heterotopias: depth-electrode study. *Neurology*. 1998 Dec;51(6):1723–7.
129. Pinard J, Feydy A, Carlier R, Perez N, Pierot L, Burnod Y. Functional MRI in double cortex: functionality of heterotopia. *Neurology*. 2000 Apr 11;54(7):1531–3.
130. Button KS, Ioannidis JPA, Mokrysz C, Nosek BA, Flint J, Robinson ESJ, et al. Power failure: why small sample size undermines the reliability of neuroscience. *Nat Rev Neurosci*. 2013;14(5):365–76.
131. Pamplona GSP, Santos Neto GS, Rosset SRE, Rogers BP, Salmon CEG. Analyzing the association between functional connectivity of the brain and intellectual performance. *Front Hum Neurosci* [Internet]. 2015 Feb 10 [cited 2017 Aug 27];9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4322636/>
132. Bassett DS, Nelson BG, Mueller BA, Camchong J, Lim KO. Altered resting state complexity in schizophrenia. *NeuroImage*. 2012 Feb 1;59(3):2196–207.
133. Supekar K, Menon V, Rubin D, Musen M, Greicius MD. Network analysis of intrinsic functional brain connectivity in Alzheimer’s disease. *PLoS Comput Biol*. 2008 Jun 27;4(6):e1000100.
134. Zhang T, Wang J, Yang Y, Wu Q, Li B, Chen L, et al. Abnormal small-world architecture of top-down control networks in obsessive-compulsive disorder. *J Psychiatry Neurosci JPN*. 2011 Jan;36(1):23–31.
135. Chang C, Glover GH. Time-frequency dynamics of resting-state brain connectivity measured with fMRI. *NeuroImage*. 2010 Mar;50(1):81–98.

A handwritten signature in black ink, consisting of several overlapping loops and a horizontal stroke at the bottom.

Vu, le Directeur de Thèse

Vu, le Doyen

De la Faculté de Médecine de Tours

Tours, le

KRYSTAL Sidney

87 pages – 5 tableaux – 10 figures

Résumé :

Objectif La théorie des graphes a récemment montré des anomalies diffuses du réseau dans des épilepsies focales. Nos objectifs sont de rechercher des altérations du réseau fonctionnel cérébral chez des patients atteints d'hétérotopies nodulaires de substance grise (HNP) à partir de données obtenues par IRM fonctionnelle de repos (IRMfr), de corrélérer ces anomalies avec les distances aux nodules et d'évaluer la similarité des profils de connectivité entre les nodules hétérotopiques et le néo-cortex.

Méthodes 16 patients atteints de HNP et 22 volontaires sains appariés sur l'âge et le sexe ont bénéficié d'une IRMfr, à partir de laquelle ont été obtenues leurs matrices de connectivité cortico-corticale. Après avoir comparé la connectivité globale du cerveau entre les deux groupes, nous avons calculé puis comparé des paramètres de réseau tels que le coefficient de clustering (CC) et la longueur du chemin (PL) entre les deux groupes de patients. Nous avons ensuite corrélé l'altération de ces paramètres chez les patients HNP avec la distance aux nodules. Enfin, nous avons corrélé les connectivités cortico-corticale et cortico-nodulaire, afin de mettre en évidence les régions cérébrales présentant le même profil de connectivité que les nodules hétérotopiques. Cette similarité a ensuite été corrélée à la distance aux nodules, afin de déterminer si ces régions corticales sont anatomiquement les plus proches des nodules.

Résultats La connectivité fonctionnelle est diminuée de manière statistiquement significative dans le groupe HNP par rapport au groupe contrôle, au sein d'un réseau impliquant le réseau du mode par défaut. Nous avons retrouvé une altération diffuse de l'organisation petit-monde chez les patients HNP, avec une diminution statistiquement significative de CC : 0,40 vs 0,47 ($p=0,03$) et une augmentation du PL : 2,53 vs 2,19 ($p=0,04$). Enfin, la similarité dans le profil de connectivité a montré une anti-corrélation significative avec la distance au nodule : $r = -0,20$ ($p=0,01$).

Discussion Nous avons trouvé pour la première fois des altérations diffuses du réseau cérébral dans les HNP, expliquant l'échec des traitements focaux. La topographie préférentielle des altérations permet d'expliquer les symptômes parfois rencontrés. Enfin, le nodule paraît fonctionnellement connecté aux mêmes régions cérébrales que le cortex adjacent, expliquant les déficits post-opératoires et suggérant que la fonction des neurones est établie avant la migration neuronale, et conservée tout au long de la vie.

Mots clés : Hétérotopie périventriculaire ; IRM fonctionnelle de repos ; Connectivité fonctionnelle ; Analyse du réseau ; Epilepsie

Jury :

| | |
|-----------------------|---|
| Président du Jury : | Professeur Jean-Philippe COTTIER |
| Directrice de thèse : | Professeur Neda LADBON-BERNASCONI, MD PhD |
| Membres du Jury : | Professeur Laurent BRUNEREAU |
| | Professeur Bertrand de TOFFOL |
| | Docteur Camille FABER |
| Date de soutenance : | 18 septembre 2017 |