



HAL
open science

Développement et Optimisation des Techniques d'Imagerie par Résonance Magnétique en Neurosciences Cliniques

Fabien Schneider

► **To cite this version:**

Fabien Schneider. Développement et Optimisation des Techniques d'Imagerie par Résonance Magnétique en Neurosciences Cliniques. Imagerie. Université Jean Monnet - Saint-Etienne, 2024. <tel-05070563>

HAL Id: tel-05070563

<https://hal.science/tel-05070563v1>

Submitted on 16 May 2025

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire HAL, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons CC BY 4.0 - Attribution - International License



SIS
SCIENCES
INGÉNIERIE SANTÉ
UNIVERSITÉ DE LYON



Université Jean Monnet Saint Etienne
Ecole Doctorale Sciences Ingénierie Santé

Mémoire d'Habilitation à Diriger les Recherches

Discipline : Biologie, médecine, santé

Fabien Schneider

Développement et Optimisation des Techniques d'Imagerie par Résonance Magnétique en Neurosciences Cliniques

Soutenu le premier octobre 2024 devant le jury composé de :

Sophie Achard	Examinatrice	Directrice de recherche, Université Grenoble Alpes
Fabrice-Guy Barral	Président	Professeur, Université de Saint-Etienne
Jean-Marc Constans	Rapporteur	Professeur, Université d'Amiens
Bogdan Galusca	Tuteur	Professeur, Université de Saint-Etienne
Natacha Germain	Examinatrice	Professeur, Université de Saint-Etienne
Maurice Ptito	Rapporteur	Professeur, Université de Montréal
Jan-Patrick Stellman	Rapporteur	Professeur, Université d'Aix Marseille



SIS
SCIENCES
INGÉNIERIE SANTÉ
UNIVERSITÉ DE LYON



Université Jean Monnet Saint Etienne
Ecole Doctorale Sciences Ingénierie Santé

Mémoire d'Habilitation à Diriger les Recherches

Discipline : Biologie, médecine, santé

Fabien Schneider

Développement et Optimisation des Techniques d'Imagerie par Résonance Magnétique en Neurosciences Cliniques

Soutenu le premier octobre 2024 devant le jury composé de :

Sophie Achard	Examinatrice	Directrice de recherche, Université Grenoble Alpes
Fabrice-Guy Barral	Président	Professeur, Université de Saint-Etienne
Jean-Marc Constans	Rapporteur	Professeur, Université d'Amiens
Bogdan Galusca	Tuteur	Professeur, Université de Saint-Etienne
Natacha Germain	Examinatrice	Professeur, Université de Saint-Etienne
Maurice Ptito	Rapporteur	Professeur, Université de Montréal
Jan-Patrick Stellman	Rapporteur	Professeur, Université d'Aix Marseille

Table des matières

Chapitre I : Notice individuelle.....	3
I.1 Notice résumée	3
I.2 Etat Civil	4
I.3 Parcours professionnel	4
I.4 Formation et Titres Universitaires	5
I.5 Activités pédagogiques	5
I.6 Encadrement d'étudiants.....	8
I.7 Activités de Recherche.....	15
Evaluation et Gestion de la Recherche	15
Chapitre II : Synthèse des travaux scientifiques	22
II.1 Contexte et généralités.....	22
II.2 Morphométrie et vascularisation cérébrale	24
II.2.1 Cécité congénitale	29
II.2.2 Accident vasculaire cérébral.....	36
II.2.2.1 Atlas de la zone jonctionnelle interne	38
II.2.2.2 Flux et ses conséquences.....	47
II.2.3 Cerveau, oxytocine et personnalité sociale.....	51
II.2.4 Hypophyse et anorexie mentale.....	53
II.3 Imagerie du fonctionnement cérébral et de ses connexions	57
II.3.1 Bilan préchirurgical des tumeurs cérébrales	58
II.3.1.1 Précision de l'IRMf en routine clinique pour la résection des tumeurs cérébrales.....	65
II.3.1.2 Précision de la tractographie	65
II.3.1.3 Equivalence de l'IRMf de repos et de l'IRMf d'activation.....	67
II.3.1.4 Imagerie optique peropératoire	71
II.3.1.5 Bilan pré-chirurgical de l'épilepsie réfractaire.....	74
II.3.2 Cécité congénitale	76
II.3.3 Cognition et émotion dans la Schizophrénie.....	80
II.3.4 Autres affections.....	82
Chapitre III : Projets de recherche	85
III.1 Troubles du comportement alimentaire.....	85
III.1.1 Interaction multisensorielle des stimuli gras dans l'anorexie mentale	85
III.1.2 Exploration de la lipidophobie en réalité virtuelle multisensorielle.....	91
III.1.3 Activité sérotoninergique et efficacité des ISRS dans la boulimie nerveuse.....	93
III.1.4 Stimulation transcrânienne à courant continu pour l'anorexie mentale résistante	94
III.1.5 Modulation Sérotoninergique des Ganglions de la Base dans l'anorexie mentale	96
III.1.6 Supplémentation en oestroprogestatif sur les performances exécutives dans l'anorexie mentale	96
III.2 Mesure de l'activité cérébrale dans la pratique clinique.....	97
III.2.1 Hyperprobe.....	97
III.2.2 Diffusion de l'IRM fonctionnelle cérébrale au niveau clinique.....	98
III.3 Etude collaboratives en neurosciences cliniques	99
III.3.1 Schizophrénie.....	99
III.3.2 Apnée du sommeil et ses conséquences cérébrales chez le sujet âgé.....	102
Bibliographie	104

Listes des abbréviations

5-HT	: 5-HydroxyTryptamine	RV	: Réalité Virtuelle
[18F]MPPF	: fluorine-18 2'-methoxyphenyl-(N-2'-pyridinyl)-p-fluoro-benzamidoethylpiperazine	S	: lésion du territoire sylvien superficiel
ACM	: Artère Cérébrale Moyenne	SB	: Single Band
AN	: Anorexie Mentale	SC	: Sighted Control
ASL	: Arterial Spin Labelling	SCD	: Stimulation Corticale Directe
ASPECTS	: Alberta Stroke Program Early Computerized Tomography Score	SMS	: Simultaneous Multi-Slice
AVC	: Accident Vasculaire Cérébral	SNC	: Système Nerveux Central
BN	: Boulimie Nerveuse	SNR	: Signal to Noise Ratio
BOLD	: Blood Oxygenation Level Dependent	T	: lésion du territoire sylvien total
CB	: Congenital Blindness	T ₁	: Temps de relaxation longitudinal
CREATIS: Centre de Recherche en Acquisition et Traitement du Signal pour la Santé, CNRS (UMR 5220), Inserm (U1294), INSA Lyon, Université Claude Bernard Lyon 1, Université Jean-Monnet de Saint-Etienne		T ₂	: Temps de relaxation transversal
D	: lésion du territoire sylvien profond	T ₂ *	: Temps de relaxation transversal apparent
DFASM	: Diplôme de Formation Approfondie en Sciences Médicales	TAPE	: Troubles du Comportement Alimentaire Addiction et Poids Extrêmes, EA7423, Université Jean-Monnet de Saint-Etienne
DFGSM	: Diplôme de Formation Général en Sciences Médicales	tDCS	: transcranial Direct Current Stimulation
DTI	: Diffusion Tensor Imaging	TEMP	: Tomographie d'Emission MonoPhotonique
DWI	: Diffusion Weighted Imaging	TOAST	: Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment
EG	: Echo de Gradient	tSNR	: temporal Signal to Noise Ratio
EPI	: Echo-Planar Imaging	TEP	: Tomographie par Emission de Positons
FDR	: False Discovery Rate	VAL	: Voxel-based Analysis of Lesions
FLAIR	: FLuid Attenuated Inversion Recovery	VBM	: Voxel-Based Morphometry
fNIRS	: functional Near Infra-Red Spectroscopy	VIH	: virus de l'immunodéficience humaine
FWE	: Family-Wise Error	VLBM	: Voxel-Lesion Behavioural Mapping
GRASE	: Gradient Recall And Spin Echo	VLSM	: Voxel-Lesion Symptom-Mapping
IRM	: Imagerie par Résonance Magnétique	ZJI	: Zone Jonctionnelle Interne
IRMf	: Imagerie fonctionnelle par Résonance Magnétique		
IL	: Index de Latéralité		
ISCMJ	: Institut des Sciences Cognitives Marc Jeannerod, CNRS UMR5229, Université Claude Bernard Lyon 1		
ISRS	: Inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine		
IVUS	: IntraVascular UltraSonography		
LRA	: Learning Rate of Avoidance		
LRD	: Learning Rate of Detection		
NIHSS	: National Institute of Health Stroke Scale		
mRS	: modified Rankin Scale		
OITE	: Odour-Induced Taste Enhancement		
PASL	: Pulsed Arterial Spin Labelling		
PASS	: Parcours Accès Spécifique Santé		
pCASL	: Pseudo-Continuous Arterial Spin Labeling		
PWI	: Perfusion Weighted Imaging		
rCBF	: relative Cerebral Blood Flow		
RGB	: codage rouge, vert, bleu		
rTMS	: repetitive Transcranial Magnetic Stimulation		

Chapitre I : Notice individuelle

I.1 Notice résumée

Parcours

Thèse de Sciences en 2004, EDISS Université Claude Bernard Lyon I.

Postdoctorats en 2005-2006 à Stockholm, Montréal et Copenhague.

MCU-PH Radiologie depuis 2006, promotion Hors Classe en 2021.

Chercheur invité en 2010 (3 mois) Université de Montréal.

Animation scientifique

Membre de l'**EA 7423 TROUBLES DU COMPORTEMENT ALIMENTAIRE, ADDICTIONS ET POIDS EXTRÊMES (TAPE)**, responsable du thème Aversion vs. Addiction, Université Jean Monnet Saint Etienne.

Membre du **CNU de Radiologie** (43-02) depuis 2010, assesseur section 43.

Membre de la **Délégation Régionale à la Recherche Clinique et à l'Innovation** depuis 2003, Référent Imagerie, CHU de Saint Etienne.

Bibliométrie : 51 articles (dont 19 en rang A/B), h = 25, i10 = 35, SIGAPS = 545

Enseignement

Responsable du **DU PréMaster**, Master Ingénierie de la Santé (I-SANTE) depuis 2019, Université Jean Monnet, Saint Etienne.

Référent **Pédagogie Numérique** et Référent Hybridium Faculté de Médecine J. Lisfranc (Saint Etienne) depuis 2021. Groupe de travail national **Intelligence Artificielle** en pédagogie, Hybridium.

Membre du **Conseil de Gestion** de la Faculté de Médecine J. Lisfranc (Saint Etienne) depuis 2022.

Trésorier de la **FMC-RIM** depuis 2022.

SIAPS = 368/402/326 (ancienne version : 1202)

I.2 Etat Civil

Fabien Schneider

Né le 5 juin 1975 à Saint Etienne (42), 2 enfants

Coordonnées professionnelles :

Service de Radiologie, Hôpital Nord, CHU de Saint-Etienne Cedex 2 42055

fabien.schneider@univ-st-etienne.fr

04 77 12 75 29

I.3 Parcours professionnel

Poste actuel

Maître de Conférences des Universités - Praticien Hospitalier, Service de Radiologie (Pr. P. Croisille), Référent Imagerie fonctionnelle cérébrale, CHU de Saint-Etienne (depuis 2006). Promotion **Hors Classe** en 2021.

Membre de **l'équipe TAPE** (Troubles de Comportement Alimentaire, Addictions et Poids Extrêmes, Pr. B. Galusca) Equipe d'Accueil 7423 depuis juin 2020, responsable du thème *Aversion vs. Addiction*, Université Jean Monnet Saint Etienne.

Fonctions précédentes

2015-2020 Membre de l'équipe **U1059 INSERM – SAINBIOSE** (SAnté INgénérie BIOlogie St-Etienne, Pr. L. Vicot), équipe DVH (Dysfonctionnement Vasculaire et de l'Hémostase, Pr. P. Mismetti).

2006-2015 Membre du **Groupe de Recherche sur la Thrombose** (EA 3065, Pr. P. Mismetti, Université Jean Monnet Saint Etienne).

2010 Chercheur invité. Chaire H. Sanders en **Sciences de la Vision** (Pr. M. Ptito), Ecole d'Optométrie, Université de Montréal, Québec, Canada (de septembre à novembre).

2006 Séjour postdoctoral, **Center for Integrated Molecular Brain Imaging**, Copenhague, Danemark (de juin à août, Pr. O. Paulson).

2006 Séjour postdoctoral, *Connectivité cérébrale lors d'une substitution sensorielle*. Chaire Harland **Sanders en sciences de la Vision**, Ecole d'Optométrie, Université de Montréal, Québec, Canada (de janvier à mai, Pr. M. Ptito).

2005 Séjour postdoctoral, *Connectivité cérébrale effective et mémoire de travail*. **Laboratoire de Développement Cognitif et Plasticité**, Institut Karolinska, Stockholm, Suède (de janvier à décembre, Pr. T. Klingberg).

2001 Etudiant invité. *Mise en place d'un algorithme de fiber tracking (d'août à décembre + séjours ponctuels en 2002)*. Etude en collaboration avec le **Danish Center for Integrative Neuroscience** Aarhus, Danemark (Prs. L. Ostergaard et A. Gjedde) et le département de statistiques de l'Université d'Aarhus (E. Venden).

1999-2004 Doctorant. **Laboratoire de Résonance Magnétique Nucléaire, Méthodologie et Instrumentation en Biophysique**, UMR 5012, CNRS, Université Claude Bernard Lyon I (Pr. Briguet).

1994-2004 **Ingénieur**, Service de Radiologie (Pr. Barral), hôpital Bellevue, CHU de Saint-Etienne, France.

1996-1998 Membre de l'équipe **Intégration Centrale de la Douleur chez l'Homme** (Pr. L. Garcia-Larrea), Centre de Recherche en Neurosciences de Lyon, INSERM, CRNS (Université de Lyon 1, Université Jean Monnet Saint Etienne)

I.4 Formation et Titres Universitaires

2010 **Certificat informatique et internet** niveau 1. Université Jean Monnet, Saint Etienne (France).

1999-2004 **Thèse de troisième cycle en imagerie médicale : Imagerie par Résonance Magnétique de Diffusion et de Perfusion dans l'Ischémie Cérébrale**. Ecole Doctorale Interdisciplinaire Sciences Santé, Université Claude Bernard Lyon I (France). Directeurs de thèse : A. Briguët et F.G. Barral.

2000 **Lauréat du Concours Technologies Médicales et Recherche**. Pôle des Technologies Médicales (Saint Etienne, France).

1998-1999 **Diplôme d'Etudes Approfondies Rayonnement et Imagerie en Médecine option 2 : Imagerie Morphologique, Métabolique et fonctionnelle**. Université Paul Sabatier Toulouse III, France.

1997-1998 **Diplôme d'Etudes Supérieures Spécialisées de Génie Biomédical**. Université Claude Bernard de Lyon I effectué **en échange avec l'Ecole Polytechnique de Montréal** (Québec) et financé par une bourse d'étude de la région Rhône-Alpes (France).

1995-1997 **Maîtrise de Sciences et Techniques de Génie Biomédical**. Université Claude Bernard Lyon I (France).

I.5 Activités pédagogiques

Membre du Collège des Enseignants en Radiologie Française (CERF).

SIAPS = 368/402/326 (ancienne version : 1202)

Principaux enseignements

PASS-LAS UE3 : *Electrostatique, électrocinétique, magnétisme, RMN* (CM + ED + examens). Faculté J. Lisfranc, Saint Etienne. Jury des *Oraux*.

License SPS UE3a : *outils d'imagerie. Introduction à l'IRM et à l'imagerie par Rayons X* (CM + ED + examen). Faculté J. Lisfranc, Saint Etienne.

DFGSM1 UE de Biopathologie : *IRM avancée* (CM + ED + examen). Faculté J. Lisfranc, Saint Etienne.

DFGSM2 UE libre d'Imagerie Médicale. *IRM, Imagerie par rayons X* (CM + ED + examen). Faculté J. Lisfranc, Saint Etienne.

DFASM1-3 Jury des *ECOS*. Faculté J. Lisfranc, Saint Etienne.

Master Science Santé UE traitements des Images Médicales. *Vision Humaine, Filtrage non linéaire, Reconstruction 3D, IRM de diffusion, IRM de perfusion, IRM*

fonctionnelle, programmation Matlab (CM + ED + examen). Faculté J. Lisfranc, Saint Etienne.

Télécom Saint Etienne Module Acquisition d'Images Biomédicales (MB19). *Cours d'IRM et de tomodensitométrie* (CM + visites+ examens). Université J. Monnet Saint Etienne.

Centre Ingénierie Santé Module 2 (Biomédical) : *Introduction à l'IRM et à l'imagerie par rayons X*. (CM + visites + examens). Ecole Nationale Supérieure des Mines de Saint Etienne.

Service de Radiologie Participation à la rotation pour les *cours aux internes et aux externes. IRM et IRM avancée, démonstrations sur console*.

DES Radiologie *Optimisation des séquences d'IRM* (cours magistral), e-Module IRM niveau 1 organisé par le CERF. Participation à *l'organisation et à la surveillance des examens* nationaux.

Responsabilités d'Enseignement

Responsable du **DU Prémaster, Master Ingénierie de la Santé** (Saint Etienne, depuis 2019).

Membre du **Conseil de Gestion** de la Faculté de Médecine J. Lisfranc (Saint Etienne) depuis 2022.

Référent **Pédagogie Numérique**, Faculté J. Lisfranc, Saint Etienne (depuis 2022).

Référent **FlexiSanté** et **Hybridium**, Faculté J. Lisfranc, Saint Etienne (depuis 2021).

Responsable de l'**UE3 PASS** (Sciences Exactes) pour l'année 2023-2024.

Responsable de l'**UE Master 1 I-SANTE - Traitements des Images Médicales**.

Responsable de l'**UE libre Imagerie Médicale DFGSM2** (évaluation UNESS depuis 2017, annales et auto-apprentissage).

Référent passerelle DTS Imagerie médicale et radiologie thérapeutique, **License Sciences pour la Santé** depuis 2021.

Relecture des questions de l'**UE 3 PACES-PASS-LAS** (à partir de 2015), jury de délibération.

Responsable de l'**UE Culture Scientifique du M2 I-Santé** de l'Université J. Monnet Saint Etienne de 2012 à 2016 (cycles de conférences + résumés).

Groupes de travail

Groupe de travail national **Intelligence Artificielle** en pédagogie, Hybridium UNESS (2024).

Membre du groupe de travail pour la mise en place de la **réforme de la PACES** (R1C, 2019-2020, Faculté J. Lisfranc, Saint Etienne) : élaboration des objectifs de formation, répartition horaire, plannings.

Membre du groupe de travail pour l'**évaluation des enseignements** (*en 2018*), Université J. Monnet Saint Etienne : élaboration des questionnaires, tests.

Membre du groupe de travail **SFR informatique** de la Société Française de Radiologie (2012-2016).

Missions d'intérêt général

Forum des Métiers, stand Master I-Santé, Faculté J. Lisfranc, Saint Etienne (2021-2023).

Journées Portes Ouvertes, stands Master I-Santé et License SPS, Faculté J. Lisfranc, Saint Etienne (2021-2023).

Participation à l'organisation et aux jurys des épreuves de vérification des connaissances de Radiologie (**EVC 2021**).

Formation Médicale Continue

Trésorier de l'association de promotion de la Formation Médicale Continue spécialisée en Radiologie – Imagerie Médicale (**FMC-RIM**) depuis 2022.

Société Française de Radiologie Rhône-Alpes, décembre 2008, Saint Etienne.
Bases physiques de l'IRM pondérée en diffusion et en perfusion.

I.6 Encadrement d'étudiants

Nombre total d'étudiants répartis par diplômes :

Master 1 : 21	Master 2 : 14
Thèse de Sciences : 5	Thèses de Médecine : 9
Ecole d'Ingénieurs : 9	

Liste complète :

2024-2026 Supervision d'un étudiant en **Thèse de Sciences**, Ecole Doctorale 160 Electronique, l'Electrotechnique, l'Automatique et le traitement du signal, Université de Lyon. *Imagerie optique fonctionnelle de repos en neurochirurgie pour l'identification peropératoire des aires cérébrales*. Adithep Kawinkij. 50% de co-encadrement avec Bruno Montcel (CREATIS, Université de Lyon).

2023 et 2024 Supervision d'une étudiante en **master 2 de Psychologie, option Neuropsychologie** (Université Lyon 2, deux fois 4 mois). *Profils sensoriels et cognitifs de l'anorexie mentale*. Soummayya Lammari.

2022 Supervision d'un étudiant en **master 1 Ingénierie Santé** (Université J. Monnet Saint Etienne). *Morphométrie cérébrale des patientes atteintes d'anorexie mentale et comparaison avec des patientes boulimiques et des sujets très sportifs*. Axel Chemarin.

2021 Supervision d'une étudiante en **master 1 Ingénierie Santé** (Université J. Monnet Saint Etienne). *Equivalence des mesures de distance « aires du langage-lésion cérébrale opérable » entre IRM fonctionnelle de repos et d'activation*. Lola Rodet.

2019-2021 Supervision d'une interne en radiologie pour la préparation de sa **Thèse de Médecine** (Faculté de Médecine J. Lisfranc, Saint Etienne). *La zone jonctionnelle interne est-elle un facteur prédictif en IRM de perfusion dans l'AVC aigu ?* Noémie Lutz.

1. Grange R, Grange S, Lutz N, Garnier P, Marinescu D, Varvat J, Barral FG, Boutet C, Schneider FC. Internal border zone injury predicts the functional outcome of acute MCA stroke patients. *J Neuroradiol*. 2023 May;50(3):281-287. doi: 10.1016/j.neurad.2022.03.012. Epub 2022 Apr 3. PMID: 35385772.
2. Lutz N, Grange R, Grange S, Garnier P, Marinescu D, Varvat J, Barral FG, Boutet C, Schneider FC. Internal border zone hypoperfusion predicts the functional outcome and rtPA efficacy of acute MCA stroke patients. En cours d'écriture.

2021-2022 Supervision d'une étudiante en **master 2 Ingénierie Santé** parcours Ingénierie de la Neuromotricité (Université J. Monnet Saint Etienne). *Comparaison des méthodes caractérisant la dominance hémisphérique cérébrale du langage dans l'épilepsie en IRM*. Maurane Denis.

2021 Supervision d'une étudiante en 3^e année au Centre de Formation Universitaire en **Orthophonie de Tours** (Université de Tours) lors d'un stage d'observation. Marie Forest-Dodélin.

2020-2023 Supervision d'une étudiante en **Thèse de Sciences**, Ecole Doctorale 488 Sciences Ingénierie Santé (Université J. Monnet Saint Etienne). *Evaluation de la place du phénotypage par imagerie cérébrale fonctionnelle et métabolique dans la prise en charge des troubles du comportement alimentaire*. Manel Merabet.

1. Merabet, M., Germain, N., Redouté, J. et al. Structure–function relationship of the pituitary gland in anorexia nervosa and intense physical activity. *Brain Struct Funct* 229, 195–205 (2024). <https://doi.org/10.1007/s00429-023-02739-3>. <https://rdcu.be/dBOMQ>.
2. Manel Merabet Zennadi, Maurice Ptito, Jérôme Redouté, Nicolas Costes, Claire Boutet, Natacha Germain, Bogdan Galusca and Fabien C. Schneider. MRI Atlas of the pituitary gland in young female adults. *Brain Struct Funct* (2024). <https://doi.org/10.1007/s00429-024-02779-3>.

Bogdan Galusca, Manel Merabet Zennadi, Nicolas Costes, Didier LeBars, Claire Boutet, Natacha Germain, Torance Sigaud, Aurelia Gay, Fabien Schneider, Jérôme Redouté. Serotonergic activity of dorsal raphe is essential and predictive for efficacy of chronic fluoxetine treatment in severe bulimia nervosa : a follow-up [18F] MPPF PET brain imaging study. En cours d'écriture.

2020 Supervision d'une étudiante en **master 1 Ingénierie Santé** (Université J. Monnet Saint Etienne). *Etude de population schizophrène et d'apparenté sain par imagerie par résonance magnétique fonctionnelle et spectroscopique*. Ayman Kheireddine.

2020 Supervision d'une étudiante en **master 1 Ingénierie Santé** (Université J. Monnet Saint Etienne). *Etude de non infériorité de l'IRM fonctionnelle cérébrale d'activation vs. Au repos dans la caractérisation de la dominance hémisphérique*. Maurane Denis.

2019 Supervision d'une étudiante en **master 1 Ingénierie Santé** (Université J. Monnet Saint Etienne). *Optimisation de la méthode de cotation du score APECTS*. Margot Dubost.

2018-2019 Supervision d'un interne en radiologie pour la préparation de sa **Thèse de Médecine** (Faculté de Médecine J. Lisfranc, Saint Etienne) : *Equivalence des mesures de distance « cortex moteur-lésion cérébrale opérable » entre IRM fonctionnelle de repos et d'activation*. Mounir Chamakh.

1. Equivalence of lesion-to-motor cortex distance measured by resting-state and task-based fMRI. F.C. Schneider, M. Chamakh, F. Vassal, J. Guyotat, F.G. Barral, C. Boutet. En cours d'écriture.

2017-2019 Supervision d'un interne en radiologie pour la préparation de sa **Thèse de Médecine** (Faculté de Médecine J. Lisfranc, Saint Etienne) : *Evaluation de la valeur prédictive des profils spatiaux des accidents vasculaires cérébraux*. Rémi Grange.

1. Grange R, Grange S, Lutz N, Garnier P, Marinescu D, Varvat J, Barral FG, Boutet C, Schneider FC. Internal border zone injury predicts the functional outcome of acute MCA stroke patients. J Neuroradiol. 2022. doi: 10.1016/j.neurad.2022.03.012. Epub ahead of print.
2. Boundary and vulnerability estimation of the internal borderzone using ischemic stroke lesion mapping. S Grange, R. Grange, P Garnier, J Varvat, D Marinescu, FG Barral, C Boutet, FC Schneider. Sci Rep. 2020 Jan 16;10(1):495.. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-58480-y>.

2018 Supervision d'un étudiant en **master 1 Ingénierie Santé** (Université J. Monnet Saint Etienne). *Evaluation des troubles de perfusion de la zone jonctionnelle interne dans les AVC aigus chez les patients thrombolysés*. Alexis Girodon.

2018 Supervision d'un étudiant en **master 1 Ingénierie Santé** (Université J. Monnet Saint Etienne). *Comparaison IRMf de repos et IRMf d'activation dans l'épilepsie*. Jeanne Derail.

2018 Supervision d'un étudiant en **master 1 Ingénierie Santé** (Université J. Monnet Saint Etienne). *Etude du fonctionnement cérébral par défaut en IRMf de repos chez les patients dépressifs suicidaires*. Théo Bonnefond.

2017 Supervision d'un étudiant en **master 1 Ingénierie Santé** (Université J. Monnet Saint Etienne). *Evaluation des troubles de perfusion de la zone jonctionnelle interne dans les AVC aigus*. Christophe Haessig.

2017 Supervision d'un étudiant en **master 1 Ingénierie Santé** (Université J. Monnet Saint Etienne). *Evaluation de l'utilité des cartes d'homogénéité régionale en IRMf de repos dans l'épilepsie*. Antoine Ailloud.

2016 Supervision d'une étudiante en **master 1 SBiotech** (Université J. Monnet Saint Etienne). *Mise en place d'un nouveau score radiologique d'évaluation des AVC au stade aigu*. Ines Gallot.

- 2016 Supervision d'une étudiante en **master 1 SBiotech** (Université J. Monnet Saint Etienne). *Evaluation de la validité clinique de l'IRM fonctionnelle au repos dans les tumeurs cérébrales*. Lucie Berger.
- 2016 Supervision d'un étudiant en **master 2 « Exercice, Sport, Santé, Handicap »** Création d'un atlas probabiliste du territoire cérébral postérieur et comparaison statistique entre le territoire cérébral moyen et postérieur. Sylvain Grange.
- 2015-2017 Supervision d'un interne en radiologie pour la préparation de sa **Thèse de Médecine** (Faculté de Médecine J. Lisfranc, Saint Etienne) : *Atlas probabilistes des territoires vasculaires cérébraux*. Sylvain Grange. 80% de co-encadrement avec le Pr. Boutet.
1. Boundary and vulnerability estimation of the internal borderzone using ischemic stroke lesion mapping. S Grange, R Grange, P Garnier, J Varvat, D Marinescu, FG Barral, C Boutet, FC Schneider. Sci Rep. 2020 Jan 16;10(1):495.. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-58480-y>.
- 2014 Supervision d'un étudiant en **master 1 SBiotech** (Université J. Monnet Saint Etienne). *Comparaison de l'IRM fonctionnelle d'activation du langage à l'IRM fonctionnelle au repos en conditions cliniques* Amélie Venet. Université Jean Monnet Saint Etienne.
- 2014 Supervision d'un étudiant en **master 1 SBiotech** (Université J. Monnet Saint Etienne). *Atlas probabiliste des territoires vasculaires cérébraux sylvains profond et superficiel*. Rémi Richaud. Université Jean Monnet Saint Etienne.
- 2014 Supervision d'une interne en radiologie pour la préparation de sa **Thèse de Médecine** (Faculté de Médecine J. Lisfranc, Saint Etienne) : *Comparaison de l'IRM fonctionnelle d'activation motrice à l'IRM fonctionnelle au repos en conditions cliniques*. Marielle Pailler.
1. Presurgical assessment of the sensorimotor cortex using resting-state fMRI. F.C. Schneider, M. Pailler, I. Faillenot, F. Vassal, J. Guyotat, F.G. Barral, C. Boutet. AJNR Am J Neuroradiol 2016 Jan;37(1):101-7. doi: 10.3174/ajnr.A4472. PubMed PMID: 26381564.
- 2013 Supervision d'un étudiant en **master 1 SBiotech** (Université J. Monnet Saint Etienne). *Mise en place méthodologique d'un atlas probabiliste des territoires vasculaires cérébraux*. Sylvain Grange.
- 2013 Supervision d'un étudiant en **master 1 Biomedical Engineering and design** (Ecole Nationale Supérieure des Mines de Saint Etienne). *Utilité de l'IRM fonctionnelle de repos en pratique clinique*. Kaveh Ershadi.
- 2013 Supervision d'une étudiante en **master 2 Biologie Biphotonique** (Université J. Monnet Saint Etienne). *Modification de la morphologie cérébrale suite à la consommation tabagique dans une population de personnes âgées*. Kim James.
- 2011 Supervision d'une étudiante en **master 1 Biologie Biphotonique** (Université J. Monnet Saint Etienne). *Modification de la morphologie cérébrale suite à un entraînement cognitif dans la schizophrénie*. Kim James.
- 2011 Supervision d'une étudiante en **master 1 Biologie Biphotonique** (Université J. Monnet Saint Etienne). *Corrélation entre morphologie cérébrale et stéréotype des mathématiques*. Pauline Lestra.
- 2011 Supervision d'une étudiante en **master 2 de Neurosciences** (Université Claude Bernard Lyon 1). *Suivi longitudinal de l'activité cérébrale motrice dans la sclérose latérale amyotrophique*. A. Poujois.

1. Brain plasticity in the motor network is correlated with disease progression in amyotrophic lateral sclerosis. A. Poujois, F.C. Schneider, I. Faillenot, J.-P. Camdessanché, N. Vandenberghe, C. Thomas- Antérion, J.-C. Antoine. *Human Brain Mapping* 34(10):2391-401(2013). PubMed PMID:22461315.

2010 Supervision de deux étudiantes en master 1 **Biologie Biphotonique** M1 (Université J. Monnet Saint Etienne). *Morphométrie cérébrale des personnes aveugles de naissance*. Charlotte Leymonie. Florence Valézy.

2007-2010 Supervision d'un étudiant en **Thèse de Science** (Université J. Monnet Saint Etienne, contrat CIFRE, Philips) : *Modèles prédictifs d'évolution des atteintes aiguës de l'AVC en IRM*. Stéphane Burnol.

2009 Supervision d'une interne en radiologie pour la préparation de sa **Thèse de Médecine** (Faculté de Médecine J. Lisfranc, Saint Etienne) : *L'IRM de diffusion et tenseur de diffusion dans la pathologie médullaire*. Florence Château.

2009 Supervision d'un étudiant en première année d'école d'ingénieur **MATMECA** (Université Bordeaux 1). Renand Lacroze.

2009 Supervision d'une étudiante en **master 1 Biologie Biphotonique** (Université J. Monnet Saint Etienne). *Morphométrie cérébrale et consommation tabagique*. Margot Lafond.

2008 Supervision d'une étudiante en première année de l'**Ecole National Supérieure des Arts et Métiers** de Cluny : *Introduction à la morphométrie informatisée. Application à la Sclérose latérale amyotrophique*. Anaïs Serpenti

2008 Supervision d'un étudiant de deuxième année **Télécom Saint Etienne** : *Implémentation d'une interface graphique pour la visualisation des images d'IRM dans l'AVC*.

2007 Supervision d'un étudiant en **master 2 Image, Vision et Signal** (Ecole Nationale Supérieure des Mines de Saint Etienne) : *Délimitation automatique des images d'IRM pondérée en diffusion et en perfusion dans l'AVC aigu*. S. Burnol.

2007 Supervision d'une étudiante en **master 2 Recherche de Marketing** (H.E.C. et Université de Montréal) : *Etude de l'impact des publicités anti-tabac chez le sujet féminin de moins de 25 ans + étude IRMf*. Shoshanna Campbell.

2007 Supervision de deux étudiants de **l'ISTASE** (Saint Etienne) en stage de deuxième année : *Implémentation de l'algorithme de segmentation ISODATA aux images d'IRM dans l'AVC aigu*.

2006 Supervision d'un étudiant en **Thèse de Psychologie** (Université de Montréal) : *Etude volumétrique et morphométrique en IRM de l'hippocampe chez le sujet aveugle congénital*. Daniel Chebat.

1. Alterations in right posterior hippocampus in early blind individuals. D.R. Chebat, J.K. Chen, F. Schneider, A. Ptito, R. Kupers, M. Ptito. *Neuroreport*. 18(4):329-333 (2007).
2. Navigation without vision: detection and avoidance of obstacles using a sensory substitution device. D.R. Chebat, F.C. Schneider, R. Kupers, M. Ptito. *Neuroreport*. 22(7):342-347 (2011).
3. The Neural Networks Mediating Perceptual Learning in Congenital Blindness. D.R. Chebat, F.C. Schneider, M. Ptito. *Sci Rep* 2020, 10 (1), 495. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-57217-w>. PMID: 31949207
4. Spatial Competence and Brain Plasticity in Congenital Blindness. D.R. Chebat, F.C. Schneider, M. Ptito. *Front. Neurosci.*, *Front Neurosci.* 2020 Jul 30;14:815. doi: 10.3389/fnins.2020.00815. PMID: 32848575

- 2006 Supervision d'une étudiante en **Master 2** (Université de Montréal) : *Etude des processus de navigation sans écholocation chez le sujet aveugle congénital*. Léa Gagnon.
1. Tactile maze solving in congenitally blind individuals. L. Gagnon, R. Kupers, F.C. Schneider, M. Ptito. *Neuroreport*. 21(15):989-92 (2010).
 2. Activation of the hippocampal complex during tactile maze solving in congenital blind subjects. L. Gagnon, F.C. Schneider, H.R. Siebner, O.B. Paulson, R. Kupers, M. Ptito. *Neuropsychologia* 50(7):1663-71 (2012). Pubed PMID: 22483742.
- 2006 Supervision d'une étudiante en **master 2** (Université de Montréal) : *Etude du système olfactif chez le sujet aveugle congénital*. Mathilde Beaulieu-Lefebvre.
1. Odor perception and odor awareness in congenital blindness. M. Beaulieu-Lefebvre, F.C. Schneider, O.B. Paulson, R. Kupers, M. Ptito. *Brain Research Bulletin*. 84(3):206-9 (2011).
 2. Neural correlates of olfactory processing in congenital blindness. Kupers R, Beaulieu-Lefebvre M, Schneider FC, Kassuba T, Paulson OB, Siebner HR, Ptito M. *Neuropsychologia*. 49(7):2037-44 (2011).
- 2006 Supervision d'une interne en radiologie pour la préparation de sa **Thèse de Médecine** (Faculté de Médecine J. Lisfranc, Saint Etienne) : *Comparaison des index de latéralité de différentes tâches en IRM fonctionnelle d'activation cérébrale*. Gaëlle Effantin.
- 2005 Supervision d'une étudiante en **master 2 Recherche de Neuropsychologie** (Université Pierre Mendès France, Grenoble). *Etude IRMf des processus d'inhibition chez les patients schizophrènes*. Aurélie Royer.
1. Brain activation during executive processes in schizophrenia. A. Royer, F.C. Schneider, A. Grosselin, J. Pellet, F.-G. Barral, B. Laurent, D. Brouillet, F. Lang. *Psychiatry Research Neuroimaging*. 173(3):170-6 (2009).
- 2004 Supervision d'un étudiant en stage de **DEA Image et Vision** ainsi qu'en stage de troisième année à **l'ISTASE** (Saint Etienne) en collaboration avec l'Ecole des Mines de Saint Etienne : *Détection automatisée des AVC aigus sur des images d'IRM pondérées en diffusion et en perfusion*.
- 2003 Supervision de trois étudiants de **l'ISTASE** (Saint Etienne) en stage découverte : *Traitement d'images 3D*.
- 2002 Supervision d'une étudiante en stage de **DEA Imagerie Médicale** (Université Paul Sabatier Toulouse III) : *Recalage d'images d'IRM dans l'AVC*. B. Courcot.
- 2001 Supervision d'une interne en radiologie pour la préparation de sa **Thèse de Médecine** (Faculté de Médecine J. Lisfranc, Saint Etienne) : *Etude des Accidents Vasculaires Cérébraux dans les Six Premières en Imagerie par Résonance Magnétique*. Anne-Christine Januel.
- 2001 Supervision d'un étudiant en stage de deuxième année au **CUST** (Clermont-Ferrand) spécialité **Génie Mathématique et Modélisation** : *Application des moindres carrés non linéaires à l'IRM pondérée en perfusion*. G. Hérigault.
- 1999-2000 Supervision d'un étudiant en **Thèse de Médecine** (Faculté de Médecine J. Lisfranc, Saint Etienne) : *Apport des nouvelles Séquences d'IRM à la Reconnaissance de la Composante Hémorragique des Accidents Vasculaires Cérébraux*. Dr. L. Court.

Participation à des Jurys de Thèses

Nombre total réparti par discipline : Médecine : 9

Sciences : 4

Liste complète :

2023 Thèse de Sciences, Ecole Doctorale 488 Sciences Ingénierie Santé (Université J. Monnet Saint Etienne). *Evaluation de la place du phénotypage par imagerie cérébrale fonctionnelle et métabolique dans la prise en charge des troubles du comportement alimentaire.* Manel Merabet.

2021 Thèse de Médecine (Faculté de Médecine J. Lisfranc, Saint Etienne). *La zone jonctionnelle interne est-elle un facteur prédictif en IRM de perfusion dans l'AVC aigu ?* Noémie Lutz.

2020 Thèse de Sciences, Ingénierie de la cognition, de l'interaction, de l'apprentissage et de la création : *Evolution topologique des hubs dans l'état de conscience altérée post-traumatique : un marqueur de récupération fonctionnelle.* Université Grenoble Alpes. Lydia Oujamaa.

2019 Thèse de Médecine (Faculté de Médecine J. Lisfranc, Saint Etienne) : *Equivalence des mesures de distance « cortex moteur-lésion cérébrale opérable » entre IRM fonctionnelle de repos et d'activation.* Mounir Chamakh.

2019 Thèse de Médecine (Faculté de Médecine J. Lisfranc, Saint Etienne) : *Evaluation de la valeur prédictive des profils spatiaux des accidents vasculaires cérébraux.* Rémi Grange.

2018 Thèse de Médecine (Faculté de Médecine J. Lisfranc, Saint Etienne) : *Etude de la reproductibilité de la méthode de quantification visuelle des lésions de sclérose en plaques par des radiologues expérimentés et non expérimentés en pratique clinique, sur les séquences 3D DIR et 3D FLAIR.* Dr. M. Dematons.

2017 Thèse de Médecine (Faculté de Médecine J. Lisfranc, Saint Etienne) : *Réalisation d'un atlas des territoires vasculaires cérébraux : la zone jonctionnelle interne.* Dr. S. Grange.

2014 Thèse de Médecine (Faculté de Médecine J. Lisfranc, Saint Etienne) : *Evaluation de l'IRM Fonctionnelle au Repos pour la Localisation de Cortex Moteur Primaire en Conditions Cliniques.* Dr. M. Pailler.

2012 Thèse de Sciences, Mécanique et Ingénierie : *Identification de modules élastiques in vivo en utilisant l'imagerie par résonance magnétique : Application à la paroi des artères carotides.* Dr. A. Franquet. Ecole Nationale Supérieure des Mines de Saint Etienne.

2010 Thèse de Sciences, Ingénierie, Santé : *Modèles prédictifs d'évolution des atteintes aiguës de l'AVC en IRM.* Dr. S. Burnol. Université Jean Monnet Saint Etienne.

2009 Thèse de Médecine (Faculté de Médecine J. Lisfranc, Saint Etienne) : *L'IRM de diffusion et tenseur de diffusion dans la pathologie médullaire.* Dr. F. Château.

2005 Thèse de Médecine (Faculté de Médecine J. Lisfranc, Saint Etienne) : *Profils en Imagerie par Résonance Magnétique de Diffusion Perfusion des Infarctus Cérébraux par Occlusion de l'Artère Carotide Interne.* Dr. S. Demasle.

2000 Thèse de Médecine (Faculté de Médecine J. Lisfranc, Saint Etienne) : *Apport des nouvelles Séquences d'IRM à la Reconnaissance de la Composante Hémorragique des Accidents Vasculaires Cérébraux.* Dr. L. Court.

Tableau synthétique des encadrements universitaires et jurys de thèse

Année	Encadrements		
	DEA ou Master	Codirections de thèse	Jury de thèse
2024	1 M2	1 (EEA)	
2023	1 M2	1 (SIS)	1 (SIS)
2022	1 M1, 1 M2	1 (SIS)	
2021	1 M1, 1 M2	1 (SIS) 1 (Médecine)	1 (Médecine)
2020	2 M1	1 (SIS)	1 (ISCE)
2019	1 M1	2 (Médecine)	2 (Médecine)
2018	3 M1	1 (Médecine)	1 (Médecine)
2017	2 M1	1 (Médecine)	1 (Médecine)
2016	2 M1, 1 M2	1 (Médecine)	
2015		1 (Médecine)	
2014	2 M1		1 (Médecine)
2013	2 M1, 1 M2	1 (Médecine)	
2012			1 (SIS)
2011	2 M1, 1 M2		
2010	2 M1	1 (SIS)	1 (SIS)
2009	1 M1	1 (SIS) 1 (Médecine)	1 (Médecine)
2008		1 (SIS)	
2007	2 M2	1 (SIS)	
2006	2 M2	1 (Sciences, Montréal) 1 (Médecine)	
2005	1 M2		1 (Médecine)
2004	1 DEA		
2003			
2002	1 DEA		
2001		1 (Médecine)	
2000			1 (Médecine)
1999		1 (Médecine)	

SIS : ÉCOLE DOCTORALE 488 SCIENCES INGÉNIERIE SANTÉ Saint Etienne, Université de Lyon. EEA : ÉCOLE DOCTORALE 160 Electronique, l'Electrotechnique, l'Automatique et le traitement du signal, Université de Lyon. ISCE : École doctorale Ingénierie pour la Santé la Cognition et l'Environnement, Université Grenoble Alpes.

Programmation d'encadrement pour les années futures

Je co-encadre les travaux de thèse d'Adithep Kawinkij jusqu'en 2026 sur le projet Hyperprobe (section III.2.1). Pour l'année universitaire 2024-2025, je compte prendre à nouveau des étudiants du DU prémaster (1 à 2) pour travailler sur l'utilisation de la banque d'examens d'IRMf clinique (section III.2.2). Je prospecte actuellement pour trouver un interne de Radiologie intéressé par le sujet.

Bastien Grataloup, interne de Psychiatrie, effectuera son Master 2 en année recherche en 2025. La codirection sera assurée par le Pr. Fakra et moi-même et ses travaux porteront sur l'IRMf de repos dans la schizophrénie (étude SCHIZOEMO, section III.3.1).

Le projet ANOVERSION (section III.1.1) est soutenu par l'appel d'Offre Local du CHU de Saint-Etienne et la fondation Castellotti. Le financement comprend un étudiant en Master 2 qui pourrait commencer en 2026.

Nous répondons actuellement à plusieurs appels à projet concernant l'étude ANOVERSION VR (section III.1.2). S'ils sont positifs, un doctorant pourrait travailler sur cette thématique à partir de l'année universitaire 2025-2026.

I.7 Activités de Recherche

Membre de la Société Française de Radiologie, la Société Européenne de Radiologie, la Société Française de Neuroradiologie, la Société Française des Neurosciences, la Société Européenne des Neurosciences.

ORCID iD <https://orcid.org/0000-0002-4033-0683>
https://www.researchgate.net/profile/Fabien_Schneider

Animation scientifique et investissement international

Membre de l'**EA 7423 TROUBLES DU COMPORTEMENT ALIMENTAIRE, ADDICTIONS ET POIDS EXTRÊMES (TAPE)**, **responsable du thème *Aversion vs. Addiction***, Université Jean Monnet Saint Etienne, Faculté de Médecine Jacques Lisfranc.

Le financement d'une mobilité entrante de deux mois (été 2022) a été obtenue (Fondation Neurodis, Lyon) de manière à mettre en place une collaboration avec le **Pr. M. Ptito de l'Université de Montréal** autour de l'aversion lipidique des patients atteints d'anorexie mentale. Deux articles scientifiques (Merabet et al., 2023; Zennadi et al., 2024) ont résulté de cette collaboration naissante.

Evaluation et Gestion de la Recherche

Actuels

Membre du **CNU de Radiologie (43-02)** depuis 2010 (élu en 2012 et 2018), *assesseur section 43*.

Membre de la **Délégation Régionale à la Recherche Clinique et à l'Innovation** CHU de Saint Etienne, France. Référent Imagerie (depuis 2003).

Rapporteur PHRC Interrégional **GIRCI Rhône-Alpes Auvergne** (depuis 2013) et Sud-Ouest (2024).

Précédents

Directeur technique de la **Plate-forme de Recherche Images en Sciences et Médecine (PRISMe)** de Saint Etienne (2009-2011).

Membre du conseil scientifique de l'**Institut Fédératif de Recherche en Sciences et Ingénierie de la Santé** (IFR 143, de 2007 à 2015).

Rapporteur PHRC Interrégional **GIRCI Grand Ouest** (en 2020).

Réviseur pour revues à comité de lecture

Biological Psychiatry (IF 9.472), Cortex (6.042), Psychological Medicine (5.938), PLoS ONE (3.534), Psychiatry Research: Neuroimaging (2.682), Neuropsychologia (2,652), Neuroscience Bulletin (2.509), Neuro-psychiatric Disease and Treatment (1.867), Journal of Neuroradiology (3.45), Diagnostic and Interventional Imaging, Neuroscience Letters (2,274), Frontiers Neurology (4,003), Int J Environ Res Public Health (3,39), Brain Sciences (3,394).

Production Scientifique

51 articles (dont 19 en rang A/B, 6 en premier ou dernier auteur et 16 en second)

2492 citations

H index = 25

i10 = 35

SIGAPS = 545

Liste des publications

1. Germain, Natacha; Doua, Sandra; Merabet, Manel; Redouté, Jérôme; Boutet, Claire; **Schneider, Fabien**; Hammour, Amira; Gay, Aurelia; MASSOUBRE, Catherine; Estour, Bruno; Galusca, Bogdan. Circadian Copeptin and Oxytocin Profiles in Anorexia Nervosa: Exploring the Interplay with Neurohypophysis Opioid Tone. *Eur Eat Disord Rev.* 2024 Jul 20. doi: 10.1002/erv.3125. Online ahead of print.
2. MRI Atlas of the pituitary gland in young female adults. Manel Merabet Zennadi, Maurice Ptito, Jérôme Redouté, Nicolas Costes, Claire Boutet, Natacha Germain, Bogdan Galusca and **Fabien C. Schneider**. *MRI Atlas of the pituitary gland in young female adults. Brain Struct Funct.* 2024 Mar 19. doi: 10.1007/s00429-024-02779-3. Online ahead of print. PMID: 38502330
3. A priori free spectral unmixing with periodic absorbance changes: Application for auto-calibrated intraoperative functional brain mapping. C Caredda, E Van Reeth, L Mahieu-Williams, R Sablong, M Sdika, **F C Schneider**, T Picart, J Guyotat, B Montcel. *Biomedical Optics Express.* 2024 15 (1), 387-412
4. Structure-function relationship of the pituitary gland in anorexia nervosa and intense physical activity. Merabet M, Germain N, Redouté J, Boutet C, Costes N, Ptito M, Galusca B, **Schneider FC**. *Brain Struct Funct.* 2024 Jan;229(1):195-205. doi: 10.1007/s00429-023-02739-3. Epub 2023 Dec 8. PMID: 38062204
5. Intraoperative identification of functional brain areas with RGB imaging using statistical parametric mapping: Simulation and clinical studies. C Caredda, E Van Reeth, L Mahieu-Williams, R Sablong, M Sdika, **F C Schneider**, T Picart, J Guyotat, B Montcel. *Neuroimage.* 2023 Sep;278:120286. doi: 10.1016/j.neuroimage.2023.120286. Epub 2023 Jul 22. PMID: 37487945
6. Les états de conscience altérée (ECA) prolongés sont définis par une absence de communication fonctionnelle au-delà de 28 jours après une lésion cérébrale aigue grave. Patricia Correia, **Fabien C Schneider**, Claire Boutet, Laure Mazzola, Laurent Gergelé, Thierry Sarraf, Guillaume Thiery, Pascal Giroux, Lydia Oujamaa. *2023 Médecine Intensive Réanimation* 32 (1), 71-84.
7. The relationship between semantic and episodic memory: Evidence from a case of severe anterograde amnesia. Clément Polin, Aurélie Lacroix, Claire Boutet, **Fabien Schneider**, Leslie Cartz-Piver, Cécile Diebolt, Jean-Pierre Clément, Benjamin Calvet. *Cognitive Neuropsychology* 2023 40 (2), 95-118
8. Efficacy and auditory biomarker analysis of fronto-temporal transcranial direct current stimulation (tDCS) in targeting cognitive impairment associated with recent-onset schizophrenia: study protocol for a multicenter randomized double-blind sham-controlled trial. Clément Dondé, Julien Bastin, Arnaud Pouchon, Nicolas Costes, Eric Fakra, Filipe Galvão, Aurélie Gay, Frédéric Haesebaert, Laurent Lamalle, Inès Mérida, Maxence Rigon, **Fabien Schneider**, Irène Troprès, Jérôme Brunelin, Mircea Polosan. *Trials.* 2023 Feb 24;24(1):141. doi: 10.1186/s13063-023-07160-z.
9. Grange R, Grange S, Lutz N, Garnier P, Marinescu D, Varvat J, Barral FG, Boutet C, **Schneider FC**. Internal border zone injury predicts the functional outcome of acute MCA stroke patients. *J Neuroradiol.* 2022 Apr 3:S0150-9861(22)00108-0. doi: 10.1016/j.neurad.2022.03.012. Epub ahead of print. PMID: 35385772.
10. Caredda C, Mahieu-Williams L, Sablong R, Sdika M, **Schneider FC**, Guyotat J, Montcel B. Intraoperative Resting-State Functional Connectivity Based on RGB Imaging. *Diagnostics (Basel).* 2021 Nov 9;11(11):2067. doi: 10.3390/diagnostics11112067. PMID: 34829414; PMCID: PMC8625493.
11. BRAIN-MACHINE INTERFACES TO ASSIST THE BLIND. Maurice Ptito, Maxime Bleau, Ismaël Djerourou, Samuel Paré, **Fabien C Schneider**, Daniel-Robert Chebat. *Frontiers in Human Neuroscience*, section Brain-Computer Interfaces. february 2021 vol 15. doi: 10.3389/fnhum.2021.638887
12. Comparison of 2D Simultaneous Multi-Slice and 3D GRASE Readout Schemes for Pseudo-Continuous Arterial Spin Labeling of Cerebral perfusion at 3 T. M Nanjappa, T Troalen, J Pfeuffer, B Maréchal, T Hilbert, T Kober, **FC Schneider**, P Croisille, M Viallon. *MAGMA.* 2020 Oct 13. doi: 10.1007/s10334-020-00888-8. PMID: 33048262
13. Spatial Competence and Brain Plasticity in Congenital Blindness. D.R. Chebat, **F.C. Schneider**, M. Ptito. *Front. Neurosci., Front Neurosci.* 2020 Jul 30;14:815. doi: 10.3389/fnins.2020.00815. PMID: 32848575
14. Boundary and vulnerability estimation of the internal borderzone using ischemic stroke lesion mapping. S Grange, R Grange, P Garnier, J Varvat, D Marinescu, FG Barral, C Boutet, **FC**

- Schneider**. Sci Rep. 2020 Jan 16;10(1):495.. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-58480-y>. PMID: 32015357
15. The Neural Networks Mediating Perceptual Learning in Congenital Blindness. D.R. Chebat, **F.C. Schneider**, M. Ptito. Sci Rep 2020, 10 (1), 495. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-57217-w>. PMID: 31949207
 16. Anatomico-functional study of the cerebellum in working memory in children treated for medulloblastoma. Duc Ha Hoang, Anne Pagnier, Emilie Cousin, Karine Guichardet, Isabelle Schiff, Celine Icher, Bixente Dilharreguy, Jacques Grill, Didier Frappaz, Claire Berger, **Fabien Schneider**, Fanny Dubois-Teklali, Alexandre Krainik. J Neuroradiol. 2019 May;46(3):207-213. doi: 10.1016/j.neurad.2019.01.093. Epub 2019 Feb 5. PMID: 30731145
 17. Impaired cortico-limbic functional connectivity in schizophrenia patients during emotion processing. M COMTE, XY ZENDJIDJIAN, JT COULL, A CANCEL, C BOUTET, **FC SCHNEIDER**, T SAGE, PE LAZERGES, N JAAFARI, EC IBRAHIM, JM AZORIN, O BLIN, E FAKRA. Soc Cogn Affect Neurosci. 2018 Apr;13(4):381-390. doi: 10.1093/scan/nsx083. Epub 2017 Oct 23. PMID: 29069508
 18. ATYPICAL PERMANENT NEUROLOGICAL SEQUELAE AFTER AN ACUTE INTOXICATION WITH LITHIUM AND ARIPIPRAZOLE. S. Cervello, A. Cancel, C. Boute, **F.C. Schneider**, P. Giraux, B. Laurent, E. Fakra. J Affect Disord. 2017 May;214:97-99. doi: 10.1016/j.jad.2017.03.022. Epub 2017 Mar 8. PMID: 28288408.
 19. Childhood trauma and emotional processing circuits in schizophrenia: A functional connectivity study. A Cancel, M Comte, C Boutet, **FC Schneider**, P-F Rousseau, S Boukezzi, A Gay, T Sigaud, C Massoubre, F Berna, X Y Zendjidjian, J-M Azorin, O Blin, E Fakra. Schizophrenia Research. 2016 Dec 13. pii: S0920-9964(16)30561-8. doi: 10.1016/j.schres.2016.12.003. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 27979699"
 20. Combined DTI Tractography and Functional MRI Study of the Language Connectome in Healthy Volunteers: Extensive Mapping of White Matter fascicles and Cortical Activations. F. Vassal, **F. Schneider**, C. Boutet, B. Jean, A. Sontheimer, J.-J. Lemaire. PlosOne 2016 Mar 30;11(3):e0152614. PMID:27029050.
 21. Incidental findings on brain magnetic resonance imaging in the elderly:the PROOF study. Boutet C, Vassal F, Celle S, **Schneider FC**, Barthélémy JC, Laurent B, Barral, FG, Roche, F. Brain Imaging Behav. 2016 Feb 3. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 26843003.
 22. Presurgical assessment of the sensorimotor cortex using resting-state fMRI. **F.C. Schneider**, M. Pailler, I. Faillenot, F. Vassal, J. Guyotat, F.G. Barral, C. Boutet. AJNR Am J Neuroradiol 2016 Jan;37(1):101-7. doi: 10.3174/ajnr.A4472. PubMed PMID: 26381564.
 23. Visual Assessment of Age Related White Matter Hyperintensities Using FLAIR images at 3T: Inter-and Intra-rater Agreement. Boutet C, Rouffange-Leclair L, **Schneider F**, Camdessanché JP, Antoine JC, Barral FG. Neurodegenerative diseases. Neurodegener Dis. 2016;16(3-4):279-83. doi: 10.1159/000441420. PMID: 26646220
 24. Brain magnetic resonance imaging findings in cryptogenic strokepatients under 60 years with patent foramen ovale. C. Boutet, L. Rouffange-Leclair, P. Garnier, S. Quenet, D. Delsart, J. Varvat, M. Epinat, **F. Schneider**, J.C. Antoine, P. Mismetti, F.G. Barral. Eur J Radiol. 2014 May;83(5):824-8.
 25. Oxytocin's fingerprint in personality traits and brain volume. E. Andari, **F.C. Schneider**, R. Mottolèse, A. Sirigu. Cerebral Cortex2014 Feb;24(2):479-86. PubMed PMID: 23118193.
 26. Identification of the in vivo elastic properties of common carotid arteries from MRI: A study on subjects with and without atherosclerosis. Franquet A, Avril S, Le Riche R, Badel P, **Schneider FC**, Boissier C, Favre JP. J Mech Behav Biomed Mater. 2013 Apr 6;PubMed PMID: 23706824.
 27. Intraoperative Use of Diffusion Tensor Imaging-Based Tractography for Resection of Gliomas Located near the Pyramidal Tract. F. Vassal, **F. Schneider**, C. Nuti. Br J Neurosurg. 2013 Oct;27(5):668-75. PubMed PMID: 23458557.
 28. A new method for the in vivo identification of mechanical properties in arteries from cine MRI images: theoretical framework and validation. A. Franquet, S. Avril, R. Le Riche, P. Badel, Z.Y. Li, **F. Schneider**, C. Boissier, J.P. Favre. IEEE Trans Med Imaging 2013;32(8):1448-61;PubMed PMID: 23591477.
 29. Intraoperative visualisation of language fascicles by diffusion tensor imaging-based tractography in glioma surgery. Vassal F, **Schneider F**, Sontheimer A, Lemaire JJ, Nuti C. Acta Neurochir. 2013;155(3):437-48. PubMed PMID: 23254890.
 30. Brain plasticity in the motor network is correlated with disease progression in amyotrophic lateral sclerosis. A. Poujois, **F.C. Schneider**, I. Faillenot, J.-P. Camdessanché, N. Vandenberghe, C.

- Thomas- Antérion, J.-C. Antoine. *Human Brain Mapping* 34(10):2391-401(2013). PubMed PMID:22461315.
31. Activation of the hippocampal complex during tactile maze solving in congenital blind subjects. L. Gagnon, **F.C. Schneider**, H.R. Siebner, O.B. Paulson, R. Kupers, M. Ptito. *Neuropsychologia* 50(7):1663-71 (2012). Pubed PMID:22483742.
 32. Neural correlates of olfactory processing in congenital blindness. Kupers R, Beaulieu-Lefebvre M, **Schneider FC**, Kassuba T, Paulson OB, Siebner HR, Ptito M. *Neuropsychologia*. 49(7):2037-44 (2011).
 33. Navigation without vision: detection and avoidance of obstacles using a sensory substitution device. D.R. Chebat, **F.C. Schneider**, R. Kupers, M. Ptito. *Neuroreport*. 22(7):342-347 (2011).
 34. Odor perception and odor awareness in congenital blindness. M. Beaulieu-Lefebvre, **F.C. Schneider**, O.B. Paulson, R. Kupers, M. Ptito. *Brain Research Bulletin*. 84(3):206-9 (2011).
 35. In vivo velocity vector imaging and time-resolved strain rate measurements in the wall of blood vessels using MRI. S. Avril, **F. Schneider**, C. Boissier, Z.-Y. Li. *Journal of Biomechanics*. 44(5):979-83 (2011).
 36. Modulation of the default mode network is task-dependant in chronic schizophrenia patients. **F.C. Schneider**, A. Royer, A. Gosselin, J. Pellet, F. Barral, B. Laurent, D. Brouillet, F. Lang. *Schizophrenia Research*. 125(2-3):110-117 (2011).
 37. Neuro-anatomic activations of prepotent responses in schizophrenia in Hayling's task. Gosselin A, Royer A, **Schneider FC**, Brouillet D, Martin S, Pellet J, Lang F, Massoubre C. *Encephale*. 36(4):277-84 (2010)
 38. Tactile maze solving in congenitally blind individuals. L. Gagnon, R. Kupers, **F.C. Schneider**, M. Ptito. *Neuroreport*. 21(15):989-92 (2010).
 39. Brain activation during executive processes in schizophrenia. A. Royer, **F.C. Schneider**, A. Gosselin, J. Pellet, F.-G. Barral, B. Laurent, D. Brouillet, F. Lang. *Psychiatry Research Neuroimaging*. 173(3):170-6 (2009).
 40. No evidence for central hypersensitivity in post-operative pain: a serial fMRI study. R. Kupers, **F.C. Schneider**, R. Christensen, A. Naert, H. Husted, O. Paulson, H. Kehlet. *Anaesthesiology and Analgesia* 109(2):600-6 (2009).
 41. Alterations of the visual pathways in congenital blindness. M. Ptito, **F.C. Schneider**, O.B. Paulson, R. Kupers. *Exp Brain Res*. 187(1):41-9 (2008).
 42. Alterations in right posterior hippocampus in early blind individuals. D.R. Chebat, J.K. Chen, **F. Schneider**, A. Ptito, R. Kupers, M. Ptito. *Neuroreport*. 18(4):329-333 (2007).
 43. An fMRI study of cortical representation of mechanical allodynia in patients with neuropathic pain. R. Peyron, **F. Schneider**, I. Faillelot, L. Garcia-Larréa, P. Convers, F.G. Barral, B. Laurent. *Neurology*. 23;63(10):1838-46 (2004).
 44. Diffusion-MRI in pure transient global amnesia associated with bilateral vertebral artery dissection. D. Michel, P. Garnier, **F. Schneider**, A. Poujois, F.G. Barral, C. Thomas- Antérion. *Cerebrovasc. Dis*. 17 :264-266 (2004).
 45. Intraoperative electrical stimulation mapping as an aid for surgery of intracranial lesions involving motor areas in children. Francesco Signorelli, J. Guyotat, C. Mottolèse, **F. Schneider**, G. D'Acunzi, J. Isnard. *Child Nervous System* 20(6):420-6 (2004).
 46. Technical refinements for validating fMRI based neuronavigation data by electrical stimulation during cortical language mapping. F. Signorelli, J. Guyotat, **F. Schneider**, J. Isnard, P. Bret. *Minim. Invasive Neurosurg*. 46(5):265-8 (2003).
 47. Role of operculo-insular cortices in human pain processing. Converging evidence from PET, fMRI and intra-cerebral recordings of evoked potentials. R. Peyron, M. Frot, **F. Schneider**, L. Garcia-Larrea, P. Mertens, F. G. Barral, M. Sindou, B. Laurent, F. Mauguière. *NeuroImage* 17, 1336–1346 (2002).
 48. Perioperative cortical stimulation of language fields under local anesthesia in preparation to excision of tumors of the dominant hemisphere. J. Guyotat, F. Signorelli, J. Isnard, H. Stan, R. Mohammadi, **F. Schneider**, P. Bret. *Neurochirurgie*, 47(6) : 523- 533 (2001).
 49. The value of cortical stimulation applied to the surgery of malignant gliomas in language areas. F. Signorelli, J. Guyotat, J. Isnard, **F. Schneider**, R. Mohammadi, P. Bret. *Neurol. Sci.*, 22(1):3-10 (2001).
 50. Brain abnormalities underlying limb apraxia in corticobasal degeneration: an fMRI study. Beauchet O, Giraux P, **Schneider F**, Peyron R, Barral F, Laurent B. *Dialogues Clin Neurosci*, 3(3):214-5 (2001).
 51. Cortical Reorganization After Transplantation of both hands as revealed by fMRI. P. Giraux, A. Sirigu, **F. Schneider**, J.M. Dubernard. *Nature Neurosciences*, 4(7): 691-692 (2001).

Communications invitées

- 2021 *Brain imaging in anorexia nervosa*. BRAINLAB seminar series, Panum Institute, **University of Copenhagen**. Juillet 2021.
- 2020 *The internal borderzone in stroke*. **Navigation and Accessibility Research Center of Ariel University (NARCA)**, Ariel University, Israël. Janvier 2020.
- 2012 *IRM, développements futurs*. **Société de Neurochirurgie en Langue Française**, Paris, novembre 2012.
- 2010 *Etude en IRMf des effets de la remédiation cognitive dans la schizophrénie*, **Deuxième Journée de remédiation cognitive**, Paris, octobre 2010.
- 2010 *Imagerie cérébrale anatomique et fonctionnelle en IRM*. **11ème Colloque Rhône-Alpes de quantimétrie cellulaire**, Saint Etienne, juin 2010.
- 2009 *Expériences en IRMf : Etude clinique de la schizophrénie et Démonstration : Traitement des images avec SPM8 (deux interventions)*. **Journées Inter-Régionales de Formation en Neuroimagerie**. IRMf initiation - 30 Novembre au 04 Décembre 2009 - LYON INSERM.
- 2009 *Imagerie de la Douleur*. 54^{ème} **Journées Annuelles du Centre Viggo Petersen**. Paris, France, Mars 2009.
- 2009 *Nouvelles techniques d'explorations anatomiques en IRM*. **Nikon Guest Speaker**. **Ecole d'Optométrie**. Université de Montréal, Canada. Février 2009.
- 2008 *Bases physiques de l'IRM pondérée en diffusion-perfusion*. **Société Française de Radiologie – Filiale Rhône-Alpes**. Saint Etienne, France, décembre 2008.
- 2008 *Explorations anatomo-fonctionnelles en IRM*. **Société Française d'Optique Physiologique**. Paris, avril 2008.
- 2006 *Cerebral connectivity and fMRI*. Nikon Guest Speaker. **Ecole d'Optométrie**. **Université de Montréal**, Canada. Février 2006.
- 2005 *Connectivities in the brain*. **Danish Research Centre for Magnetic Resonance**, Hvidovre Hospital, Copenhagen University Hospital. Septembre 2005.
- 2002 *Les paramètres d'acquisitions EG EPI en IRMf BOLD*. **16èmes journées francophones d'IRM des Manipulateurs**, Saint Etienne, Mars 2002.
- 2002 *L'alerte contre l'attaque cérébrale*. **Association Française du Personnel Paramédical d'Electroradiologie** 43^{ème} Congrès, Lyon, Mai 2002.
- 2001 *Fiber Tracking*. **Centre For Integrated Neuroscience (CFIN)**, Aarhus, Danemark. Octobre 2001.

Chapitres de livre

- 2017 *Imagerie médicale. Les fondamentaux : radioanatomie, biophysique, techniques et séméiologie en radiologie et médecine*. DFGSM2-3 Médecine. **Collège National des Enseignants de Biophysique et de Médecine Nucléaire, Collège des enseignants de radiologie de France**, Collège médical français des professeurs d'anatomie. *Chapitre 8 : Imagerie par résonance magnétique* F. Schneider et P.-M. Walker. 2017 Elsevier Masson SAS.
- 2016 *Pratiques en psychothérapie (Elsevier Masson) : La remédiation cognitive*. Nicolas Franck. **Remédiation et neuroimagerie fonctionnelle dans la schizophrénie**. A. Royer et F. Schneider. 2016 Elsevier Masson SAS, 2^e édition.
- 2012 *Pratiques en psychothérapie (Elsevier Masson) : La remédiation cognitive*. Nicolas Franck. **Remédiation et neuroimagerie fonctionnelle dans la schizophrénie**. A. Royer et F. Schneider. 2012 Elsevier Masson SAS.
- 2012 **Altération de la modulation cognitive et émotionnelle de l'activité cérébrale dans la schizophrénie**. A. Royer, F.C. Schneider, A. Mendrek, A. Stip. Cahiers de l'Association francophone pour le savoir.
- 2009 **L'actualité Rhumatologique**. S. de Sèze, A. Ryckewaert. *Imagerie de la Douleur*. F. Schneider, B. Laurent, F.G. Barral. Elsevier Masson SAS 2009.

Organisation de congrès scientifique

11ème Colloque Rhône-Alpes de quantimétrie cellulaire, Saint Etienne, juin 2010. Co-organisation du congrès et modération de la session imagerie neurologique.

Participation à des protocoles de recherche

Etudes en cours

- Responsable acquisition IRM pour le **projet européen Hyperprobe** (European Innovation Council Pathfinder Challenges 2022) *Transforming brain surgery by advancing functional-guided neuronavigational imaging*.
- Responsable acquisition IRM pour l'**ANR AAPG2021** : Serotonin modulation of Cortical-Basal Ganglia circuits involved in food intake and Anxiety: Translational and multimodal Brain Imaging Investigation from primate to Anorexic patients. Investigateur Principal : Pr. L. Tremblay (ISC, Lyon).
- Responsable acquisition IRM pour une étude financée par la **Fondation de France** en 2021 : Rôle de la sérotonine dans les troubles de la prise alimentaire et l'anxiété: Une étude translationnelle du primate non-humain au patient anorexique sur l'implication de la modulation des récepteurs 5-HT6 dans les Ganglions de la base. Investigateurs : Pr. L. Tremblay (ISC, Lyon) / Pr. B. Galusca (TAPE, Saint Etienne).
- Responsable Imagerie et des analyses d'images dans l'Etude PEPsy - IDENTIFICATION DE MARQUEURS D'IMAGERIE PREDICTIFS DE L'ABSENCE DE REMISSION D'UN PREMIER EPISODE PSYCHOTIQUE (**PHRC inter-régional 2015**), Dr. Cancel (Saint Etienne).
- Responsable Imagerie et des analyses d'images l'étude CANNAPSY-STIM, Évaluation de l'effet de la stimulation transcrânienne à courant continu (tDCS), Dr. A. Gay (Saint Etienne).
- Responsable local Imagerie Sticog (Analyse de l'efficacité et des biomarqueurs auditifs de la stimulation transcrânienne par courant continu direct fronto-temporale (tDCS) dans le ciblage des troubles cognitifs associés à la schizophrénie récente : protocole d'étude pour un essai multicentrique randomisé en double aveugle contrôlé par placebo, Pr. Dondé, CHU de Grenoble).
- Responsable local Imagerie Stratidep (MODélisation NEuro-COMPUTationnelle des EFFets de DEUX AntiDEpresseurs sur les TROUBles de la MOTIVATION dans la DEPRESSION, Pr. Vinckier, GHU Paris)
- Responsable local Imagerie PropSy (Cohorte French-Minds, cohorte française longitudinale et multimodale de patients atteints de troubles majeurs de l'humeur, de troubles psychotiques, de troubles du spectre autistique et de témoins, Pr. Llorca, CHU de Clermont-Ferrand).

Etudes Recemment Terminées

- Responsable des analyses dans l'Etude IBZ : Valeur pronostique d'une atteinte de la zone jonctionnelle interne à la phase aiguë de l'AVC (**AO Local 2019 CHU de Saint Etienne**), Pr. Boutet (Saint Etienne).
- Responsable Imagerie et des analyses d'images dans l'Etude EVASTRAM Evaluation de la stimulation transcrânienne à courant direct dans l'anorexie mentale résistante à la prise en charge conventionnelle (**PHRC inter-régional 2018**), Pr. Galusca (Saint Etienne).
- Responsable Imagerie et des analyses d'images dans l'Etude SCHIZ'EMOTION - BASES NEURO-FONCTIONNELLES DU TRAITEMENT DES EMOTIONS : ETUDE CLINIQUE, GENETIQUE, BIOLOGIQUE ET EN IMAGERIE FONCTIONNELLE CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE SCHIZOPHRENIE ET LEURS APPARENTES SAINS EN COMPARAISON D'UN GROUPE CONTROLE. (**PHRC inter-régional 2015 et financement FRM**), investigateur principal Pr. Fakra (Saint Etienne).
- Etude STIMZO - Étude des effets de la tDCS (stimulation électrique transcranienne en courant continu) délivrée en complément d'un traitement antipsychotique chez les patients schizophrènes présentant des symptômes persistants (**PHRC national 2014**), investigateur principal Pr. Poulet (Lyon).
- Responsable Imagerie dans l'Etude VOILAGE Évaluation de l'impact de l'apnée du sommeil sur la volumétrie cérébrale en fonction de l'âge (**AO Local 2014 CHU de Saint Etienne**), Pr. Roche.

Autres financements

- Chaire CIC Cerveau et Santé Mentale 2021, **Fondation Neurodis**, Lyon. Mobilité entrante Pr. M. Ptito (Université de Montréal).

Vulgarisation et diffusion de la culture scientifique

- **Aujourd'hui Saint Etienne** (2000) : pages 52, "L'eau et le cerveau au cœur de la recherche".
- **France 3 Loire** (2000) : journal régional, Lauréats du Pôle des Technologies Médicales, Saint Etienne.
- **La Tribune le Progrès Loire** (2000) : pages 1 et 6, "Le pôle des technologies médicales récompense deux étudiants" et "Perfectionner l'imagerie par résonance magnétique", Marie-Christine Parra.
- **La Tribune le Progrès Loire** (2001) : pages 1 et 5, "Le greffé des deux mains suivis à Saint Etienne" et "Son cerveau a-t-il oublié ses mains", Yvette Granger.
- **La Tribune le Progrès Loire** (2001) : "Greffe des mains : la reconquête du cerveau", Christine Cognat.
- **La Tribune le Progrès Loire** (2002) : page 5, « Saint-Etienne : Une Machine pour Naviguer dans le Cerveau », Yvette Granger.
- **Aujourd'hui Saint Etienne** (2003) : page 50, "Bernard Laurent, cerveau de la recherche sur la douleur".
- **France 2** (8 décembre 2015) : journal de 20 heures, "dans le cerveau des filles". [https://www.francetvinfo.fr/societe/education/mathematiques-comment-les-idees-recues-changent-elles-le-cerveau-des-filles_1212967.html#xtor=AL-79-\[article_video\]-\[connexe\]](https://www.francetvinfo.fr/societe/education/mathematiques-comment-les-idees-recues-changent-elles-le-cerveau-des-filles_1212967.html#xtor=AL-79-[article_video]-[connexe])
- **France 2** (2021) : infrarouge "La Science a mauvais genre", Laure Delalex et Thomas Lévy. 6 octobre 2021. <https://www.francetvpro.fr/contenu-de-presse/20692158>
- **La Tribune le Progrès Loire** (2 juin 2022) : « L'anorexie mentale, de l'addiction à l'aversion », Sylvie Montaron.

Chapitre II : Synthèse des travaux scientifiques

II.1 Contexte et généralités

L'apprentissage de la science est un fabuleux voyage

Des progrès considérables ont été réalisés dans les années 1980 pour étudier le fonctionnement, la structure et le développement du cerveau. Cette période, qui a marqué mon enfance, est aujourd'hui désignée comme la décennie du cerveau.

D'énormes avancées ont été réalisées dans la compréhension de divers domaines scientifiques tels que la formation de l'Univers, la physique des particules subatomiques, la biologie moléculaire et la génétique. Pourtant, notre connaissance du cerveau, l'organe qui a rendu toutes ces découvertes possibles, demeure limitée. Comprendre son fonctionnement reste l'un des défis majeurs de la science. Comment l'activité de cent milliards de cellules nerveuses peut-elle donner naissance à une diversité aussi remarquable de capacités, notamment la conscience (Ovsepian, 2019)? Le cerveau humain est à l'origine de nos pensées, de nos émotions, de nos perceptions, de nos actions et de nos souvenirs. Il nous confère nos spécificités qui font de nous des individus uniques.

Les découvertes en neurosciences remontent aux premières civilisations, bien que les outils manquaient alors pour acquérir des connaissances sur le cerveau. Les premières hypothèses sur le fonctionnement de l'esprit humain étaient erronées, considérant par exemple le cœur comme l'organe de l'esprit. Des liens entre trauma crânien et altérations du comportement humain ont été établis dès l'Égypte ancienne. La Grèce antique a associé le cerveau à l'esprit et a également fait des liens entre le cerveau, l'œil et la vision. Par la suite, des progrès significatifs ont été réalisés, notamment avec la découverte du vermis et du noyau caudé par Avicenne en Perse. Les neurosciences ont émergé en tant que discipline académique à part entière au cours du 20^e siècle, grâce aux efforts de nombreux chercheurs révélant la structure du système nerveux et son lien avec les comportements complexes.

Les maladies psychiatriques et neurologiques représentent une charge sociale et économique considérable en Europe, évaluée à 386 milliards d'euros par an en 2011 (Di Luca et al., 2011). Avec le vieillissement de la population européenne, ces coûts sont destinés à augmenter, soulignant l'urgence d'agir pour freiner cette tendance. Les neurosciences cliniques étudient les mécanismes sous-jacents des altérations cérébrales et du système nerveux central, visant à développer de nouvelles méthodes conceptuelles et diagnostiques pour les prévenir et les guérir. Les domaines cliniques des neurosciences comprennent une variété de troubles, tels que l'addiction, la maladie d'Alzheimer, la sclérose latérale amyotrophique, les syndromes dépressifs et anxieux, les déficits attentionnels, les syndromes du spectre autistique, la sclérose en plaques, la bipolarité, les tumeurs cérébrales, l'épilepsie, le syndrome de Down, la dyslexie, la maladie de Huntington, les effets du VIH sur le cerveau, les traumatismes crâniens, la douleur, les syndromes compulsifs, la maladie de Parkinson, la schizophrénie, les troubles du sommeil, les accidents vasculaires cérébraux et le syndrome de la Tourette (C. F. Reynolds et al., 2009). Bien que la neurologie, la psychiatrie et la neurochirurgie soient les principales disciplines concernées, le développement moderne des neurosciences cliniques place également la neuroradiologie au centre de cette discipline en raison de son rôle crucial dans l'étude du cerveau, notamment grâce à l'IRM. Cependant, la neuroradiologie peine encore à prendre pleinement sa place dans le domaine des neurosciences cliniques. C'est pourtant le chemin qui m'a dirigé.

Les neurosciences cliniques ont réellement émergé dans le domaine neuroscientifique au cours des années 2000. Un fait marquant fût l'essai de Thomas Insel en 2012, alors directeur du prestigieux National Institute of Mental Health, sur la psychiatrie en tant qu'équivalent des neurosciences cliniques (The Future of Psychiatry = Clinical Neuroscience, décrit par exemple dans (D. A. Ross et al.,

2015)). Cet appel résonnait avec une thématique récurrente à l'époque (Kapur et al., 2012; C. F. Reynolds et al., 2009) et de plus en plus prégnante aujourd'hui (J. B. Frank, 2022; D. A. Ross et al., 2015) dans les domaines des neurosciences et de la psychiatrie. Les avancées technologiques ont considérablement amélioré notre capacité à étudier le cerveau, et de nouvelles découvertes ont radicalement modifié notre compréhension des maladies mentales. Cependant, malgré leur enthousiasme, ces avancées semblent pour l'instant limitées aux éditoriaux des journaux scientifiques les plus populaires et nous n'avons pas encore assisté au changement de paradigme souvent annoncé. Des progrès remarquables ont été réalisés dans la conceptualisation du fonctionnement cérébral, mais compte tenu de sa complexité et de l'interaction entre structure et fonction, le changement de paradigme semble prématuré (Rego, 2016). Dans ce contexte, en avril 2013, le président des États-Unis, Barack Obama, a annoncé le lancement de l'initiative BRAIN (Brain Research through Advancing Innovative Neurotechnologies) visant à révolutionner notre compréhension du cerveau humain. Dotée d'un budget initial de 300 millions de dollars, cette initiative avait pour objectif d'accélérer le développement et l'application de nouvelles technologies pour produire des images dynamiques du cerveau (à la vitesse de la pensée), tant au niveau cellulaire que de l'interaction entre les circuits neuronaux. Ces technologies étaient censées ouvrir de nouvelles perspectives pour explorer la manière dont le cerveau enregistre, traite, utilise, stocke et récupère de vastes quantités d'informations et pour éclaircir les liens complexes entre le fonctionnement du cerveau et le comportement.

Les avancées croissantes en génétique, en physiologie et en biochimie des maladies cérébrales accélèrent le rythme des découvertes thérapeutiques et des essais cliniques associés. Pour évaluer l'efficacité thérapeutique, que ce soit pour les animaux de laboratoire ou pour l'homme, il est crucial de mesurer la réponse longitudinale à une nouvelle thérapie. Certaines affections cérébrales, telles que la maladie de Parkinson, la maladie d'Alzheimer et la schizophrénie, commencent leur processus pathologique bien avant l'apparition des symptômes cliniques (DeKosky & Marek, 2003). Ainsi, les biomarqueurs longitudinaux idéaux devraient signaler le stade présymptomatique où des thérapies pourraient être appliquées pour freiner ou inverser le processus de perte neuronale ou d'autres lésions tissulaires sous-jacentes aux symptômes. Pour de nombreux troubles cérébraux, la neuro-imagerie répond à ces exigences en tant que biomarqueur. Souvent, la progression de la maladie est mesurée de manière plus fiable avec la neuro-imagerie qu'avec d'autres marqueurs biologiques, ce qui permet des essais cliniques plus courts et nécessitant moins de patients.

Depuis le début du 20^e siècle, d'importantes découvertes ont été réalisées en Amérique du Nord dans les domaines de la neurophysiologie et des neurosciences fondamentales. D'importants programmes de recherche en neurosciences ont été lancés aux États-Unis dans les années 1990. Cependant, le vieux continent a également contribué de manière significative au développement des neurosciences modernes. De nombreux outils que nous utilisons aujourd'hui pour imager le système nerveux ont été développés en Europe. Des pionniers comme Roentgen (lauréat du prix Nobel en 1901), qui a utilisé les rayons X pour visualiser le crâne, à Peter Mansfield (lauréat du prix Nobel en 2003), qui a appliqué la résonance magnétique nucléaire à l'imagerie, les Européens ont été à l'avant-garde du progrès. Dans les années 2000, le réseau transeuropéen pour la tomographie par émission de positons a établi un groupe de chercheurs stable et productif collaborant dans les domaines des neurosciences fondamentales et cliniques. En imagerie fonctionnelle, des techniques telles que la cartographie paramétrique statistique, développée à Londres (Friston et al., 1995), sont désormais utilisées comme norme mondiale. De nombreuses autres techniques d'analyse, comme la morphométrie voxels à voxels ou la modélisation causale dynamique, ont également été conçues à Londres. De plus, trois des principaux fabricants d'équipements de neuro-imagerie ont leur siège en Europe.

Mon travail de recherche s'inscrit dans une approche multidisciplinaire, combinant les aspects fondamentaux de l'imagerie médicale et des neurosciences avec leurs applications cliniques. J'ai adopté deux approches principales : l'application de concepts théoriques vérifiés expérimentalement

à l'étude des patients et, à l'inverse, l'investigation directe des mécanismes sous-jacents des maladies et troubles cérébraux.

Le manuscrit présenté se divise en deux chapitres principaux. Le premier chapitre (annoté Chapitre II) retrace les travaux de recherche effectués à ce jour, en les organisant autour des méthodes d'analyse d'image en neurosciences et de leurs applications. Il présente une vision synthétique et cohérente de l'ensemble des contributions réalisées. Le deuxième chapitre (Chapitre III) décrit les projets de recherche en cours et ceux qui sont envisagés pour les prochaines années. Il met en lumière les directions de recherche futures et les objectifs poursuivis.

II.2 Morphométrie et vascularisation cérébrale

Une grande partie de notre connaissance actuelle du fonctionnement cérébral provient d'expériences menées chez l'animal à l'aide de mesures expérimentales effectuées sur quelques neurones localisés dans une région cérébrale particulière. Pour comprendre le comportement humain et ses capacités cognitives – qui sont extrêmement complexes – nous devons déchiffrer les interactions à l'intérieur de systèmes neuronaux de grande envergure ainsi que les interrelations entre des régions cérébrales distantes dans l'espace et avec des différences dans leur vascularisation. Des avancées technologiques récentes, telles que les techniques d'imagerie fonctionnelle, permettent notamment aux neuroscientifiques de mesurer et de localiser l'activité cérébrale chez des individus en bonne santé. En clinique, les neuroradiologues peuvent topographier le cortex éloquent en regard des tumeurs cérébrales. Ces techniques permettent d'éviter bon nombre des limites de la méthode traditionnelle d'inférence des fonctions cérébrales, qui repose sur l'examen de patients présentant des lésions cérébrales. Cela a alimenté l'idée que la méthode classique des lésions est une technique inférieure, voire obsolète, pour comprendre le fonctionnement cérébral. Cependant, bien que la méthode des lésions présente de nombreuses carences, elle complète néanmoins les nouvelles méthodes d'activation (et leurs faiblesses). Elle constitue une fenêtre unique sur le fonctionnement du cerveau. De plus, les développements méthodologiques récents pallient à de nombreuses critiques de la méthode des lésions.

Franz Joseph Gall (1758-1828) fut le premier à introduire la notion de localisation des fonctions cérébrales. Malheureusement, son hypothèse basée sur la morphométrie crânienne (phrénologie) – plutôt que cérébrale – s'est avérée erronée. Par la suite, l'étude de la topographie des lésions – et des déficits induits chez les patients - a largement contribué à la compréhension du fonctionnement cérébral. Jean-Baptiste Bouillaud (1796-1881) a le premier fait le lien entre altération du langage et lésion du lobe frontal. Paul Brocca (1824-1880) a consolidé et formalisé ce concept notamment concernant la partie rostrale de la troisième convolution frontale gauche. En 1861, il a suggéré que cette région était impliquée dans la production de la parole grâce au cerveau d'un patient qui ne pouvait produire qu'une seule syllabe (tan) sous la forme d'énoncés récurrents stéréotypés : tan-tan-tan-tan... Bien que Broca n'ait pas été le premier à établir un lien entre le langage et l'hémisphère gauche, sa découverte a marqué le début d'une nouvelle ère de découvertes. L'approche de Broca consistant à localiser la fonction cérébrale humaine et en la corrélant avec un trouble du comportement a fondé une longue tradition de recherche radiologique et neuropsychologique, qui a grandement fait progresser notre compréhension de la fonction cérébrale. La "méthode des lésions" a été déterminante pour notre compréhension de fonctions aussi diverses que le langage, la mémoire, la spécialisation hémisphérique, l'émotion, la vision et le contrôle moteur. Carl Wernicke (1848-1905) fût également un pionnier dans ce domaine et fit le lien entre aphasia sensorielle et une région temporale supérieure gauche. En parallèle de ces travaux chez l'humain, des recherches utilisant la stimulation électrique étaient conduites chez l'animal et ont, elles aussi, beaucoup contribué à la localisation des fonctions cérébrales. Le cortex moteur fût identifié en 1870 par Gustav Frith (1838-1927) et Eduard Hitzig (1838-1907). En 1909, Korbinian Brodmann (1868-1918) publia une

cartographie du cerveau décrivant les différentes fonctions cérébrales sous forme de régions. Elles sont maintenant appelées les aires de Brodmann. Ensuite les découvertes s'enchaînent. On peut citer par exemple les travaux entrepris dans les années 1950 qui ont mis en évidence le rôle des lobes temporaux médians dans l'encodage des souvenirs à long terme (Scoville & Milner, 1957) ou ceux de Sperry sur des patients ayant subi une callosotomie qui ont révélé que l'hémisphère gauche possède de meilleures aptitudes linguistiques et arithmétiques, tandis que l'hémisphère droit possède de meilleures aptitudes spatiales (Sperry et al., 1969). Des recherches plus récentes ont affiné notre compréhension sur la manière dont les émotions sont traitées. Les lésions de l'amygdale entraînent des difficultés à reconnaître si les visages expriment la peur (Adolphs et al., 1995) et les lésions de l'insula gauche et des ganglions de la base entraînent une difficulté sélective à identifier le dégoût (Calder et al., 2000).

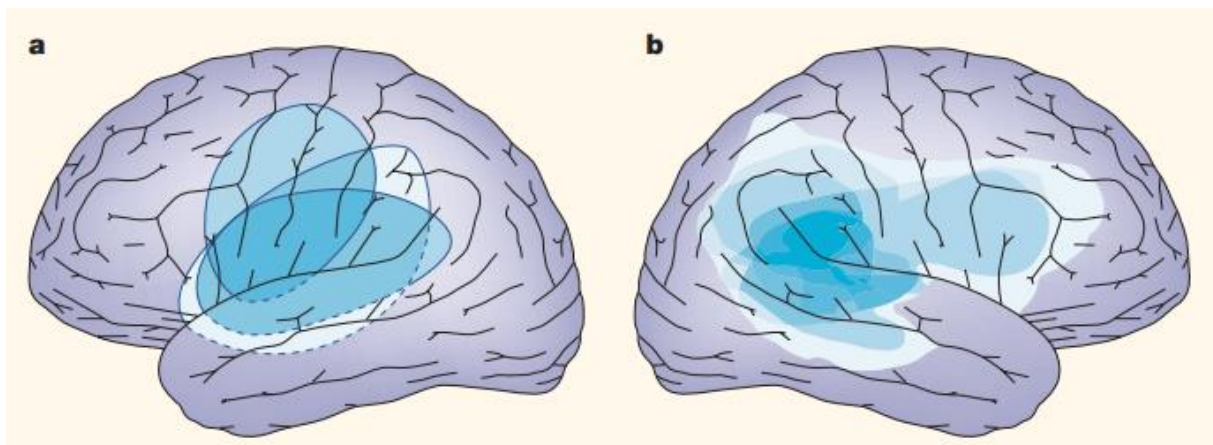


Figure 1 : Exemples de diagrammes de superposition spatiale. a : régions endommagées chez trois patients (en dégradé de bleu) souffrant d'aphasie de Broca après une lésion de l'hémisphère gauche et b : dix patients atteints de négligence spatiale après une lésion de l'hémisphère droit. Ce type de représentation lésionnelle est maintenant couramment utilisée (adapté de (Rorden & Karnath, 2004)).

Pour relier le comportement à l'anatomie par l'approche lésionnelle, il est nécessaire d'identifier l'emplacement et l'étendue d'une lésion cérébrale. À l'époque où Broca a mené ses travaux, les chercheurs devaient attendre le décès du patient pour pouvoir examiner son cerveau. Les techniques d'imagerie modernes telles que la tomodensitométrie et l'imagerie par résonance magnétique nous permettent d'identifier les régions cérébrales endommagées in vivo. Ces techniques nous ont aidé à mener des études de groupe, dans lesquelles il est possible d'identifier les régions qui sont communément endommagées chez les individus présentant le même déficit (Rorden & Karnath, 2004). Les études de groupe sont importantes car la plupart des lésions cérébrales individuelles impliquent de nombreux modules fonctionnels du cerveau, ce qui rend difficile l'identification précise de la région nécessaire à une fonction particulière sur la base du comportement d'un seul patient. Les patients isolés peuvent ne pas être représentatifs de la population générale. Cependant, les études de groupe présentent également des difficultés. Comme les cerveaux individuels diffèrent en termes de forme, de taille et de structure, les cerveaux de différents individus doivent être transformés dans un espace stéréotaxique standard pour effectuer des comparaisons statistiques. En général, on choisit un groupe de patients présentant chacun le même trouble spécifique. Il a tout d'abord été imaginé de transférer les lésions observées au scanner ou à l'IRM sur des dessins schématiques à l'aide de repères anatomiques (frey et al., 1987 par exemple). L'objectif de cette technique est de superposer les lésions individuelles dans un diagramme de superposition et donc de trouver l'endroit qui est communément lésé parmi les patients qui présentent le même trouble (Figure 1). Aujourd'hui, les lésions ne sont plus transférées sur des schémas mais dans un repère stéréotaxique de manière numérique. En effet, nous avons tous un cerveau différent qui varie dans sa taille, sa forme générale, la configuration des sulci et

la taille des ventricules. Une étape préliminaire à la méthode des lésions (et commune aux études de neuroimagerie fonctionnelle ou de morphométrie) consiste à « normaliser » (i.e. déformer) l'image du cerveau de chaque personne afin qu'ils aient tous à peu près la même taille, la même forme et la même orientation. Généralement, nous essayons de faire correspondre les images de tous les individus d'un échantillon à une image modèle commune (appelé gabarit ou template en anglais). La qualité de la normalisation est cruciale : si les cerveaux de différents individus ne sont pas recalés avec précision, nous ne comparerons pas les mêmes régions et cela réduira la puissance statistique. Même avec des sujets sains, la normalisation est un processus délicat et il n'y a pas de solution parfaite. Il existe, par exemple, des méthodes qui font correspondre avec précision les emplacements des principaux sillons. Néanmoins, le volume des différentes régions cérébrales sera déformé. D'autres méthodes préservent rigoureusement la taille globale des régions cérébrales. Mais dans ce cas, les différents sillons ne seront pas alignés avec précision d'un individu à l'autre. Certaines fonctions ont tendance à être reliées de manière fiable à des emplacements spécifiques des sillons tandis que d'autres ont tendance à être mieux prédites par la taille globale de la région. Comme l'ont noté Brett et ses collègues (Brett et al., 2002), la normalisation spatiale est un problème sérieux même chez les jeunes adultes en bonne santé neurologique. Ces auteurs ont également travaillé avec des patients âgés victimes d'un accident vasculaire cérébral (AVC) ; ce qui pose de nombreux problèmes. Les patients plus âgés ont généralement des ventricules plus grands et plus variables (en raison de l'atrophie liée à l'âge et de l'atrophie cérébrale résultant de la lésion). De plus, la région cérébrale lésée par l'AVC peut perturber les techniques de normalisation automatisées car l'emplacement de la lésion diffère considérablement de l'image modèle. Brett et ses collègues (Brett et al., 2001) ont conçu une méthode pour résoudre ce problème : la région de la lésion cérébrale est identifiée (manuellement ou automatiquement) avant la normalisation et pendant la normalisation, cette région n'est pas utilisée dans les calculs déterminant les transformations nécessaires pour réaligner le cerveau dans l'espace stéréotaxique. Couplé à un gabarit spécifique aux personnes âgées, cette technique permet d'améliorer considérablement la précision de la normalisation spatiale chez les personnes souffrant de lésions cérébrales. Cependant, elle n'offre qu'une approximation de la forme du cerveau et ne peut pas compenser complètement la variabilité de la taille des ventricules et d'autres caractéristiques des lésions cérébrales. Les images résultantes doivent être inspectées une à une pour s'assurer que l'algorithme a fonctionné correctement.

Dans l'idéal, la méthode des lésions doit nous indiquer si les différences de fréquence des lésions (par exemple, entre les patients qui présentent le trouble d'intérêt et les patients qui ne le présentent pas) pourraient être dues au hasard ou sont des prédicteurs fiables du comportement (ou des symptômes). Deux grandes méthodes statistiques ont récemment été décrites pour répondre à cette question : la morphométrie (VBM : Voxel-Based Morphometry, (Good et al., 2001) et la cartographie des symptômes des lésions (VLSM : Voxel Lesion Symptom Mapping). A noter que VLSM est également parfois appelée de manière plus large VLBM (Voxel-Lesion Behavioural Mapping). VLSM reste néanmoins plus largement utilisée pour désigner les méthodes d'analyse lésionnelle. Ces deux méthodes (VBM et VLSM) estiment les statistiques voxel par voxel, permettant une précision spatiale relativement élevée. Un autre avantage de ces nouveaux outils est qu'ils utilisent les mêmes coordonnées spatiales que celles utilisées par la neuroimagerie fonctionnelle pour décrire les résultats de sujets sains. Cela permet de comparer les résultats issus de différentes méthodes (VBM, VLSM, IRMf, TEP...). La VBM estime les concentrations relatives de substance grise et de substance blanche pour chaque voxel dans tout le cerveau. Par exemple, un voxel qui englobe une région du cortex est principalement de la matière grise, alors qu'un voxel du corps calleux est principalement de la matière blanche. Une fois que chaque cerveau a été segmenté en cartes de substance grise et de substance blanche, nous pouvons analyser si différents groupes de personnes ont des concentrations différentes de ces tissus ou corrélérer la concentration en substance blanche/grise avec un score clinique. Par exemple, les patients atteints d'épilepsie temporale ont tendance à avoir une atrophie de la substance grise dans la région hippocampique et dans les régions du cerveau qui ont de fortes connexions hippocampiques. La VBM est excellente pour mesurer des différences aussi subtiles dans la substance

grise/blanche. Cependant, il ne convient pas aux patients présentant des lésions cérébrales plus importantes, telles que des accidents vasculaires cérébraux où les algorithmes automatisés ne peuvent pas identifier qu'un tissu a été endommagé. Le VLSM est utilisé lorsque la région de la lésion cérébrale est clairement définie. Classiquement, la lésion est identifiée manuellement pour chaque patient (en délimitant la région endommagée) et des cartes statistiques sont générées au niveau du groupe pour révéler les schémas de dommages (Figure 2). BrainVox (R. J. Frank et al., 1997) a été le pionnier dans les modèles numériques pour la superposition des lésions, des statistiques intégrées et la possibilité d'afficher des cartes de lésions cérébrales sur la surface corticale. MRlcro (Rorden & Brett, 2000) fonctionne sur des principes similaires et constitue une version plus étendue. Quelques autres logiciels sont également disponibles mais MRlcro est sans doute le plus répandu. Il inclut notamment un module VAL (Voxel-based Analysis of Lesions) qui compare statistiquement la localisation des lésions entre différents groupes, par exemple un groupe de patients qui présentent un trouble d'intérêt et un groupe de patients témoins atteints de lésions cérébrales qui ne présentent pas le trouble. En outre, VAL tente de résoudre le problème lié au fait que les patients présentant des déficits ont tendance à avoir des lésions plus importantes que les patients qui n'ont pas le déficit en question. Par exemple, les patients présentant de grandes lésions dans l'hémisphère gauche sont plus susceptibles de présenter des déficits d'élocution que ceux présentant de petites lésions. Un modèle de régression logistique est alors construit pour s'assurer que les régions statistiquement significatives peuvent toujours prédire le déficit en prenant en compte le volume lésionnel. L'analyse statistique en VLSM offre une méthode raisonnée pour l'analyse des lésions. Cependant, comme toutes les méthodes voxel par voxel, elle est très sensible à la multiplicité des tests. Le risque de faux positifs est alors considérable et doit être contrôlé.

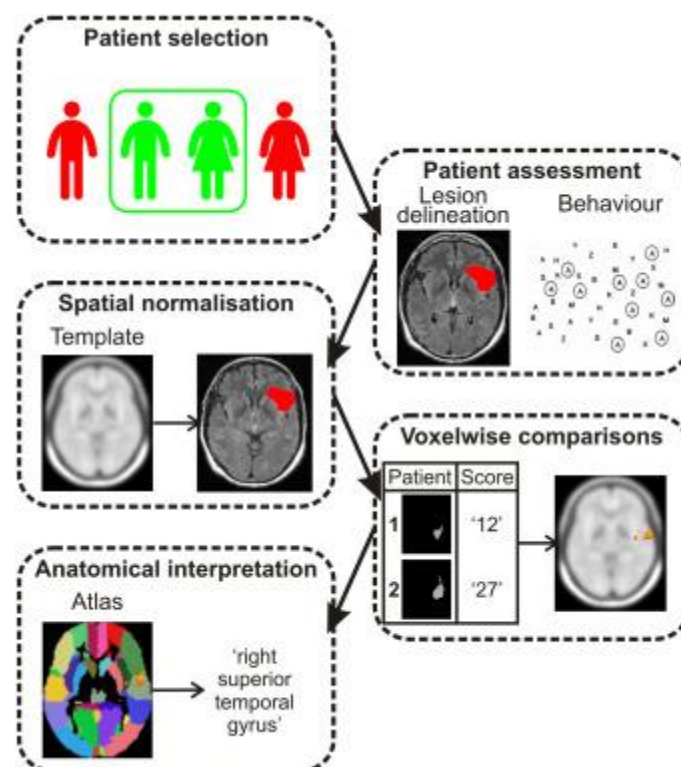


Figure 2 : Illustration de la chaîne de traitements d'images typique d'une étude VLSM. Il convient de décider quels patients sélectionner, comment évaluer la localisation de la lésion et l'état comportemental du patient, comment normaliser spatialement l'image cérébrale et les cartes lésionnelles des patients, comment effectuer les comparaisons (statistiques) voxel à voxel et enfin comment interpréter anatomiquement les résultats obtenus (tiré de de Haan & Karnath, 2018).

Le VLSM – et dans une moindre mesure la VBM - pose plusieurs problèmes fondamentaux. Tout d'abord, cela suppose que des modules anatomiques distincts traitent des fonctions cognitives différentes. Cette hypothèse est souvent appelée "localisationniste". Malheureusement, certaines fonctions cérébrales peuvent être exécutées de manière distribuée (Farah, 1994). Par exemple, il a été montré que les neurones du cortex préfrontal des primates peuvent adapter leur comportement en fonction des exigences de la tâche (Freedman et al., 2001; Miller, 2000). L'hypothèse de la modularité pose un dilemme pour la plupart des outils utilisés aujourd'hui pour comprendre le fonctionnement du cerveau, que l'on observe des patients souffrant de lésions cérébrales ou l'activité cérébrale d'individus en bonne santé. La méthode des lésions se confronte rapidement au problème de *modularité* : même si une tâche particulière (telle que la parole) est largement contrôlée par des régions modulaires du cerveau, la plupart des lésions cérébrales ne sont pas limitées aux frontières des modules fonctionnels sous-jacents. Par exemple, la localisation et l'étendue des accidents vasculaires cérébraux sont généralement limitées par l'irrigation sanguine du cerveau. L'interruption de cet apport sanguin entraîne généralement un large éventail de déficits, mettant à mal des régions voisines qui ont souvent des fonctions différentes (Heinsius et al., 1998). D'autre part, en raison de la redondance du cerveau humain, de petites lésions qui n'endommagent que partiellement un module peuvent n'entraîner que peu ou pas de problèmes comportementaux évidents. De plus, localiser une fonction par la superposition de lésions individuelles suppose que ses modules fonctionnels se trouvent au même endroit chez différents individus. Or, le cerveau peut présenter de grandes différences anatomiques entre les individus (Amunts et al., 2004) et fait également preuve de plasticité, différentes régions changeant de fonction en réponse à une lésion ou à un changement environnemental (Chebat et al., 2020b). La méthode des lésions suppose généralement qu'après une lésion focale, les régions intactes du cerveau continuent à fonctionner de la même manière qu'avant la lésion. Cependant, avec des tâches contrôlées par des circuits distribués et plastiques, le cerveau peut commencer à se reconfigurer rapidement après une lésion. Cette reconfiguration est utile pour la récupération, mais rend difficile la déduction de la fonction originale du cerveau sain. La méthode des lésions est également confrontée au problème de la *vulnérabilité différentielle* : certaines zones cérébrales sont particulièrement susceptibles d'être endommagées. Il a été montré que des régions sont plus sensibles aux accidents vasculaires cérébraux que d'autres (Caviness et al., 2002). D'autres localisations sont plus fréquentes pour les tumeurs cérébrales en fonction de leur type. Par conséquent, les lésions cérébrales ne sont pas réparties au hasard dans le cerveau : la conception du cerveau, son irrigation sanguine et le crâne qui l'entoure font que certaines régions sont plus souvent endommagées. Cette notion doit être prise en compte lors de l'interprétation des graphiques de superposition des lésions. Par exemple, les régions mises en évidence dans la figure 1 sont-elles spécifiquement impliquées dans l'aphasie et dans les troubles de la spatialisation ?

Malgré l'énorme contribution de la méthode des lésions à notre compréhension du cerveau humain, elle peut apparaître démodée. De nouvelles méthodes, telles que l'IRM fonctionnelle, permettent de mesurer l'activité cérébrale d'une manière plus directe, évitant ainsi bon nombre des difficultés associées à la déduction des fonctions cérébrales à partir d'études portant sur des individus souffrant de lésions cérébrales. Elle complète néanmoins les nouvelles méthodes de mesure de l'activité cérébrale et pallie à leurs faiblesses. De nouvelles méthodes de traitements d'images et statistiques ont remis la méthode des lésions au goût du jour. Dans mes travaux, j'utilise la méthode traditionnelle des lésions ainsi que les techniques modernes telles que l'imagerie fonctionnelle. La combinaison des deux approches permet de faire émerger de nouvelles idées sur les fondements anatomiques du fonctionnement du cerveau humain.

Dans cette première partie de la synthèse de mes travaux de recherche, je présente l'application des méthodes de VLSM (Voxel-Based Lesion Symptom Mapping) et de VBM (Voxel-Based Morphometry) à l'étude de différentes thématiques :

- La *cécité congénitale* : Exploration des altérations structurales du cerveau chez les individus nés aveugles.

- *L'accident vasculaire cérébral* : Identification des régions cérébrales impliquées dans la récupération post-AVC et la prédiction du pronostic fonctionnel.
- *La personnalité sociale* : Étude des corrélations entre les traits de personnalité, le taux d'ocytocine sérique et la structure cérébrale.
- *L'anorexie mentale et la fonction hypophysaire* : Analyse des modifications cérébrales associées à l'anorexie mentale et leur impact sur la fonction hypophysaire.

II.2.1 Cécité congénitale

Navigation et cécité congénitale

Planifier un parcours pour se rendre à un rendez-vous ou mémoriser un trajet afin de pouvoir revenir sur ses pas sont des activités quotidiennes. Elles ont en commun de se dérouler dans un environnement à grande échelle, où seules des vues partielles de la configuration spatiale formée par les objets sont possibles. C'est l'exploration visuoperceptive (comme dans un environnement à petite échelle) et locomotrice, qui lui permettent d'en construire une représentation globale structurée. Selon les exigences de la tâche, les caractéristiques de l'environnement et la nature des processus cognitifs en jeu, ces activités seront qualifiées soit d'« orientation spatiale », de « navigation », ou encore de « wayfinding » (Jacob et al., 2018). La navigation dans est un comportement complexe impliquant une multitude de modalités sensorielles. La vision fait partie intégrante de la navigation, fournissant au voyageur des informations sur la configuration de l'espace proximal et distal ainsi que la mise à jour des mouvements (Strelow, 1985). L'hippocampe est impliqué dans la mémoire spatiale visuelle chez les primates (Rolls & Xiang, 2006) et les humains (Summerfield et al., 2006). La navigation spatiale dépend, en partie, de l'activité des cellules de lieu (« place units ») dans l'hippocampe (O'Keefe & Conway, 1978) qui joue un rôle fondamental dans l'interprétation des informations visuelles (Arleo & Gerstner, 2000). En effet, il existe des neurones qui répondent à des emplacements spécifiques de l'orientation et qui sont principalement situées dans l'hippocampe, tandis que les cellules qui répondent aux points de repère (« grid cells ») sont situées surtout dans la région para-hippocampique (Ekstrom et al., 2003). Cela suggère que l'hippocampe s'appuie sur des caractéristiques visuelles et spatiales pour créer des représentations cartographiques de l'espace qui sous-tendent la navigation en utilisant des informations visuelles provenant des régions para-hippocampiques (Weisberg & Ekstrom, 2021). L'hippocampe est sujet à des changements plastiques chez l'homme après un entraînement approfondi à la navigation visuelle (Maguire et al., 2000) et les lésions de cette région affectent la navigation de différentes manières. Par exemple, il a été montré que les patients présentant des lésions du lobe temporal souffrent de troubles de la mémoire spatiale (Cave & Squire, 1991) et que les lésions temporales droites impliquant l'hippocampe altèrent la récupération des routes spatiales chez l'homme ainsi que l'apprentissage de nouvelles cartes (Crane & Milner, 2005). Une relation directe a été observée entre le codage de l'espace allocentrique et l'intégrité de l'hippocampe droit (Crane & Milner, 2005; Feigenbaum & Morris, 2004). Les déficits de représentation spatiale allocentrique trouvés chez les individus présentant une altération de l'hippocampe ainsi que les études animales convergent vers le fait que la mémoire topographique repose sur un réseau de régions cérébrales impliquant l'hippocampe, le cortex visuel, les lobes frontaux et les régions pariétales (Maguire et al., 1997; Poucet et al., 2003). Les études lésionnelles démontrent que les représentations mentales spatiales dépendent, au moins en partie, des informations visuelles transmises à l'hippocampe. L'absence de vision complique l'encodage des cartes spatiales en raison du manque d'informations spatiales facilement disponibles. Cependant, les personnes aveugles ne montrent d'altération ni dans leurs compétences spatiales (Loomis et al., 1993) ni dans la formation de nouvelles cartes spatiales de l'environnement lorsqu'elles utilisent des signaux tactiles, proprioceptifs et/ou auditifs (Passini et al., 1990). Ces informations doivent donc être déduites d'indices auditifs, tactiles et proprioceptifs. Les repères visuels sont essentiels dans la formation de cartes environnementales dans l'hippocampe des individus voyants. Depuis mon premier passage dans la chaire en Sciences de la

vision du Pr. Ptito à l'Université de Montréal en 2006, nous entretenons depuis une collaboration qui vise à comprendre comment les cartes spatiales sont formées et stockées chez les personnes souffrant de cécité congénitale. Avec le Pr. Chebat – étudiant en thèse à cette époque - nous avons commencé par étudier les changements structurels de l'hippocampe dans la cécité congénitale à l'aide d'une analyse volumétrique par IRM. Pour cela, nous avons tout d'abord utilisé les limites anatomiques de l'hippocampe définies par Pruessner et collègues ((Pruessner et al., 2000), tête, corps, queue) à partir d'IRM T1 (Chebat et al., 2007). Aucune différence dans les volumes totaux de l'hippocampe n'a été trouvée entre les groupes d'aveugles et voyants et il n'y avait pas de différences intra-groupe pour l'hippocampe gauche par rapport à l'hippocampe droit. Nous étions convaincus qu'il devait exister des différences morphologiques dans l'hippocampe des aveugles congénitaux. Nous avons donc tenté une approche du type VLSM à partir des hippocampes délimités manuellement sur les IRM. Les logiciels de VLSM n'étaient alors pas encore disponibles et nous avons développé nos propres programmes à cette fin. Nous avons pu montrer une réduction de volume de l'hippocampe droit des participants aveugles dans sa partie la plus rostrale, correspondant à la corne d'Ammon (CA3) et le gyrus denté (DG) dans la description cytoarchitectonique de Palomero-Gallagher et al. (2020). Ces résultats ont depuis été répliqués par plusieurs équipes à l'aide de techniques VLSM similaires ou à partir d'autres méthodes. Nous avons également mené une étude VBM pour caractériser l'adaptation plastique du cerveau des aveugles congénitaux à leur handicap (Ptito et al., 2008). Cela nous permettrait de confirmer nos résultats sur l'hippocampe mais également d'étudier le système visuel des aveugles ainsi que d'étudier les autres remaniements plastiques cérébraux. En effet, comme le système visuel n'a jamais été stimulé chez les aveugles de naissance, on peut se demander s'ils ont développé ce système. Existe-t-il des lobes occipitaux chez les aveugles congénitaux ? En fait, bien sûr que nous savions qu'il existe un cortex occipital chez les aveugles congénitaux (CB) mais dans quelle mesure est-il moins développé et quelle est sa fonction ? En effet, bien que le cortex visuel des CB soit complètement privé d'entrée visuelle depuis la naissance, il montre un métabolisme au repos supra-normal (mesuré par PET – tomographie d'émissions de positons, De Volder et al., 1997). De plus, plusieurs études - utilisant divers outils d'investigation cérébrale - menées chez des lecteurs de Braille ont montré une activation du cortex visuel ; donc par une entrée non visuelle (revue dans Chebat et al., 2020). Il s'agit de la première étude à montrer que l'ensemble du lobe occipital (y compris BA17/18 et les zones extrastriées supérieures) sont affectés ainsi que les noyaux thalamiques cibles afférents (le pulvinar et le noyau géniculé dorsolatéral, dLGN). Les réductions de volume dans le cortex visuel étaient massives, atteignant 25 % dans BA17. Comme on pouvait s'y attendre, le cortex visuel primaire était significativement plus atteints que les cortices extra-striés. Cela est probablement dû au fait que l'apport principal au cortex strié provient du dLGN qui ne reçoit plus d'information visuelle des nerfs optiques atrophiés, du chiasma optique et des radiations optiques. En revanche, les aires visuelles associatives reçoivent un apport plus important des aires d'association polymodales. Cette stimulation plus importante contribue à une moindre altération volumique.

Les résultats des Figures 3 et 4 concernant l'hippocampe des personnes aveugles de naissance permettent d'illustrer les caractéristiques spécifiques des méthodes VLSM et VBM. Pour l'analyse VLSM, il a été nécessaire de délimiter une structure anatomique – l'hippocampe – qui faisait office de « lésion » (le « L » de VLSM) dans ce cas de figure. Les tests statistiques portaient sur quelques dizaines de milliers de voxels car l'analyse ne concerne que le volume occupé par les hippocampes des sujets dans l'espace normalisé. Pour l'analyse VBM, l'analyse a été réalisée sur le cerveau entier ; qui contient plusieurs millions de voxels (et autant de tests correspondants) ce qui diminue la puissance statistique. A noter, que l'on peut également réduire l'analyse à une région particulière – comme les hippocampes – aussi en VBM lorsque l'on a un a priori spatial (indépendant). Dans notre cas, les deux analyses mènent à des résultats similaires ce qui renforce notre interprétation sur le fait que les réductions hippocampiques que nous avons observées dans DG et CA3 soient authentiques.

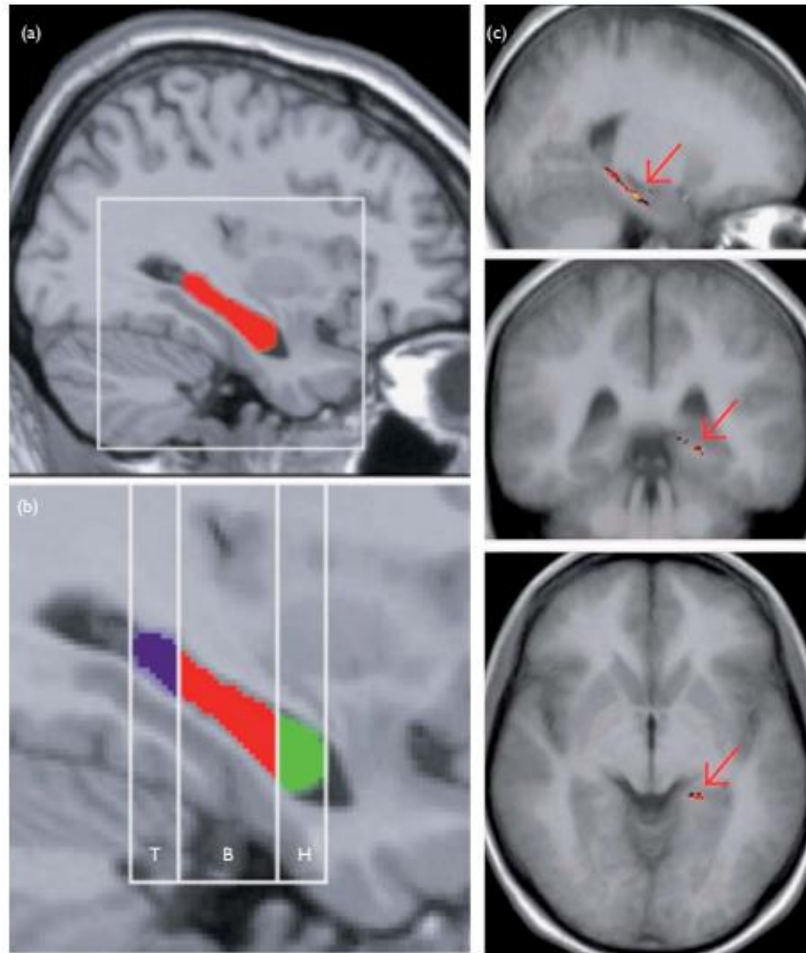


Figure 3 : Comparaison des hippocampes de dix aveugles congénitaux à ceux de dix participants voyants. La délimitation de Pruessner (a et b) n'a pas donné des résultats interprétables tandis qu'une méthode de type VLSM (c) a permis de mettre en évidence des différences dans CA3 et DG.

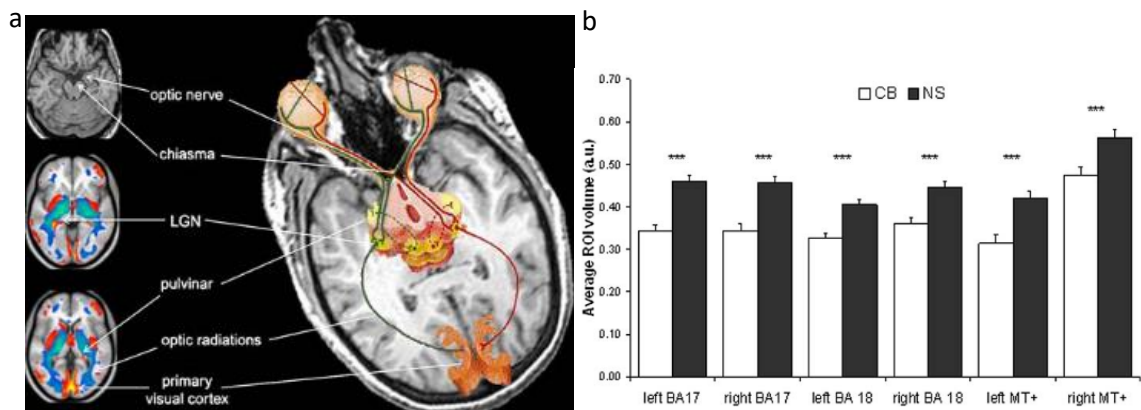


Figure 4 : Représentation schématique des structures cérébrales réduites chez les CB (a : substance grise en rouge et substance blanche en bleu). On remarque également les hippocampes bien qu'ils ne soient pas fléchés. Le volume relatif des structures visuelles est illustré sur le graphique en b. *** : $p < 0.001$, CB : participants aveugles de naissance et NS : sujets voyants. D'après Ptito et al., 2008.

L'hippocampe est donc de taille réduite chez les personnes atteintes de cécité congénitale. Hors, les cartes mnésiques sont stockées dans l'hippocampe et notamment les cartes spatiales. Une question se pose alors : comment les personnes aveugles peuvent-elles encoder de nouvelles cartes spatiales et naviguer dans leur environnement ? En effet, nous percevons notre environnement en utilisant tous

nos sens en parallèle, créant une riche représentation multisensorielle de l'espace. Néanmoins, la vision facilite grandement la navigation (Chebat et al., 2020c). A l'approche d'un obstacle, des repères visuels régulent le placement des pieds en fournissant des mises à jour spatiales constantes de la distance à l'obstacle (Patla & Greig, 2006) afin d'adapter le comportement locomoteur (Graci et al., 2010). Chez les personnes voyantes, ce comportement est géré par un réseau complexe de régions cérébrales qui intègre les informations visuelles et les traduit en un comportement approprié (Tosoni et al., 2008). L'hippocampe et le cortex pariétal postérieur sont traditionnellement considérés comme jouant un rôle central dans la navigation (Poucet et al., 2003). Ces deux régions du cerveau sont impliquées dans le traitement d'informations spatiales et cognitives d'ordre supérieur (Rodriguez, 2010) ainsi que dans l'enregistrement des informations spatiales nécessaires pour la navigation (Whitlock et al., 2008). Elles sont largement affectées par l'absence de vision et on peut légitimement penser qu'elles pourraient donc altérer les compétences nécessaires à la navigation (Chebat et al., 2007; Fortin et al., 2008; Leporé et al., 2009). En effet, les capacités spatiales de haut niveau – comme la localisation des sons dans l'espace ou la reconnaissance des textures) sont légèrement compromises par la cécité précoce (Gori et al., 2014, 2017). Une explication possible de ces capacités spatiales compromises est qu'en l'absence de vision, les réseaux neuronaux responsables des tâches spatiales ne se développent pas de la même manière que chez les voyants (Amadeo et al., 2019) vraisemblablement parce qu'ils sont moins stimulés. Tous les composants du système visuel des aveugles congénitaux (CB) sont réduits (Cecchetti et al., 2016; Noppeney, 2007; Ptito et al., 2008). De plus, une cascade d'autres structures cérébrales non visuelles subissent des altérations anatomiques (Yang et al., 2014), morphologiques (Park et al., 2009) et morphométriques (Maller et al., 2016; Rombaux et al., 2010; Tomaiuolo et al., 2014) ainsi que des modifications de la connectivité fonctionnelle (Heine et al., 2015). Il ne fait aucun doute que le cerveau des personnes aveugles de naissance subit une réorganisation substantielle par rapport aux voyants mais elles sont toujours capables d'effectuer un certain nombre de tâches comportementales, y compris la navigation (Chebat et al., 2020c). De plus, l'utilisation intensive des sens restants (par exemple, le toucher ou/et l'audition) les aide à développer un ensemble de compétences impressionnantes dans diverses tâches cognitives (Schinazi et al., 2016). Ces performances comportementales améliorées sont corrélées à la plasticité de différentes structures cérébrales.

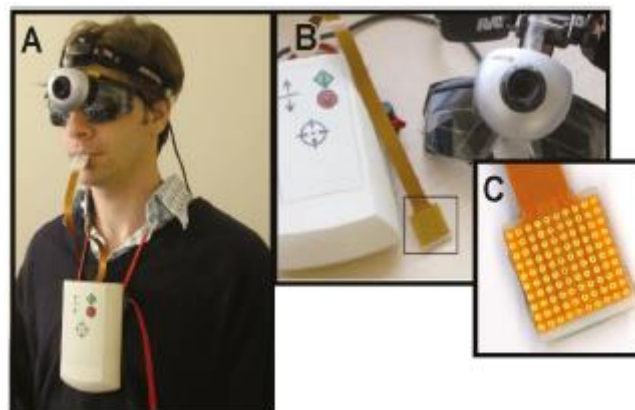


Figure 5 : Le Tongue Display unit (TDU). A : La caméra est montée sur une paire de lunettes opaques. B : L'ensemble de la configuration avec caméra, boîtier de conversion d'image et grille posée sur la langue. Cette version comportait 12x12 électrodes. La langue possède beaucoup de mécanorécepteurs, ce qui permet une très bonne discrimination spatiale. Le boîtier, qui se porte sur la poitrine, contrôle l'intensité de la stimulation électrotactile délivrée dans la grille. (C) La grille de stimulation est posée sur la langue et se comporte comme une sorte d'écran tactile. Sur la langue, la stimulation procure une sensation de picotement à travers les électrodes. D'après Chebat et al. (2020a).

Pour comprendre comment sont stockées les cartes mnésiques spatiales dans la cécité congénitale, nous avons alors planifié deux séries de travaux. La première consistait à mesurer l'activité cérébrale lors de la découverte de labyrinthes tactiles (les travaux de thèses du Dr. Gagnon qui sont décrits plus loin, dans la partie « L'IRMf un outil d'exploration des altérations cérébrales »). La deuxième – décrite ici – utilisait la VBM dans une démarche originale et fût le résultat de la création d'un consortium de recherche entre le Pr. Ptito (Montréal, Québec), le Pr. Chebat (Ariel, Israël) et moi-même (Saint-Etienne, France). Il est à noter que lors de ces deux recherches, nous avons essayé de limiter le recours à l'écholocation, très utilisé chez les personnes aveugles, et qui aurait constitué un biais lors de la comparaison avec les voyants ; qui ne l'utilise pas. Cette recherche a nécessité la création de labyrinthes à taille humaine dans lesquels naviguaient les participants en utilisant un appareil de substitution sensoriel (SSD : sensory substitution device). Pour notre part, nous avons utilisé le tongue display unit (TDU, Figure 5), un dispositif de substitution sensorielle qui traduit les images visuelles en impulsions électrotactiles appliquées à la langue (Bach-y-Rita, 2004). Il existe maintenant plusieurs dispositifs de SSD et nous savons que l'utilisation des SSD induit des changements plastiques qui se produisent dans le cerveau des CB (Chebat et al., 2020b). Mais ce n'était pas le cas au moment où nous avons commencé ces travaux et aucune étude n'avait alors été publiée comparant la capacité des personnes aveugles congénitales et voyantes à naviguer dans un cadre naturel en utilisant le TDU. Le but d'une première étude était donc d'évaluer les capacités de navigation des participants aveugles dans un parcours d'obstacles grandeur nature (Figure 6). Les participants aveugles congénitaux étaient significativement meilleurs que les témoins voyants (yeux bandés) pour détecter et éviter les obstacles. Différentes conditions furent testées comme la taille des obstacles (petit ou grand) ou la manière de les éviter (contourner ou passer au-dessus). Quel que soit les conditions, les aveugles aboutissaient à de meilleures performances au final que les voyants. Nos deux résultats mis côte à côte pouvaient laisser perplexes. En effet, comme l'hippocampe mnésique et spatial est altéré chez les CB comment peuvent-ils être plus performant que les voyants avec cette tâche de navigation spatiale par SSD grandeur nature ? Nous savons alors que le cortex occipital des CB pouvaient être recruté pour effectuer ces tâches par plasticité intermodale (Ptito et al., 2021) mais cette hypothèse ne nous satisfaisait pas complètement pour expliquer comment sont stockées les cartes spatiales. En effet, le cortex occipital peut également être recruté chez les personnes aveugles pour des tâches non spatiales.

L'interprétation de ces résultats n'était pas si aisée et les travaux de Schinazi et collaborateurs relança en quelque sorte le débat. Ces auteurs ont tout d'abord montré que le volume de l'hippocampe (postérieur) pouvait prédire les capacités d'apprentissage spatial (Schinazi et al., 2013). Ils ont également théorisé les capacités d'acquisition de compétences spatiales des CB en les illustrant au sein de trois modèles : ces capacités étaient cumulatives, persistantes ou convergentes (Figure 7 ; Schinazi et al., 2016b). Il est évident que sans repères visuels, l'acquisition de connaissances spatiales d'un nouvel environnement et d'éventuelles compétences spatiales va être altérée. Mais dans quelle mesure ? Le modèle cumulatif et les modèles persistants soutiennent que les erreurs commises lors de l'acquisition de connaissances spatiales - et donc également de compétences spatiales - dans un environnement entraînent d'autres erreurs qui sont soit de manière persistante, soit cumulativement plus éloignées des performances de leurs homologues voyants ayant reçu autant d'expérience spatiale dans le même environnement. Le modèle convergent considère que même si cela peut prendre plus de temps aux CB pour acquérir des informations et des compétences spatiales, leur niveau de compétences spatiales finira par converger avec celle des voyants. Pendant longtemps, la littérature sur le sujet de la cécité congénitale a entretenu l'idée que les personnes aveugles de naissance étaient déficientes ou inefficaces dans leur capacité à comprendre l'espace (Ptito et al., 2021). La théorie de la déficience propose (modèles cumulatif et déficient de la figure 7) que les personnes aveugles congénitales sont soit incapables, soit inefficaces dans leur capacité à développer des représentations mentales de l'espace et de l'environnement. Selon cette théorie, cette incapacité à former des cartes cognitives efficaces est due à l'utilisation d'indices tactiles, proprioceptifs ou auditifs qui ne sont pas utiles pour créer ces cartes. La cécité entraîne une diminution de l'autonomie en raison d'un déficit

d'orientation dans l'espace et de mobilité. Il est évident qu'il est plus difficile de naviguer sans les informations appropriées fournies par la vision. Cette incapacité à naviguer seul est bien sûr un handicap important pour les non-voies. Contrairement aux théories des déficiences concernant l'acquisition des compétences spatiales, il existe également de nombreuses études (dont les nôtres) qui semblent soutenir le modèle convergent de l'acquisition spatiale. Loin d'être déficients dans les tâches spatiales, ni dans leur compréhension de l'espace en général, les personnes aveugles peuvent avoir une conception différente de l'espace générée par d'autres sens et donc développer d'autres stratégies de représentation et de configuration de l'espace (Thinus-Blanc & Gaunet, 1997).

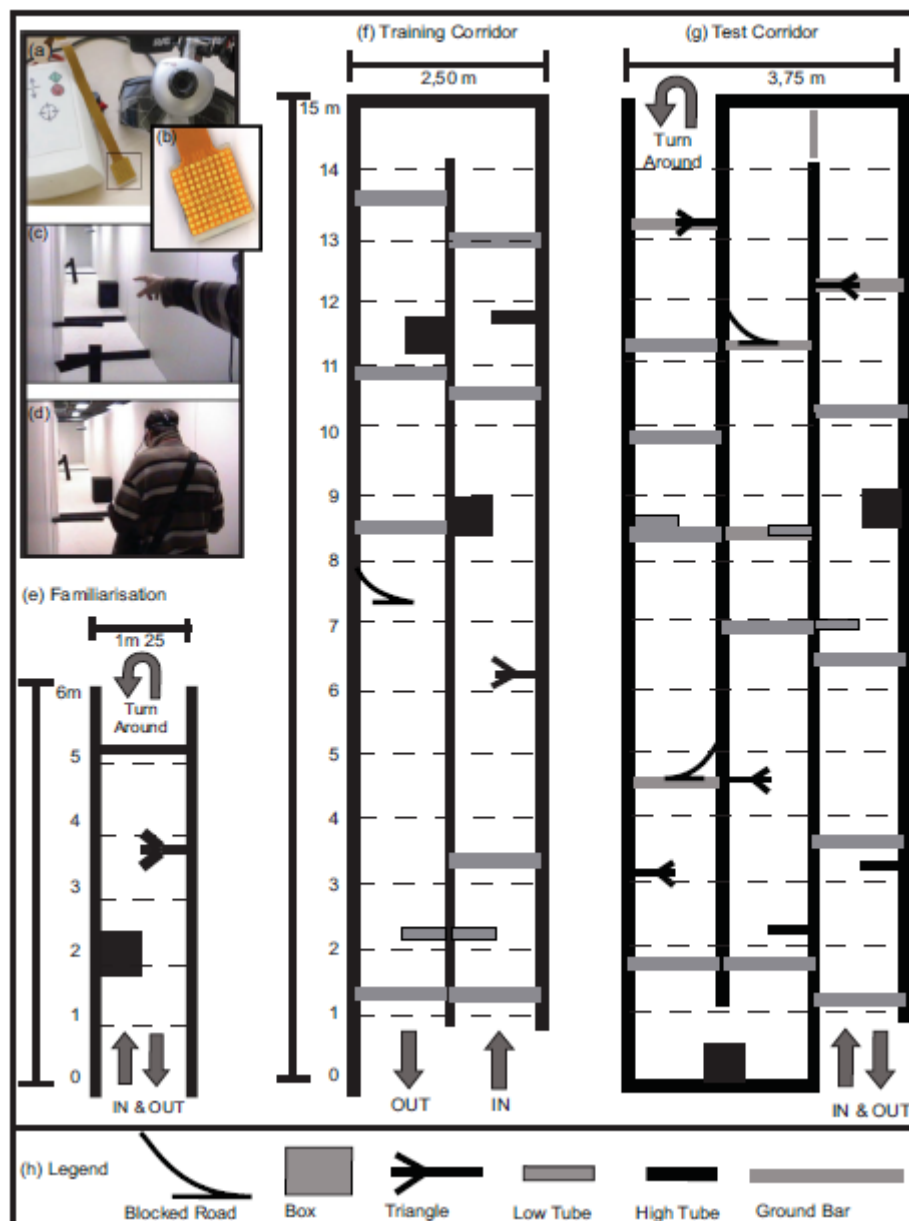


Figure 6 : Appareillage et montage expérimental des expériences de navigation avec un SSD dans un espace naturel contrôlé. (a, b) Le TDU et la webcam montés sur une paire de lunettes de sécurité. Les électrodes deviennent actives lorsqu'un objet sombre entre dans le champ visuel de la caméra. (c, d) Une image réelle d'un participant dans le parcours d'obstacles pointant (c) et évitant (d) les obstacles. L'expérience comportait trois parties : (e) une zone de familiarisation avec la juxtaposition de trois obstacles différents. (f) La zone d'entraînement avec deux couloirs d'obstacles. (g) L'espace de test avec trois couloirs. Les lignes hachurées indiquent des distances de 1 m. L'emplacement exact des obstacles est représenté par un symbole différent pour chaque type d'obstacle. (h) Les différents types d'obstacles. D'après (Chebat et al., 2020a).

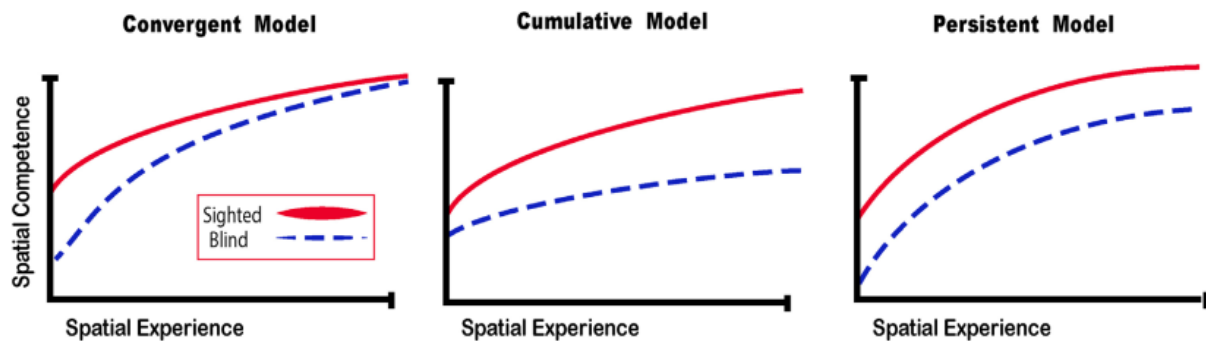


Figure 7 : Modèles d'acquisition de compétences spatiales pour les aveugles. Le modèle convergent soutient que le niveau de compétences spatiales des CB dans de nouveaux environnements atteint finalement celui des voyants avec suffisamment d'expérience. Le modèle cumulatif considère que les erreurs commises par les personnes aveugles lors de l'exploration de l'espace sont cumulatives, donc avec l'acquisition de plus d'expériences spatiales, leurs compétences spatiales ne pourront jamais égaler celles des voyants. Le modèle persistant projette que les erreurs commises par les aveugles lors des explorations spatiales sont persistantes et que leurs compétences spatiales restent inférieures à celle des voyants. Le modèle convergent d'acquisition de compétences spatiales par les aveugles fit partie de nos hypothèses de travail. Adapté de Schinazi et al. (2016b).

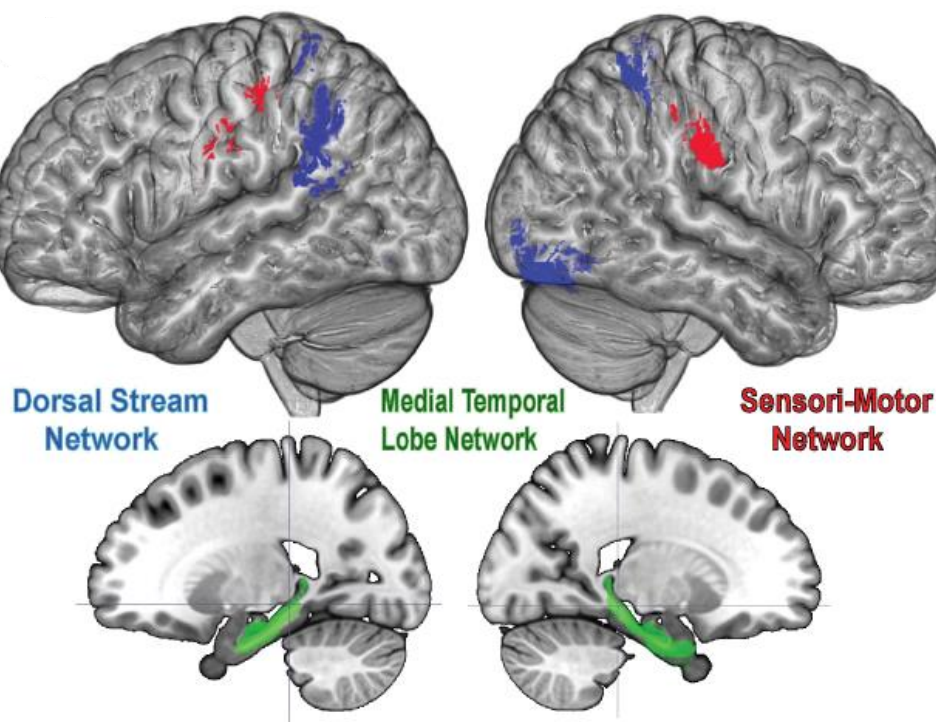


Figure 8 : Les trois réseaux impliqués dans la détection et l'évitement d'obstacles chez les participants aveugles (CB) et voyants (SC). Pour l'évitement, CB et SC s'appuient sur la voie dorsale (illustrée en bleu). Pour la détection d'obstacles, les voyants recrutent des structures du lobe temporal médial (en vert) et les CB recrutent également un réseau sensori-moteur (en rouge). D'après (Chebat et al., 2020b).

A partir de ces avancées théoriques, nous avons repris l'expérience décrite en Figure 6 en exploitant les valeurs obtenues également pendant la phase d'apprentissage. Les capacités finales soustraites aux capacités initiales de chaque participant permettent de calculer un taux d'apprentissage. Nous avons calculé ce taux d'apprentissage pour les capacités de détection (LRD : Learning Rate of Detection) des obstacles dans le parcours grâce au TDU mais aussi pour leur évitement (LRA : Learning rate of Avoidance). Des IRM morphologiques à haute résolution avaient également été acquises pour les participants à cette expérience. Nous les avons exploitées dans le cadre d'une analyse VBM originale où nous avons tout d'abord extrait le volume des régions impliquées dans la navigation (dans des

études précédentes). Comme les volumes cérébraux sont fortement corrélés les uns aux autres, nous avons ensuite utilisé une procédure de PCA pour faire ressortir des facteurs représentatifs du LRD et du LRA. Enfin, des modèles de régression logistiques (LRD/LRA et SC/CB) ont été construits avec les facteurs ainsi obtenus de manière à prédire les taux d'apprentissage (LRD/LRA) entre les groupes (SC/CB). Nos résultats indiquent qu'il existe une double dissociation entre les réseaux cérébraux impliqués dans la détection et l'évitement pour les aveugles et les voyants (Figure 8). Différents réseaux sont impliqués dans le LRD, pour les personnes voyantes c'est le réseau du lobe temporal médial qui est associé à cette tâche, alors que pour les aveugles les aires sensorimotrices sont également nécessaires pour atteindre le même niveau de performance. Pour les deux groupes (aveugles et voyants), c'est la voie dorsale d'intégration visuelle qui est associée au taux d'apprentissage pour l'évitement. Il est également intéressant de noter que le volume de ce réseau n'est pas affecté par la cécité précoce, comme le sont presque toutes les autres structures étudiées chez les CB.

Depuis lors, j'ai maintenu une collaboration étroite avec le Pr. Ptito et le Dr. Chebat sur cette thématique. Cette collaboration a été renforcée par l'obtention d'un financement de la fondation Neurodis en 2022. Grâce à ce soutien, le Pr. Ptito a pu effectuer un séjour de deux mois à Saint-Étienne pour mettre en place de nouvelles expérimentations et approfondir nos recherches sur l'utilisation de stimulations multi-sensorielles dans la prise en charge de l'anorexie mentale.

II.2.2 Accident vasculaire cérébral

Cette partie décrit mes travaux concernant l'irrigation sanguine cérébrale et les conséquences associées à un défaut d'afflux. J'ai suivi deux directions de recherche. La première touche à la modélisation spatiale des lésions ischémiques par l'utilisation de méthodes VLSM. La deuxième concerne le développement de méthodes d'IRM pour mesurer le flux sanguin cérébral et l'intégrité artérielle.

L'accident vasculaire cérébral (AVC) est en effet un problème de santé publique majeur. C'est l'affection neurologique sévère la plus fréquente et il constitue une urgence médicale. L'estimation du pronostic fonctionnel des patients est une problématique à laquelle il est difficile de répondre à la phase aiguë. Il s'agit pourtant d'une donnée fondamentale qui oriente la stratégie de prise en charge. Les AVC touchent environ 150 000 patients par an dont environ un quart récidivent. Ils surviennent dans 75 % des cas chez des patients âgés de plus de 65 ans, ce qui en fait la population cible de cette étude. Ils constituent la première cause de handicap moteur acquis chez l'adulte, la deuxième cause de démence après la maladie d'Alzheimer, la troisième cause de mortalité pour les hommes (après les cancers et les cardiopathies ischémiques) et la première pour les femmes (devant les cardiopathies ischémiques et le cancer du sein) (Bonita, 1992). L'amélioration du pronostic dépend beaucoup de la rapidité de prise en charge diagnostique et thérapeutique à la phase aiguë. Il faut alors évaluer rapidement non seulement les candidats à une thérapie de revascularisation en urgence (thrombolyse intra-veineuse ou thrombectomie mécanique) mais également exclure les patients dont le traitement risque d'aggraver leur pronostic vital immédiat ou pronostic fonctionnel à la phase chronique.

L'artère sylvienne ou artère cérébrale moyenne (ACM) est la plus grosse source d'irrigation cérébrale. Elle provient d'une division de la carotide interne. Ses branches peuvent être classées en deux groupes : leptoméningées, vascularisant le territoire sylvien superficiel ; et perforantes profondes également appelées artères lenticulo-striées, vascularisant le territoire sylvien profond (Figure 9). Les infarctus cérébraux sylviens (territoire de l'artère cérébrale moyenne) sont les plus fréquents. Dans la pratique clinique, on les différencie en infarctus cérébral superficiel, profond ou total. Le tableau clinique et le pronostic étant différents entre ses sous-catégories. Lorsque la perfusion cérébrale est altérée, on peut distinguer trois régions en souffrance (figure 10) subissant des atteintes physiopathologiques à des degrés divers :

- Le **foyer ischémique** est la région la plus sévèrement touchée. Il évolue irrémédiablement vers la mort cellulaire.
- En périphérie du foyer ischémique, la **pénombre ischémique** est une région où la perfusion est altérée et la fonction cellulaire quasi-arrêtée. Sans rétablissement de la perfusion, la plus grande partie de cette région rejoindra le foyer ischémique. C'est la cible de l'action thérapeutique.
- Une troisième zone (non représentée sur la figure 10), appelée oligémie, subit les troubles de perfusion les plus modérés. Les fonctions ne sont pas modifiées et la mort cellulaire est peu probable.

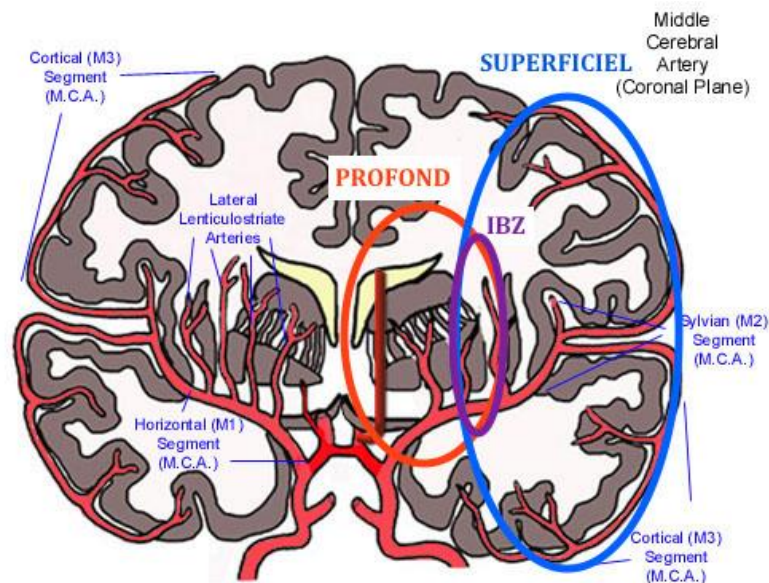


Figure 9 : Trajet et collatérales de l'artère sylvienne (en vue coronale). Le territoire sylvien profond (cercle rouge) est vascularisé par les artères lenticulo-striées. Le territoire sylvien superficiel (cercle bleu) est vascularisé par les segments corticaux de l'ACM. En violet est illustré la région de transition entre le territoire profond et superficiel nommée Zone Jonctionnelle Interne (ZJI).

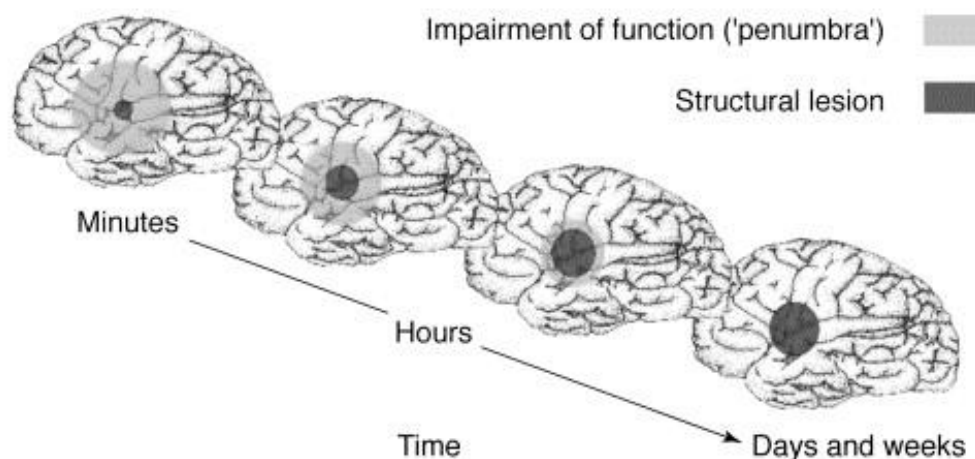


Figure 10 : Représentation schématique des atteintes tissulaires résultantes d'un AVC (d'après Dirnagl et al., 1999). Deux zones lésionnelles s'opposent et évoluent au fil du temps. Le centre de l'atteinte (structural lesion, en gris foncé) ou foyer ischémique correspond à une mort cellulaire certaine. En périphérie, la fonction cellulaire est altérée mais leur viabilité est encore possible. Cette région est appelée pénombre ischémique (penumbra, en gris clair). Après le début de l'AVC, le foyer ischémique est de taille modeste et plus le temps passe plus il s'étend aux dépens de la pénombre ischémique.

L'IRM de diffusion et l'IRM de perfusion suivant donnent une estimation du foyer et de la pénombre ischémique.

A la phase aiguë d'un AVC ischémique, l'IRM est la modalité d'imagerie privilégiée. En effet, la tomодensitométrie peut s'avérer complètement négative pendant plusieurs heures (voire dizaines d'heures) suivant le début des symptômes. L'IRM permet d'acquérir un ensemble d'informations nécessaires à la mise en place de la stratégie thérapeutique. La séquences de diffusion (DWI) permet dès les premières heures suivant les symptômes, de détecter le foyer ischémique, bien plus précocement que ne le permet le scanner ou les autres séquences IRM. Le diagnostic positif est d'autant plus important que dans un cas sur cinq, les symptômes cliniques évocateurs d'un AVC sont dus à une autre cause. La séquence FLAIR permet de mettre en évidence un hypersignal focalisé si le délai de survenu des symptômes est supérieur à 4,5h. Les zones en hypersignal FLAIR sont considérées comme non viables et une thérapie invasive ne sera pas efficace. La séquence T2* (aussi appelée EGT2 ou écho de gradient) permet de mettre en évidence un remaniement hémorragique au sein de la plage ischémique, en hyposignal. Un remaniement hémorragique est une contre-indication à la thrombolyse intra-veineuse. L'angio-IRM TOF (temps de vol) permet une étude vasculaire de l'ensemble du réseau anastomotique du polygone de Willis, sans injection de produit de contraste. Elle permet de visualiser une éventuelle occlusion, de déterminer sa localisation, ainsi que d'éventuelles variantes anatomiques pouvant avoir des conséquences hémodynamiques en cas d'occlusion artérielle. La séquence de perfusion (PWI) évalue la micro-vascularisation cérébrale garante de l'apport énergétique au tissu cérébral. Elle permet aussi de mettre en évidence un trouble hémodynamique d'un territoire beaucoup plus large que la lésion ischémique détectée en imagerie de diffusion. L'IRM de diffusion étant sensible à l'œdème cytotoxique (Dirnagl et al., 1999; Donnan & Davis, 2002), les lésions alors visualisées sont assimilées à des régions irrécupérables et donc au foyer ischémique. En réalité, il existe des cas où les atteintes en DWI peuvent être réversibles. De ce fait, l'IRM de diffusion ne donne qu'une **estimation (imparfaite) du foyer ischémique**. L'IRM de perfusion montre l'ensemble des régions où la perfusion est réduite. Plusieurs index de perfusion peuvent être calculés et les lésions regroupent alors foyer ischémique, pénombre ischémique et oligémie. Suivant l'index choisit une part plus ou moins grande de pénombre ischémique voire d'oligémie sera alors visualisée. La différence entre les régions atteintes en DWI et celles en PWI donne une **estimation de la pénombre ischémique**. Comme cette estimation est imparfaite, on parle alors de mismatch dans le jargon remnographique pour y faire référence.

II.2.2.1 Atlas de la zone jonctionnelle interne

L'IRM joue un rôle primordial dans l'estimation du pronostic fonctionnel des patients atteints d'AVC ischémique. Le score ASPECTS (Barber et al., 2000) est un score radiologique qui permet d'apprécier simplement le volume lésionnel et apporte un pronostic fonctionnel. Ce score est controversé car sa performance est modérée. Depuis quelque temps, j'étudie un territoire vasculaire particulier, la zone jonctionnelle interne (Figure 9, ZII), qui n'est pas pris en compte dans la définition du score ASPECTS, et qui semble jouer un rôle particulier dans le pronostic des AVC sylvien ischémiques (Tamura et al., 2013a). D'une manière générale, il existe deux grands types de caractéristiques de l'AVC sylvien influençant significativement le pronostic. Les *caractéristiques liées à l'AVC* : la gravité clinique (caractérisée par le score neurologique NIHSS, Schaefer et al., 2014), l'étendue de la lésion ischémique, le site de l'occlusion artérielle (carotidien, sylvien...) et l'étiologie (évaluée par le score TOAST, Adams et al., 1993). Les *caractéristiques liées au patient* comme l'âge, le sexe, l'autonomie avant l'AVC et les morbidités associés (antécédents d'AVC, diabète...), sans oublier les traitements médicamenteux suivis par le patient.

Durant la phase initiale, le score NIHSS apparait comme le meilleur outil clinique. Il s'agit de l'échelle de référence à utiliser durant la phase aiguë de l'AVC car prédictif du pronostic vital et du devenir

fonctionnel à moyen terme, y compris après un geste de revascularisation (Yoon et al., 2017). De plus, le volume cérébral lésé à la phase aiguë est une donnée pronostique fondamentale chez des patients atteints d'un AVC sylvien (Lev et al., 2001; Schiemanck et al., 2005). Les patients traités par un geste de revascularisation dont le volume lésionnel atteint en diffusion est supérieur à 100 ml, n'ont pas de bénéfice supérieur par rapport aux patients non traités. Ces patients ont un pronostic fonctionnel péjoratif à la phase chronique, par rapport aux autres patients, et un risque hémorragique augmenté (Zaidi et al., 2012). Le volume peut donc être utilisé comme un critère fiable pour exclure un geste de revascularisation (Yoo et al., 2009). L'inconvénient de la mesure du volume lésionnel est son aspect chronophage (que ce soit lors d'une délimitation manuelle ou semi-automatique) qui est difficile à mettre en place dans le contexte d'urgence lors de la phase aiguë de l'AVC. Le score ASPECTS essaie de remédier à ce problème. Il a été initialement développé pour la tomodensitométrie mais est également utilisé pour l'IRM. Il estime de manière simple l'étendue de l'ischémie à la phase aiguë d'un AVC sylvien selon un barème allant de 0 (ischémie totale) à 10 (pas d'ischémie). Il est constitué de 10 régions d'intérêt vascularisées par l'artère cérébrale moyenne. Les patients dont le score ASPECTS est inférieur à 5 ont un pronostic significativement moins bon que les autres. De plus, un traitement par thrombectomie en urgence n'améliore pas leur pronostic (Yoo et al., 2014). Un Score ASPECTS <7 est associé à un risque plus important d'hémorragie intracérébrale après la thrombolyse que les patients ayant un score >7. Cependant ce score est critiquable sur plusieurs points. Tout d'abord, le score ASPECTS est fondé sur des structures anatomiques ayant des volumes tissulaires très différents. Par exemple, le volume du noyau caudé est beaucoup plus faible que le volume du noyau lenticulaire alors que les deux régions ont la même pondération dans le score ASPECTS (Phan et al., 2006). Plusieurs études ont tenté de montrer une corrélation entre le score ASPECTS et le volume lésionnel en IRM. Un score <4 a été proposé pour identifier les patients ayant un volume lésionnel > 100 ml (de Margerie-Mellon et al., 2013). La corrélation entre le score ASPECTS et le volume atteint en diffusion dépend de la localisation lésionnelle (Schröder et al., 2014). Ainsi, deux patients avec le même score ASPECTS n'ont pas nécessairement le même volume lésionnel. Or le volume est un facteur prédictif fiable du pronostic fonctionnel. Fonder la décision thérapeutique uniquement sur le score ASPECTS pourrait exclure à tort certains patients d'un geste de revascularisation, si la localisation de l'atteinte n'est pas prise en compte. Le score ASPECTS ne peut donc être utilisé seul pour décider la mise en place d'un geste de vascularisation. Les études réalisées à large échelle montre un relation linéaire ou l'absence de relation entre le pronostic et l'évaluation par le score ASPECTS (González et al., 2012; Hill et al., 2003). Plusieurs scores regroupant des variables cliniques et d'imagerie ont été développés dans le but d'améliorer l'estimation du pronostic au stade aigu. Le plus performant est sans doute le Score Schaefer (Schaefer et al., 2014). Il s'agit d'un modèle qui combine volume lésionnel (DWI) et le NIHSS. L'objectif est de prédire un bon pronostic fonctionnel au stade chronique ($0 \leq mRS \leq 2$ à trois mois de l'AVC). Il donne un rendement diagnostique de 65% (80/123 patients). Il est donc perfectible. D'autres équipes ont utilisé des modélisations plus complexes en incluant notamment la zone de mismatch (estimation de la pénombre à partir d'image de DWI et PWI) (Vora et al., 2011). La sensibilité et la spécificité étaient alors meilleures (83% et 86%), mais encore en dessous des attentes que l'on pourrait fonder sur l'importance du mismatch dans le pronostic de l'AVC. Outre le volume lésionnel, la topographie de l'atteinte est également un facteur prédictif du pronostic du patient (Cheng et al., 2014; D. Liu et al., 2016). Ajouter cette variable à un modèle incluant les paramètres cliniques et d'imagerie permettrait d'améliorer l'efficacité de ce modèle prédictif. **Mon hypothèse de travail est que l'altération de la zone jonctionnelle interne serait une variable de choix pour améliorer la performance de ces modèles.** En effet, elle constitue une entité particulière jouant un rôle important et peu connu dans le pronostic fonctionnel (Bogousslavsky & Regli, 1992; Donnan et al., 1993). Elle correspond à la limite de deux territoires vasculaires différents, en distalité de deux systèmes artériels non anastomotiques, sur un réseau de type « termino-terminal » (Mangla et al., 2011). La zone jonctionnelle interne (ou ZJI, figure 10) est située entre le territoire sylvien superficiel (branches leptoméningées) et sylvien profond (branches lenticulostrées). L'atteinte spécifique de la ZJI a été décrite comme une série de plusieurs lésions d'au moins 3 mm, linéaires, parallèle au ventricule latéral au sein du centre semi-ovale ou de la corona radiata (Derdeyn et al., 2001). Plusieurs mécanismes ont été avancés pour expliquer l'origine

de ces atteintes bien que la physiopathologie ne soit pas clairement identifiée (Brierley & Excell, 1966; Howard et al., 1987). Or l'atteinte de la zone jonctionnelle interne est corrélée à une morbidité plus élevée et un pronostic fonctionnel défavorable (Yong et al., 2006). Plusieurs études montrent que les patients qui ont une atteinte de la zone jonctionnelle interne ont un risque supérieur de détérioration précoce de l'état neurologique (Tamura et al., 2013b) dans les premiers jours de l'hospitalisation. Enfin, la ZJI semble moins sensible que les autres zones jonctionnelles à la thrombolyse (Mangla et al., 2011). Néanmoins, ces observations ne constituent pas un ensemble cohérent de recherche suffisant à susciter l'intérêt des chercheurs autour de cette région. Dans les atlas de référence des territoires vasculaires cérébraux (Tatu et al., 1998), la localisation de la ZJI n'est pas représentée. De plus, sa variance (spatiale) n'est pas estimée bien qu'elle soit importante (Howard et al., 1987; Mangla et al., 2011; Yong et al., 2006).

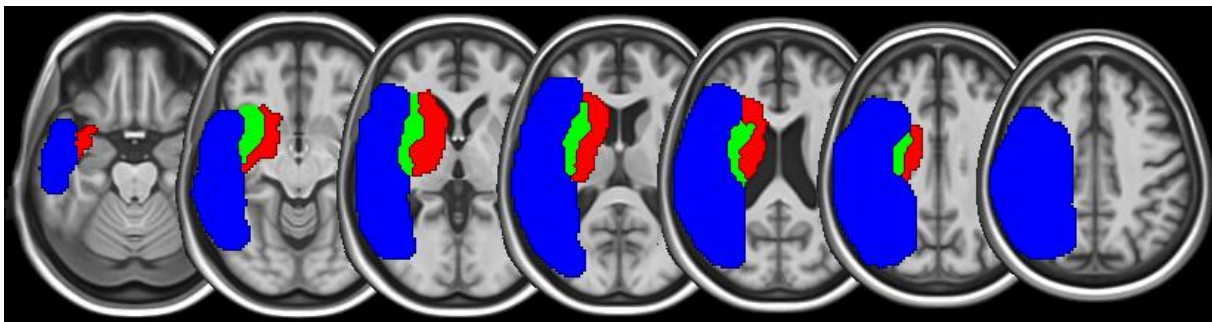


Figure 11 : Atlas de la zone jonctionnelle interne (Grange et al., 2020). Elle est représentée en rouge, et a été créée à partir de l'atlas sylvien superficiel (verte et rouge) et celui de l'atlas sylvien profond (rouge et bleu).

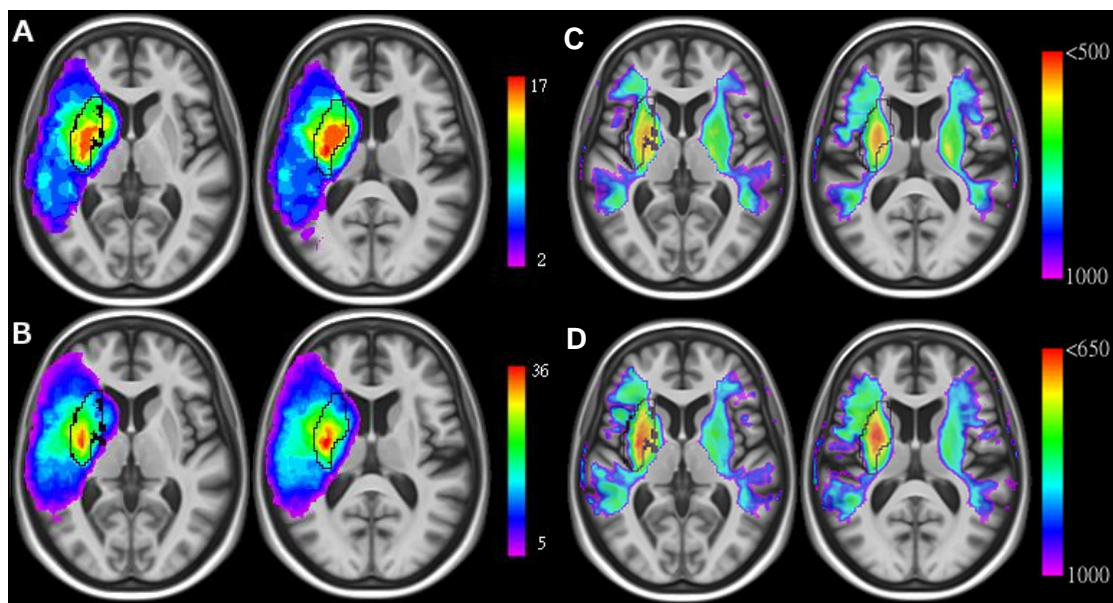


Figure 12 : Graphiques de superposition d'un échantillon de 87 patients. A : 17 patients avec une atteinte de l'ensemble du territoire sylvien et B : l'ensemble des 87 patients. Des couleurs plus chaudes indiquent un nombre croissant de patients. Les lignes noires montrent les contours extérieurs de la ZJI estimés à partir d'un échantillon indépendant de 122 patients chroniques qui a servi à l'élaboration de l'atlas de la ZJI (Figure 11). On remarque la ZJI regroupe le plus grand nombre de lésions. Les cartes d'ADC moyennes illustrent des diminutions d'ADC plus fortes au sein de la ZJI pour les patients victimes d'AVC territoriaux (C) et dans l'ensemble de l'échantillon (D). Les couleurs plus chaudes indiquent ici des réductions ADC plus importantes (en $10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$). Plus l'ADC est diminué et plus les cellules sont en souffrance. Pour simplifier l'affichage, les régions avec des valeurs d'ADC normales ne sont pas affichées ($>0,001 \text{ mm}^2/\text{s}$). Modifié d'après (Grange et al., 2020).

Dans une première étude, nous avons estimé de manière probabiliste la distribution spatiale de la ZJI à partir d'images de séquelles d'AVC (Figure 11). Cet atlas numérique de la ZJI est un outil objectif pour sélectionner les lésions impliquant cette région. Ce travail nous a également permis d'émettre l'hypothèse d'une **sensibilité accrue à l'ischémie** de la ZJI (Figure 12).

Créer un atlas de la ZJI est un objectif ambitieux. En effet, pour y arriver, la première idée qui vient à l'esprit serait d'inclure dans une analyse un grand nombre de patients ne présentant des lésions dans cette région de manière à récupérer le plus de variance spatiale représentative de ladite région. Par grand nombre, j'entends un nombre de patients suffisant pour caractériser cette variance spatiale. Ce nombre est difficile à estimer. En effet, il n'existe pas de donnée disponible dans la littérature à ce sujet. Il est possible que 100 ou 200 patients seraient suffisants pour avoir une bonne idée de l'étendue possible de la ZJI. Il est à noter ici que les AVC de la ZJI représentent 0,1-5% des AVC. Cela signifie qu'il faudrait suivre entre 2000-200000 patients atteints d'AVC pour être sûr d'observer 100-200 lésions de la ZJI. C'est bien sûr un nombre considérable de patients qui est très difficile à obtenir ne serait-ce que d'un point de vue logistique. Nous disposions alors de 122 patients exploitables et seulement quelques-uns présentaient une lésion isolée de la ZJI. Très loin des 2000-200000. Pour contourner ce problème, nous sommes partis de quelques observations illustrées sur la figure 9 : la ZJI appartient en partie au territoire sylvien profond, la ZJI appartient en partie au territoire sylvien superficiel et la ZJI est entièrement contenue dans le territoire sylvien. En comparant les ischémies impliquant l'ensemble du territoire sylvien aux sous-territoires (profond et superficiel), nous devrions pouvoir estimer la ZJI. De plus, le maximum de variance spatiale de la ZJI devrait aussi être contenu dans la répartition spatiale des AVC sylviens totaux entre les patients. Nous avons suivi cette piste pour mettre en place un atlas de la ZJI. Ce fût les travaux de Master du Dr. Sylvain Grange. Pour cela, nous avons généré des cartes de superposition pour les lésions profondes (D), superficielles (S) et territoriales (T). Malgré l'utilisation de l'algorithme de masquage lésionnel (Brett et al., 2001), la normalisation spatiale des cerveaux infarctés est un processus laborieux. D'autant plus laborieux que nous avons utilisé des lésions chroniques de manière à récupérer des lésions volumineuses et stables. L'hétérogénéité du signal d'IRM au stade chronique de l'atteinte compliquait encore le processus de normalisation mais après quelques tentatives, nous avons pu obtenir des résultats satisfaisants. Ensuite, nous avons comparé les groupes lésionnels (D, S et T) à l'aide des Z-scores dérivés du test de Brunner-Munzel via la formulation non paramétrique de MRICron (Rorden & Brett, 2000). Le taux de faux positifs ($P \leq 0,05$) est également contrôlé par un algorithme de type « False Discovery Rate (FDR, Genovese et al., 2002). Pour étudier l'extension minimale du territoire profond, une comparaison directe du nombre de lésions profondes à celles superficielles a été réalisée (D vs S). En effet, le flux collatéral pouvait être impliqué pour les infarctus D ou S et ainsi réduire la taille des lésions. L'utilisation du territoire total T dans les comparaisons permis d'estimer une plus grande expansion de D en comparant les lésions territoriales aux lésions superficielles (T vs S). Aucun flux collatéral n'étant attendu pour l'infarctus territorial, (T vs S) est susceptible de refléter la plus grande distribution spatiale des infarctus profonds. L'étendue du territoire profond a donc été estimé à l'aide de la relation suivante :

$$D_{est} = \{ (D > S) \text{ OR } (T > S) \} \quad (1)$$

où D_{est} est l'estimation du territoire profond, ">" indique une comparaison statistique (de type Brunner-Munzel) et "OR" est l'opérateur logique. A noter que D représente l'ensemble des lésions du territoire sylvien profond et D_{est} fait référence à l'estimation de la distribution spatiale de ce territoire. Nous avons estimé la distribution du territoire superficiel selon le même principe :

$$S_{est} = \{ (S > D) \text{ OR } (T > D) \} \quad (2)$$

Enfin la ZJI fût définie comme l'intersection de l'estimation des territoires profond et superficiel :

$$IBZ = \{ S_{est} \text{ AND } D_{est} \} \quad (3)$$

Les résultats obtenus sont affichés dans la Figure 11. Ils illustrent une utilisation originale de la méthodologie VLSM pour estimer une région qui reflète un territoire vasculaire. En effet, la VLSM est destiné à faire ressortir des régions associées à un symptôme ou un déficit. Ici, elle nous a permis d'obtenir une estimation de la ZJI en maximisant la puissance statistique disponible.

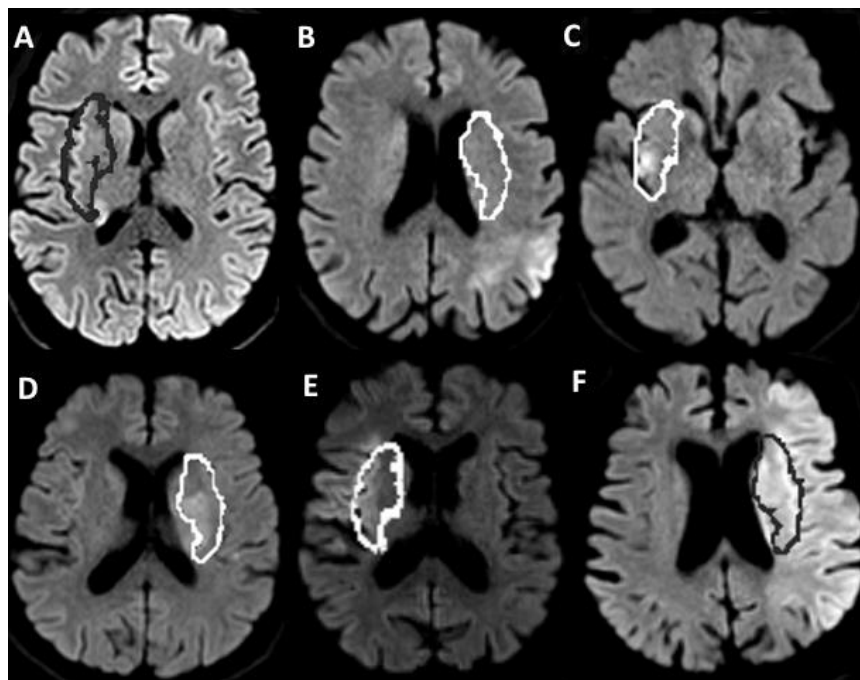


Figure 13 : Les groupes de topographie lésionnels sont représentés par des images DWI axiales de six patients : profonde (A) ; superficielle (B); ZJI (C); profonde et ZJI (D); superficielle et IBZ (E); et territoriale (F). Les contours extérieurs de la ZJI (dans l'espace natif du patient) sont affichés soit en noir (A et F) soit en blanc (B, C, D et E). D'après (Grange et al., 2022).

Où se situent exactement les régions jonctionnelles, les zones frontalières, entre les différents territoires vasculaires est un problème de longue date (Bladin et al., 1993). A notre connaissance, ces résultats furent la première – et sans doute la seule - estimation probabiliste de la topographie de la zone jonctionnelle interne (ZJI). La Figure 11 montre les structures cérébrales concernées par ce territoire jonctionnel de l'ACM : le putamen, le cortex insulaire, la partie antérieure de la capsule interne, la partie externe du globus pallidus, la partie rostrale de la capsule interne et la partie antérieure de la tête du noyau caudé. Ces régions soutiennent de nombreuses fonctions cérébrales essentielles qui contribuent à la symptomatologie des patients victimes d'un AVC aigu. Dans la littérature, elles semblent être les régions cérébrales les plus souvent lésées (Bang et al., 2005; Cheng et al., 2014; D.-E. Kim et al., 2019; Kodumuri et al., 2016; Lang et al., 1995; Laredo et al., 2018; Momjian-Mayor & Baron, 2005; Puy et al., 2018; Sperber & Karnath, 2016; Wang et al., 2006) ; bien plus fréquemment que toutes les autres zones du cerveau ce qui semble refléter une sensibilité accrue à l'ischémie. De plus, parmi ces études, plusieurs ont relié l'insula à la gravité de l'AVC. Les accidents vasculaires cérébraux impliquant l'insula sont les plus volumineux (Kodumuri et al., 2016), signalent une occlusion de l'ACM et sont associés à de mauvais pronostics cliniques (Fink et al., 2005; Laredo et al., 2018). En utilisant une analyse multivariée, des auteurs ont montré qu'un infarctus impliquant plus de 50 % du ruban insulaire prédit un mauvais pronostic clinique indépendamment du volume de la lésion de diffusion et du NIHSS (Timpone et al., 2015). Étant donné que l'insula est incluse dans notre estimation de la ZJI et que la ZJI constitue le champ vasculaire irriguant l'insula, nous proposons que tous ces résultats puissent refléter la sensibilité particulière de la ZJI à l'ischémie. Il nous apparaît plus logique de raisonner sur des champs vasculaires pour définir des zones ischémisées plutôt qu'avec des régions anatomiques. En effet, la distribution spatiale se fait en fonction de la variance vascularisation

et non de la variance anatomique. Dans nos travaux, la vulnérabilité à la ZJI a été démontrée en utilisant un deuxième échantillon de 87 patients atteints d'AVC à la phase aiguë et indépendant de celui ayant servi à la création de l'atlas de la ZJI. Nous avons retrouvé une fréquence lésionnelle ainsi qu'une diminution de l'ADC bien plus importante au sein de la ZJI (Figure 12) par rapport aux autres régions touchées. Une baisse de l'ADC reflète la souffrance cellulaire suite à l'ischémie.

Ces résultats nous encouragèrent à utiliser la ZJI dans l'estimation du pronostic fonctionnel au stade chronique à partir des images d'IRM obtenues au stade aiguë de l'atteinte et dans la prédiction de l'efficacité de la thrombolyse IV. En effet, il semblerait que les infarctus impliquant uniquement la ZJI soient plus résistants aux traitements (Mangla et al., 2011). A partir de cette observation, nous avons fait l'hypothèse que l'identification de l'implication de la ZJI dans les lésions d'AVC sylviens pourrait permettre de sélectionner plus efficacement les patients susceptibles de répondre positivement à la thrombolyse. Pour cela, nous avons constitué un nouvel échantillon prospectif de 168 patients ayant des images effectuées au stade aiguë de l'atteinte. La proportion de patients ayant bénéficié de thrombolyse IV étant environ de 50%. Nous regroupé les patients en 6 groupes en fonction des territoires sylviens (profond/superficiel) et du fait que la ZJI soit touchée ou non par l'ischémie. La Figure 13 illustre ces groupes lésionnels mais aussi le fait que l'atlas de la ZJI puisse être utilisée dans l'espace du patient de manière fiable (et pas seulement dans l'espace normalisé ICBM). Cette recherche fût menée au cours des travaux de la thèse d'exercice du Dr. Rémi Grange.

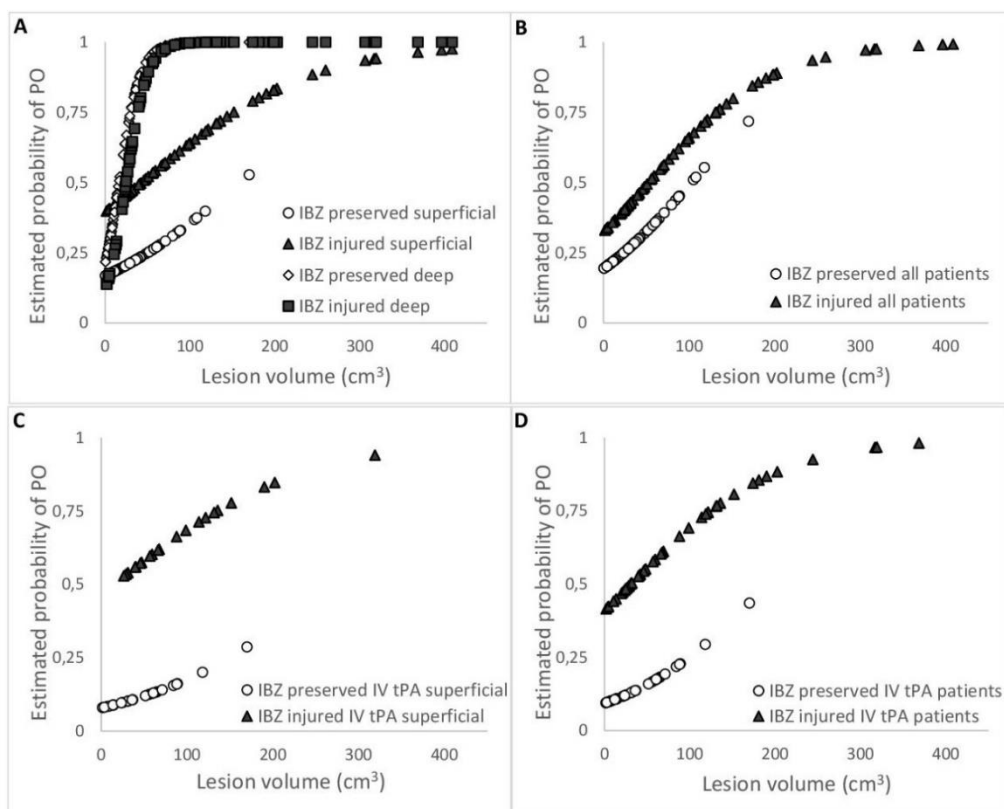


Figure 14 : Probabilité de mauvais pronostic fonctionnel en fonction du volume d'infarctus mesuré sur les images DWI. Les modèles de régression logistique montrent un effet indépendant de l'implication de la ZJI dans l'AVC que ce soit pour les lésions sylviennes superficielles (A) ou pour l'ensemble des patients (B), mais pas dans le groupe de lésions profondes (A). Cet effet était plus fort chez les patients ayant reçu une thrombolyse (C et D). D'après (Grange et al., 2022). IBZ : acronyme anglais pour ZJI (Internal BorderZone).

La Figure 13 illustre aussi le fait que notre démarche est certainement biaisée à l'origine. En effet, le volume lésionnel est relié au pronostic fonctionnel des patients. Or lorsque nous allons comparer les patients dont la ZJI est atteinte à ceux chez qui elle est préservée (S vs. S+ZJI par exemple) et bien il

semble évident que le volume lésionnel de ces derniers soit plus important ($\text{volume}(S+ZJI) > \text{volume}(S)$ dans notre exemple). Pour remédier à ce biais, nous avons utilisé des modèles de régression logistique ce qui nous a permis de relier l'impact de l'atteinte de la ZJI au pronostic fonctionnel à trois mois (bon ou mauvais pronostic) indépendamment du volume lésionnel estimé au stade aiguë (sur des images d'IRM de diffusion). Les résultats ont montré que les patients ayant subi un AVC aigu incluant la ZJI avaient des infarctus plus importants, des occlusions de l'ACM plus fréquentes, un pronostic à trois mois plus mauvais et un effet de la thrombolyse plus faible que les patients avec une ZJI préservée. Et cela était à la fois (et indépendamment) lié au volume de l'infarctus et à la survenue d'une atteinte de la ZJI. L'altération supplémentaire de l'IBZ était liée à une moins bonne issue d'autant plus importante pour les patients présentant des lésions sylviennes superficielles (Figure 14). Bien que le volume lésionnel soit un prédicteur important du devenir clinique du patient, nos résultats montrent que ce n'est pas le seul facteur à prendre en compte. La lésion d'une ou de plusieurs zones cérébrales spécifiques d'un réseau fonctionnel peut conduire à sa dysfonction et cela même si les autres composants du réseau sont encore en état de fonctionner. Dans ce contexte, le volume de l'infarctus peut parfois ne pas être associé au résultat clinique. Par exemple, la corona radiata, une région du faisceau corticospinal, a un impact négatif sur le résultat fonctionnel (Zhu et al., 2010) tel que mesuré par mRS (Sulter et al., 1999). A noter que la mRS évalue le niveau d'incapacité et de dépendance dans la vie quotidienne qui dépendent fortement de l'intégrité des fonctions motrices et de la marche (Appelros et al., 2003). La mRS est couramment utilisée dans ce contexte et fait référence. Nous l'avons également utilisée dans nos travaux. Dans le même ordre d'idées, utilisant une approche probabiliste dérivée des images du tenseur de diffusion, Zhu et al. (Zhu et al., 2010) ont montré que le degré de déficit moteur fonctionnel après un AVC dépend fortement du chevauchement de la lésion avec le faisceau corticospinal mais pas de la taille de la lésion. En utilisant l'approche de VLSM, Cheng et al. (Cheng et al., 2014) ont montré chez 101 patients ayant subi un AVC modéré à sévère que les lésions de la corona radiata et de l'insula ont un impact négatif sur le mRS à 3 mois. Avec la même méthode, Reynolds et al. (A. M. Reynolds et al., 2014) ont rapporté une relation négative entre les lésions de la corona radiata, de l'insula et du noyau caudé avec une vitesse de marche inférieure chez 16 patients atteints d'hémiplégie unilatérale après un AVC chronique. Laredo et al. (Laredo et al., 2018) ont montré qu'une lésion de l'insula contribue à un mauvais résultat fonctionnel indépendamment du volume de la lésion. Ainsi, l'association entre un mauvais résultat fonctionnel et atteinte de la ZJI peut non seulement être secondaire au volume de la lésion mais également liée à la lésion d'une ou plusieurs structures anatomiques, telles que l'insula ou la corona radiata qui enclenchent un mauvais pronostic fonctionnel.

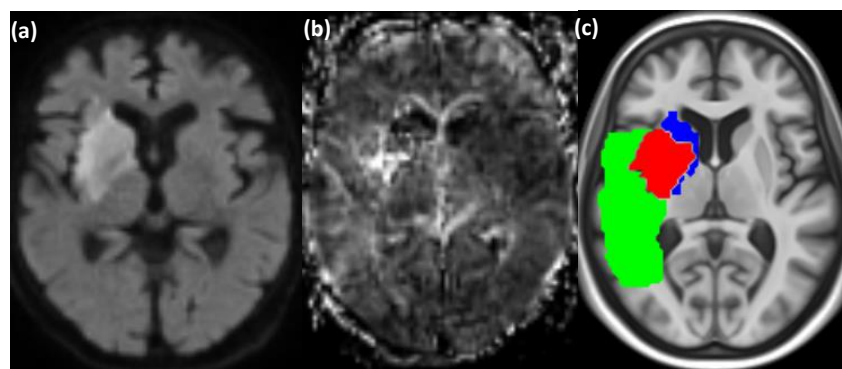


Figure 15 : Exemple de lésions ischémiques atteintes sur les IRM de diffusion (a) et de perfusion (b) pour un patient représentatif de l'échantillon. Les lésions furent délimitées et binarisées. Superposition des 3 volumes lésionnels obtenus (c) après recalage et normalisation spatiale : le centre ischémique (rouge), la zone de diffusion exclusive (bleu) et la zone de pénombre (vert).

Dans nos travaux, nous avons estimé que les patients présentant une lésion de la ZJI avaient un risque 2 à 3 fois plus élevé d'un mauvais pronostic fonctionnel à trois mois et cet effet était indépendant de

la taille de la lésion (Figure 14), en particulier pour les infarctus sylviens superficiels. Chez les patients ayant bénéficié d'une thrombolyse IV, le risque est encore bien plus élevé ce qui rend très intéressant le critère de la ZJI. En effet, il s'agit d'un prédicteur simple à mettre en place et qui a une valeur à la fois pour estimer le pronostic fonctionnel à trois mois de patients mais également pour trier les patients chez qui la thrombolyse a le plus de chances d'être efficace.

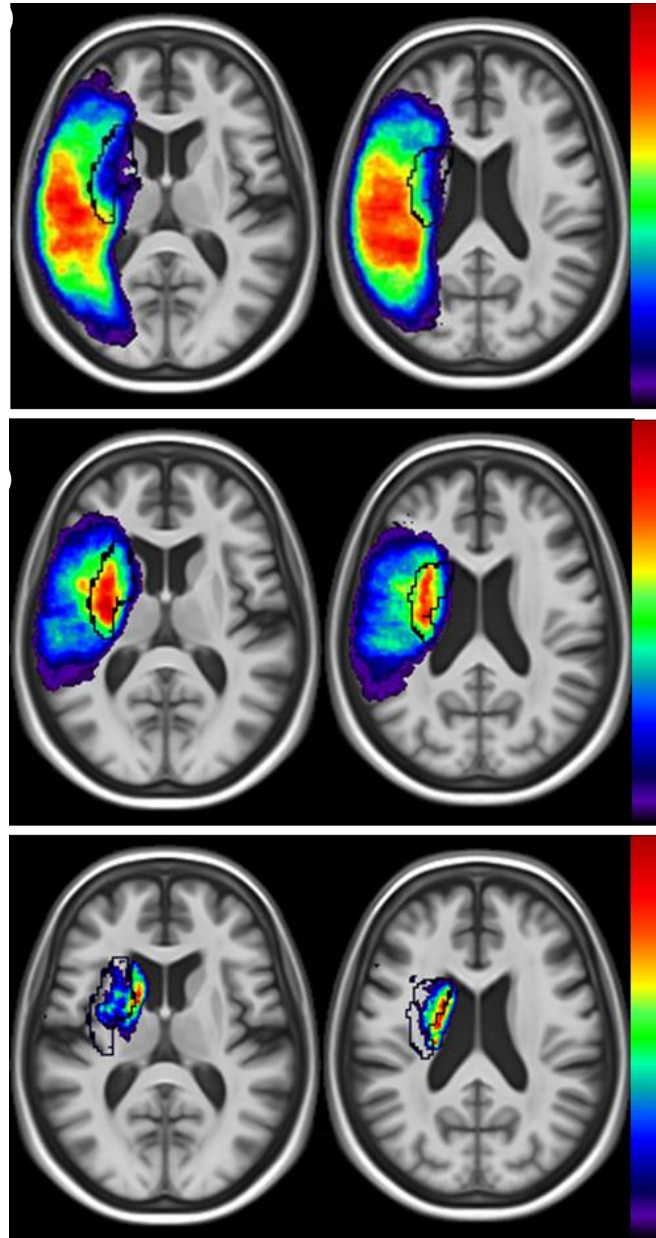


Figure 16 : Cartes de superposition lésionnelle représentant la répartition spatiale des zones de pénombre (a), de centre ischémique (b) et de diffusion exclusive (c) au sein du territoire sylvien dans notre échantillon (122 patients). L'échelle de couleur reflète dans chaque point de l'image un nombre de patients. Le jaune/rouge correspond à une proportion de patients plus élevée. Le trait noir montre les contours de la ZJI (Grange et al., 2020b). Les zones de pénombre (atteinte de perfusion seule) s'étalent principalement dans le territoire superficiel (a) et préservent la ZJI. Les centres ischémiques (b) se situent majoritairement dans la ZJI et les atteintes de diffusion exclusive (c) au sein du territoire sylvien profond.

Au sein de notre échantillon (de 168 patients), 122 patients avaient bénéficié d'une IRM de perfusion exploitable. L'analyse des zones de mismatch et de centre ischémique fût le travail de thèse d'exercice

du Dr. Noémie Lutz (l'article associé à ce travail est en cours d'écriture). Nous nous attendions à ce que le volume de mismatch hors ZJI pourrait être une variable prédictive de la réponse thérapeutique. En fait, nous avons rapidement constaté une troisième région impliquée où l'atteinte était visible seulement sur l'IRM de diffusion (et pas sur l'IRM de perfusion, Figure 15) et qui semblait être associé à un pronostic favorable. La description de la situation devint alors plus complexe où trois territoires vasculaires (D, S, ZJI) se chevauchent avec trois types de lésions (centre ischémique, pénombre et diffusion exclusive).

Les résultats de ce travail montrent que la ZJI est principalement le siège du centre ischémique (lésion à la fois sur l'IRM de diffusion et l'IRM de perfusion) ; c'est-à-dire l'endroit où les mécanismes physiopathologiques sont les plus agressifs (Figure 16 et 17a). Cette observation peut expliquer une partie de nos résultats précédents. En effet, la ZJI étant le siège des atteintes cellulaires les plus graves, cela entraîne des lésions tissulaires plus importantes, des déficits plus délétères pour les patients ainsi que vraisemblablement une moindre efficacité des traitements. Sans traitement, les patients dont les atteintes de type centre ischémique ne touchent pas la ZJI ont un meilleur pronostic que les patients où le centre ischémique englobe la ZJI (Figure 17b), notamment pour des volumes lésionnels (sur l'IRM de diffusion) inférieurs à 100ml où la probabilité de mauvais pronostic est doublée. Pour les patients ayant bénéficié d'une thrombolyse IV, l'effet est beaucoup plus important. La thrombolyse semble plus de trois fois plus efficace (sur le pronostic à trois mois) lorsque le centre ischémique préserve la ZJI. Lorsque le centre ischémique touche la ZJI, l'effet positif de la thrombolyse IV est subtil voire inexistant (Figure 17b).

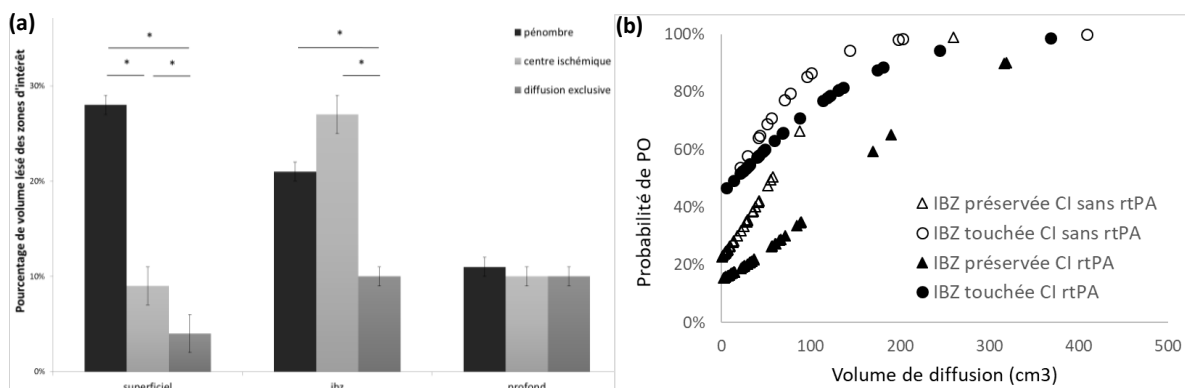


Figure 17 : Répartitions lésionnelles en fonction des sous territoires sylviens (a) et estimation de la probabilité de mauvais pronostic (PO : poor outcome) en fonction du volume lésionnel (b). En (a), on remarque que les centres ischémiques touchent plus largement la zone jonctionnelle interne que les autres sous-territoires tandis que le territoire superficiel est plus amplement touché par les zones de pénombre. Le territoire profond est touché de façon équivalente par les trois types d'atteintes. En (b) : On remarque alors que pour un même volume lésionnel de centre ischémique (CI), la probabilité de mauvais pronostic est largement augmentée lorsque la ZJI est touchée (les ronds), plus particulièrement chez les patients rtPA et notamment pour les petits volumes où l'on observe un facteur multiplicatif de 3. Lorsque la ZJI est préservée (les triangles), la probabilité de mauvais pronostic devient beaucoup plus importante pour les patients n'ayant pas bénéficié de thrombolyse IV (sans rtPA, triangles vides) par rapport à ceux en ayant bénéficié (rtPA, triangles remplis en noirs). IBZ : acronyme anglais pour ZJI (Internal BorderZone).

Sur la Figure 16, on remarque également que le territoire sylvien superficiel est le siège de zones de pénombre et dans une moindre mesure de centre ischémique. Le territoire sylvien profond quant à lui ne semble pas avoir de répartition particulière entre les différents type lésionnels (Figure 17a). Les atteintes de pénombre au sein du territoire sylvien superficiel sont significativement associées au score NIHSS initial ainsi qu'à la récupération neurologique précoce, mais pas aux séquelles fonctionnelles à long terme. Les modèles de régression logistique ne nous ont pas permis de séparer un éventuel effet de la ZJI du volume lésionnel dans ce cas. Ces résultats semblent cohérents avec la littérature, les lésions de type pénombre ischémique étant, par définition, sujet à des mécanismes

physiopathologiques moins agressifs et réversibles après traitement de reperméabilisation. La pénombre ischémique est la principale cible des traitements à la phase aiguë de l'AVC. Nos résultats montrent que cette cible thérapeutique se situe essentiellement dans le territoire sylvien superficiel.

II.2.2.2 Flux et ses conséquences

En parallèle des travaux sur la distribution spatiale des AVC, j'ai participé à plusieurs projets portant sur l'afflux sanguin au cerveau en collaboration avec l'École des Mines de Saint-Etienne et CREATIS (Centre de Recherche en Acquisition et Traitement du Signal pour la Santé, Lyon, UMR 5220, U1294). Ces projets avec une forte composante technique n'ont cependant pas eu d'ambition sur le long terme.

Etude des plaques d'athérome carotidien

L'athérome carotidien cervical représente l'une des 3 principales causes (30%) des accidents vasculaires cérébraux ischémiques artériels. Le mécanisme responsable est le plus souvent thrombo-embolique (embolie de matériel thrombotique à partir de la plaque d'athérome carotidienne) ou thrombotique (occlusion de l'artère carotide interne en regard de la plaque d'athérome et éventuelle extension distale du thrombus). Bien que le risque d'AVC soit corrélé à l'importance du degré de sténose de la plaque carotidienne, la majorité des AVC survient chez des patients qui ont des sténoses modérées. Les plaques modérément sténosantes peuvent se compliquer d'un événement thrombo-embolique du fait de la structure de la plaque elle-même ainsi que sa morphologie, indépendamment de son degré de sténose. Le degré de sténose est un critère très utilisé pour stratifier la sévérité de l'atteinte, mais il n'est probablement pas le meilleur (Underhill et al., 2008). En effet, dans l'étude européenne « European Carotid Surgery Trial », 43.8% des 3018 patients avec des plaques symptomatiques avaient une sténose de moins de 30%. Dans l'étude américaine NASCET (1991), le taux d'apparition d'AVC était de 22.2% à 5 ans chez des patients ayant une sténose de moins de 50%. Même si le risque d'évènement neurologique augmente avec le degré de sténose, le choix d'une valeur seuil du degré de sténose n'est pas le seul facteur prédictif des manifestations cliniques de l'athérosclérose carotidienne (Golledge et al., 2000; Oppenheim et al., 2008). D'autres indicateurs sont nécessaires et nous nous sommes intéressés, en collaboration avec l'Ecole des Mines de Saint Etienne et la School of Biological Science and Medical Engineering, Southeast University, Nanjing (Chine) aux facteurs mécaniques qui pourraient prédire la fragilité des plaques d'athérome carotidien. Pour cela, nous sommes partis des éléments constituant la plaque d'athérome.

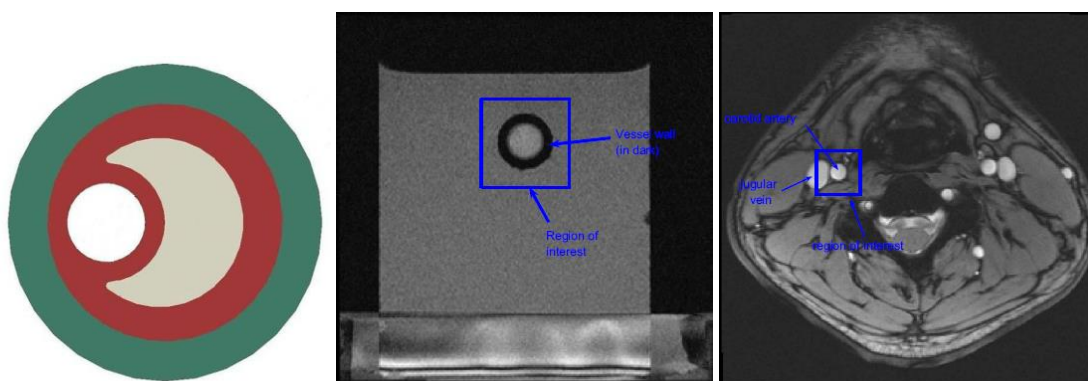


Figure 18 : Exemple d'images d'IRM en contraste de phase obtenues pour les mesures du taux de déformation de la paroi de l'artère carotide commune. A gauche : le modèle géométrique idéalisé de plaque utilisé pour la modélisation mécanique inclut la chape fibreuse (en vert), le corps lipidique (en beige) et la paroi artérielle non fibrosée (en rouge). Au centre : fantôme artériel en pression pulsatile. Le fantôme est constitué d'un tube en caoutchouc silicone de diamètre intérieur de 7 mm et d'épaisseur de 3,5 mm, entouré d'un gel d'alcool polyvinylique imitant les tissus environnants. A droite : image d'un volontaire sain (homme de 23 ans) dans un plan perpendiculaire à l'axe de l'artère carotide commune, situé 24 mm en dessous de la bifurcation carotidienne. D'après (Avril et al., 2011).

La lésion élémentaire est la plaque d'athérosclérose constituée d'un cœur lipidique (athérome), d'une chape fibreuse (sclérose) et de cellules d'inflammation (R. Ross, 1999, Figure 18). Les parts respectives du cœur lipidique et de la chape fibreuse varient d'une plaque à l'autre. Des études histologiques ont permis de montrer que les modifications morphologiques de la plaque correspondaient, dans beaucoup de cas, à une rupture de la chape. C'est cette rupture qui serait à l'origine des complications thromboemboliques. En effet, elle expose le sang circulant aux constituants thrombogéniques sous-endothéliaux de la plaque aboutissant à la formation de thrombi de plus ou moins grande taille source d'AVC ischémiques. Cette rupture s'associe à d'autres anomalies au sein de la plaque caractérisées par une chape fibreuse fine recouvrant un corps lipidique nécrotique volumineux. L'autre conséquence éventuelle de la rupture de la plaque est la pénétration de sang dans la plaque aboutissant à la constitution d'un hématome, à l'augmentation de volume de la plaque et contribue vraisemblablement à sa fragilisation. L'ensemble de ces modifications morphologiques de la plaque (rupture de la chape, corps lipidique nécrotique volumineux, hématome intra-plaque) détermine le concept de « plaque vulnérable », c'est à dire de plaques qui exposent à un risque thrombo-embolique cérébral indépendamment du degré de sténose.

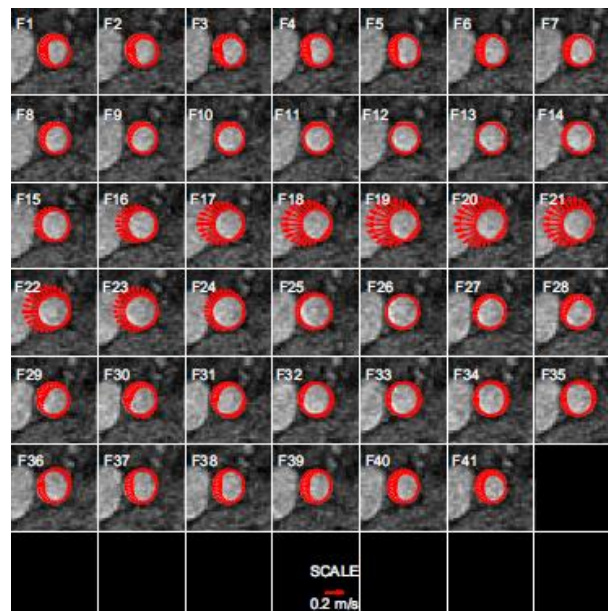


Figure 19 : Contours de l'artère et vecteurs de vitesse le long de ce contour sur un cycle cardiaque du volontaire de la Figure 18. Les sous-images étiquetées F_k , avec $k=1$ à 41, représentent l'image de magnitude aux différents instants t_k tout au long du cycle cardiaque. Les contours à chaque instant t_k sont estimés par segmentation. Les flèches représentent la vitesse radiale locale et la longueur de la flèche est adaptée à la vitesse locale. D'après (Avril et al., 2011).

Trois techniques non-invasives d'imagerie clinique permettent d'étudier la structure de la plaque carotidienne : l'échographie, le scanner et l'IRM. L'échographie par effet Doppler permet une bonne estimation de la lumière artérielle ainsi que de la vitesse des flux. Par contre, la caractérisation des composants de la plaque reste difficile à partir de cette technique. Néanmoins, l'examen ultrasonographique permet de distinguer les plaques hypoéchogènes, ayant un cœur lipidique large des plaques hyperéchogènes ou fibreuses avec de bonnes corrélations histopathologiques (Grønholdt et al., 2001). D'autres caractéristiques morphologiques ont été étudiées en ultrasonographie (hémorragie intra-plaque, aspect de la surface endoluminale et motilité) avec une concordance modérée avec l'histologie et le risque d'accidents ischémiques. De plus la présence de calcifications et la variabilité inter-observateur sont des limites importantes à l'analyse des plaques en échographie. De même, l'estimation des contraintes mécaniques s'avère limitée en utilisant une sonde externe. L'IVUS (Intra-Vascular UltraSonography), en utilisant un élément piézo-électrique que l'on peut monter

in situ en regard de la plaque permet de résoudre un grand nombre de problèmes et d'obtenir des images de hautes résolutions spatiales et temporelles. Néanmoins, cette technique reste marginale dans son utilisation car elle nécessite l'implication de plusieurs équipes spécialisées (neuro-radiologues, mécaniciens, traitement d'images) et présente un caractère invasif. Le scanner permettrait de distinguer les plaques hypodenses (structure lipidique) des plaques isodenses (structure fibreuse) et de détecter et quantifier les dépôts calciques au sein de la plaque. Les plaques calcifiées sont plus fréquemment asymptomatiques (Nandalur et al., 2007). Parmi les différentes techniques non-invasives d'imagerie radiologique, l'IRM permet d'obtenir à la fois une estimation de la morphologie de la plaque (Oppenheim et al., 2008), de sa composition et dans notre cas des contraintes appliquées sur celle-ci. Nous avons donc choisi l'IRM pour étudier les contraintes mécaniques s'appliquant sur les plaques carotidiennes à l'aide d'une séquence en contraste de phase et d'une antenne dédiée à l'imagerie des carotides. Les antennes dédiées à l'imagerie de l'artère carotide s'adaptent autour du cou du patient, donnent un meilleur rapport signal/bruit et rendent également l'examen plus confortable. La préparation du patient est un moment important notamment si on utilise des antennes de surface où leur placement est crucial pour la qualité de l'examen. L'IRM permet d'obtenir un excellent contraste entre la lumière et la paroi de l'artère (grâce aux séquences dites en « sang blanc » ou en « sang noir »). Dans une première étude, nous avons fait la preuve de concept (Avril et al., 2011) en modélisant les variations de flux sanguins et les mouvements de la paroi artérielle à partir de la séquence d'images acquise en IRM à l'aide de différentes méthodes (Figure 18). Nous avons également pu reconstituer les contraintes s'appliquant sur la plaque. Il est important de noter que cette méthode n'utilise aucune stimulation mécanique externe (ultrasonore par exemple) ce qui en fait son originalité et lui confère une simplicité d'utilisation au moment de l'acquisition des données. C'est l'onde mécanique du flux sanguin qui est utilisée.

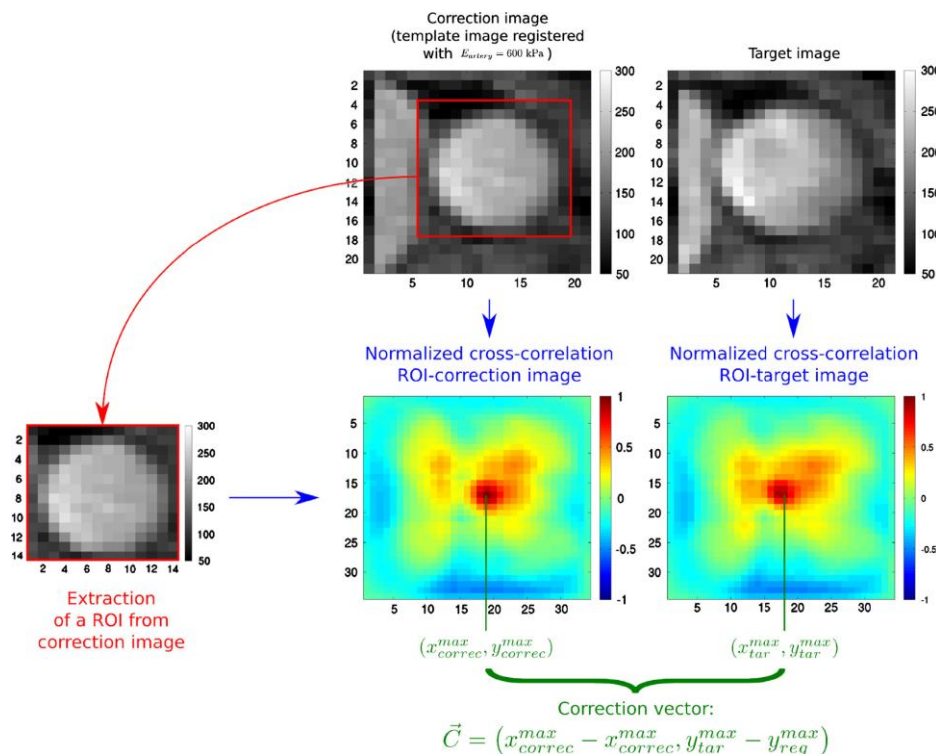


Figure 20 : Principe de la méthode Magnitude Based Finite Element Model Updating par correction du transfert entre le modèle et l'image cible. L'image modèle est d'abord enregistrée en utilisant un module élastique de l'artère de 600 kPa. L'artère est binarisée sur les images d'IRM. Une corrélation croisée normalisée entre l'artère binarisée et l'image enregistrée donne une carte où le maximum peut être localisé. Cela correspond à l'emplacement de la ROI dans l'image enregistrée. La même opération est calculée entre l'artère binarisée et l'image cible pour trouver le meilleur emplacement de l'artère binarisée dans l'image cible. La différence entre ces deux jeux de coordonnées donne le vecteur de correction.

Nos résultats ont permis d'estimer des vitesses et des taux de déformation dans la paroi d'un vaisseau sanguin (Figure 19) avec une approche de type flux optique (mag-flow). La principale motivation de cette démarche résidait dans le fait que le rayon de l'artère carotide est d'environ 5 pixels (3 mm), ce qui n'est pas suffisant pour une segmentation précise des contours avec une approche classique de traitement d'image. La précision temporelle était aussi fortement améliorée grâce à cette approche. Devant ces résultats encourageant, nous avons pris l'option d'une modélisation par éléments finis pour la quantification in vivo de la rigidité de l'artère carotide commune. Ce fût les travaux de thèse du Dr. Franquet que le Pr. Avril de l'Ecole des Mines de Saint-Etienne et moi-même avons encadré. Une nouvelle méthode a alors été développée : Magnitude Based Finite Element Model Updating. Cette méthode est basée sur la minimisation de l'écart entre l'image mesurée de l'artère déformée par le flux sanguin et une image virtuelle de cette artère déformée au moyen d'une analyse par éléments finis. La minimisation de cette fonction de coût donne les propriétés de rigidité à la fois de la paroi artérielle et des tissus environnants. La validation de la méthode a été effectuée sur fantôme et sur des volontaires sains ou ayant une pathologie carotidienne symptomatique (Franquet et al., 2013). Le principe de la méthode est illustré sur la Figure 20.

Optimisation des méthodes d'IRM de perfusion sans injection

L'imagerie par résonance magnétique pondérée en perfusion par marquage des spins artériels (ASL : arterial spin labelling) utilise les molécules d'eau du sang artériel marquée magnétiquement comme traceur endogène (Alsop et al., 2015; Detre et al., 1992) pour obtenir des mesures quantitatives de débit sanguin cérébral régional (rCBF : regional cerebral blood flow). L'ASL est une technique reproductible et totalement non invasive qui présente certains avantages par rapport aux méthodes basées sur l'injection de produits de contraste exogènes. Elle est particulièrement utile chez les patients pédiatriques et insuffisants rénaux pour lesquels l'utilisation d'un produit de contraste externe est restreinte (Pollock et al., 2009; Sadowski et al., 2007). Les préparations ASL peuvent être combinées avec des approches de lecture d'IRM bidimensionnelles ou tridimensionnelles. Actuellement, des verrous technologiques limitent l'utilisation de l'ASL en routine clinique : (1) des temps d'acquisition longs en raison du rapport signal/bruit (SNR : signal to noise ratio) intrinsèquement faible et des effets de fuite entre les coupes ; (2) d'une moins bonne résolution spatiale notamment pour couvrir l'ensemble du cerveau et (3) d'une susceptibilité accrue aux artefacts liés aux mouvements. Ces limitations peuvent être notamment atténuées par des innovations lors de la lecture des images (Alsop et al., 2015; Dai et al., 2013; Fernández-Seara et al., 2008; Günther et al., 2005; Vidorreta et al., 2013) ce qui a permis des applications cliniques. Elles concernent l'utilisation d'impulsions radiofréquences multibandes (SMS : simultaneous MultiSlice) où plusieurs coupes sont excitées simultanément et la lecture de ces images se fait dans un seul train d'échos (Larkman et al., 2001). Cette technique a été surtout développée pour réduire les temps d'acquisition lors des mesures de diffusion ou d'activité cérébrale avec des lectures EPI (Echo Planar Imaging) 2D (Moeller et al., 2010; Setsompop et al., 2012). L'acquisition simultanée de plusieurs coupes permet une réduction du temps d'acquisition total ainsi qu'une meilleure résolution spatiale. L'imagerie SMS a récemment été mis en œuvre pour améliorer le nombre de coupes en ASL pulsé (PASL). Le SMS-PASL 2D a été comparé à la technique de référence, l'EPI 2D monobande (SB : single band) (Kim et al., 2013) et au 3D GRASE (gradient recalled and spin echo) (Feinberg et al., 2013) pour l'imagerie de perfusion cérébrale en utilisant la technique de marquage par inversion alternée. L'inconvénient de cette technique est qu'elle est sensible au flux et qu'elle ne dispose que d'une faible résolution spatiale (Kim & Tsekos, 1997). Ces études ont révélé que les différences de signal entre les lectures SB et SMS étaient faibles. Plus récemment, Li et al. (Li et al., 2015) ont également étudié le PCASL (Pseudo-Continuous ASL) combiné à un facteur SMS de six pour des applications cérébrales à haute résolution. Dans cette étude, le SNR était diminué en SMS mais il était compensé par un plus grand nombre d'images acquises (le SNR temporel, tSNR, était amélioré) et au final avait l'impact était minime sur la quantification du rCBF. Nous avons initié des travaux, dans le cadre de la thèse du Dr. Nanjappa (CREATIS), pour comparer différents facteurs SMS en 2D PCASL. En effet, cette technique semblait prometteuse et une étude

pré-clinique d'optimisation des séquences était alors nécessaire. Nous avons dans le même temps testé la séquence 3D GRASE qui utilise la même préparation PCASL et qui apparaissait également comme un candidat prometteur pour large utilisation en routine.

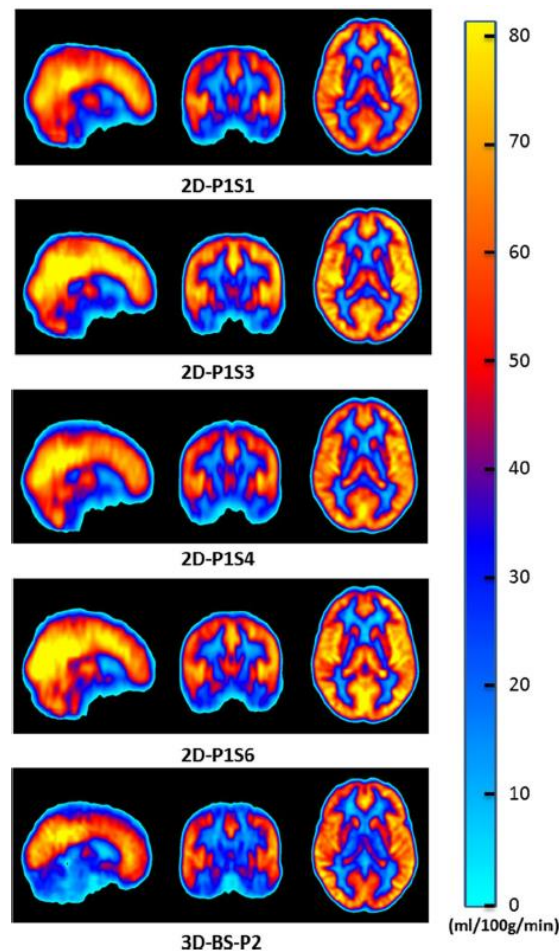


Figure 21 : Cartographies de débit sanguin cérébral (ml/min/100g) pour chaque facteur d'accélération des acquisitions 2D PCASL (de haut en bas : 1, 3, 4 et 6) ainsi que l'acquisition 3D GRASE (dernière ligne). D'après (Nanjappa et al., 2021)

Nos résultats montrent qu'il est possible d'augmenter la couverture spatiale avec l'acquisition SMS tout en préservant un bon SNR (Figure 21) si ce n'est avec un facteur SMS trop élevé (=6). Une acquisition simultanée de 3-4 coupes semble un bon compromis entre accélération et SNR. Les résultats les plus satisfaisants furent obtenus avec la séquence 3D GRASE en termes de SNR et de moindre sensibilité aux mouvements des participants. Pour une mesure du rCBF, c'est la séquence qui a donné les meilleurs résultats. Les séquences 2D présentent néanmoins l'avantage de pouvoir effectuer en une seule acquisition les mesures de rCBF et d'activité cérébrale (Biswal et al., 1997) ce qui n'est pas le cas des séquences 3D.

II.2.3 Cerveau, ocytocine et personnalité sociale

Les interactions sociales sont des sources d'expériences positives et négatives qui elles-mêmes influencent la personnalité des individus. L'ocytocine est un neuropeptide qui joue un rôle clé dans plusieurs comportements sociaux (maternité, affiliation, attachement, apprentissage) (Lukas & Neumann, 2014). Elle réduit également le stress et l'anxiété (Yoshida et al., 2009) en agissant sur des zones cérébrales où se forment les émotions (amygdale, hippocampe, cervelet) (H.-J. Lee et al., 2009). Des taux élevés d'ocytocine sont associés à la confiance aux autres (Zak et al., 2005), à des styles

parentaux positifs (Gordon et al., 2010) et à une meilleure qualité de vie (Light et al., 2005). L'ocytocine favoriserait l'engagement social en diminuant la peur et le stress liés à la proximité sociale (Andari et al., 2010). Elle module l'activité de l'amygdale et de l'hippocampe selon la valence et l'intensité du stimulus social (e.g. Gamer et al., 2010; Petrovic et al., 2008). Des taux d'ocytocine plus élevés pourraient être liés à des traits de personnalité sociale positifs (extraversion, (Cremers et al., 2011)). L'ocytocine pourrait influencer la structure des zones cérébrales sensibles à son action. Des études en imagerie cérébrale montrent que l'administration d'ocytocine atténue l'activité de l'amygdale lors de comportements prosociaux ou de perception de visages émotionnels. Cependant, l'ocytocine peut aussi augmenter l'activité d'une autre sous-région de l'amygdale lors de la classification de visages heureux. Son action semble donc varier selon le stimulus et sa dimension sociale (Davis et al., 2010). L'hippocampe, impliqué notamment dans la mémoire et la régulation des émotions, est également une région cible de l'ocytocine. Plusieurs expériences suggèrent que l'ocytocine pourrait donc avoir des effets différents selon la région ciblée dans le complexe amygdalo-hippocampien (Fanselow & Dong, 2010).

Nous avons alors monté une étude chez l'homme pour rechercher la corrélation entre le taux d'ocytocine plasmatique, les traits de personnalité et le volume cérébral. Nous recherchions notamment un lien positif entre l'ocytocine et les dimensions d'extraversion et d'agréabilité du test NEO-PI-R, reflétant les tendances affiliatives et prosociales. Nous explorions également une association entre les variations individuelles d'ocytocine et de personnalité sociale avec les structures de l'amygdale et de l'hippocampe, sensibles à l'action de l'ocytocine. Cette étude a pu contribuer à mieux comprendre le rôle de l'ocytocine dans le développement de la personnalité sociale.

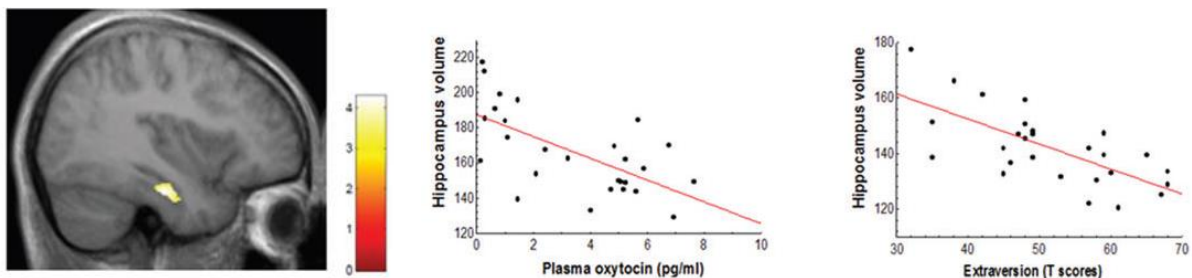


Figure 22 : Liens entre concentration sanguine d'ocytocine, extraversion et volume amygdalo-hippocampique. À gauche, localisation spatiale des diminutions de volume du complexe amygdalo-hippocampique. Le volume du complexe amygdalo-hippocampique est corrélé à la concentration sanguine d'ocytocine (au centre) et à l'extraversion (à droite) de 30 volontaires.

Ce travail constitua une partie des travaux de thèse d'Elissar Andari, où j'ai participé à l'encadrement notamment pour la partie VBM. Il a abouti à un manuscrit :

- Andari E, Schneider FC, Mottolese R, Vindras P, Sirigu A. Oxytocin's fingerprint in personality traits and regional brain volume. *Cereb Cortex*. 2014 Feb;24(2):479-86. doi: 10.1093/cercor/bhs328. Epub 2012 Nov 1. PMID: 23118193

Nos résultats fournissent des preuves d'un mécanisme neuronal reliant la variation structurelle du cerveau et la variabilité de l'oxytocine physiologique aux différences individuelles des traits de personnalité affiliatifs et émotionnels (Figure 22). Il est à noter que ces résultats, bien qu'originaux, n'étaient basés que sur un échantillon de 30 jeunes volontaires. Un échantillon plus important et présentant plus de variabilité permettrait une généralisation plus large et de mieux comprendre le rôle potentiel de l'oxytocine plasmatique basale en tant que marqueur des premiers éléments du fonctionnement social. Pour améliorer la capacité d'adaptation humaine, l'oxytocine semble donc jouer un rôle évolutif en dotant notre cerveau de la capacité à développer des compétences sociales, probablement en contrebalançant le coût des affects négatifs déclenchés par la proximité sociale.

II.2.4 Hypophyse et anorexie mentale

J'ai récemment (2020) intégré l'équipe TAPE EA7423 (TROUBLES DU COMPORTEMENT ALIMENTAIRE, ADDICTIONS ET POIDS EXTRÊMES) pour animer la thématique « aversion versus addiction » et cet axe constitue maintenant la majorité de mon activité recherche. L'idée générale est d'étudier l'interaction multisensorielle des stimuli alimentaires et notamment leur interaction avec les circuits de récompense et cognitifs. Elle est plus largement décrite dans le Chapitre III (Projets de recherche) mais nous avons déjà commencé plusieurs projets. Les travaux de thèse de Manel Merabet – que j'ai co-encadrée avec le Pr. Galusca et le Dr. Redouté - concernant l'hypophyse et l'anorexie mentale sont décrits ici. Deux manuscrits en sont issus :

1. Structure-function relationship of the pituitary gland in anorexia nervosa and intense physical activity. Merabet M, Germain N, Redouté J, Boutet C, Costes N, Ptito M, Galusca B, Schneider FC. *Brain Struct Funct.* 2024 Jan;229(1):195-205. doi: 10.1007/s00429-023-02739-3. Epub 2023 Dec 8. PMID: 38062204
2. MRI Atlas of the pituitary gland in young female adults. M Merabet Zennadi, M Ptito, J Redouté, N Costes, C Boutet, N Germain, B Galusca, FC Schneider. *Brain Struct Funct.* 2024 May;229(4):1001-1010. doi: 10.1007/s00429-024-02779-3. Epub 2024 Mar 19. PMID: 38502330

L'anorexie mentale (AN) est un trouble du comportement alimentaire caractérisé par une peur intense de prendre du poids, un apport alimentaire restrictif et une distorsion de l'image corporelle (DSM V, (Call et al., 2013)). Elle touche principalement les femmes et elle est fréquemment associée à un exercice physique excessif ainsi qu'à de nombreuses complications physiopathologiques comme l'aménorrhée secondaire ou l'ostéoporose. L'anorexie mentale entraîne également à de nombreux troubles endocriniens (Usdan et al., 2008) résultant du dysfonctionnement de la régulation de l'axe hypothalamo-hypophysaire et de l'altération du métabolisme endocrinien périphérique, dont l'axe somatotrope (Baranowska & Kochanowski, 2018). L'hormone de croissance (GH) est sécrétée de manière pulsatile par les cellules somatotropes de l'hypophyse antérieure dans le plasma avec plusieurs pics dans la journée. La GH agit sur le foie et induit la sécrétion d'IGF1 (insulin-like growth factor-1) qui peut réduire la sécrétion de GH par une boucle de rétroaction physiologique. Les taux plasmatiques de GH sont généralement élevés chez les patients AN avec des valeurs extrêmes dans les cas graves (Frankel & Jenkins, 1975). A l'inverse, l'IGF-1 est diminué chez les patients souffrant d'anorexie mentale en raison de la résistance à la GH et d'un défaut de production hépatique dû à la dénutrition (Misra & Klibanski, 2014). Selon Scheithauer et col. (Scheithauer et al., 1988), les anomalies observées dans les sécrétions hypophysaires chez les patients AN ne proviendraient pas de la maladie elle-même mais de ses conséquences. En effet, l'analyse immunohistochimique post mortem de 12 patients AN a révélé une hypo-granulation relative des cellules adrénocorticotropes et somatotropes. Alors que la plupart des anomalies hormonales biologiques de l'AN s'inversent assez rapidement après la guérison (Usdan et al., 2008), ses conséquences cliniques, notamment la petite taille, l'ostéoporose et l'infertilité, sont plus difficiles à récupérer et dépendent de la durée et de la gravité de la dénutrition. De plus, une altération morphologique hypophysaire a déjà été rapportée dans l'anorexie mentale (Scheithauer et al., 1988). D'autres résultats montreraient une atrophie hypophysaire secondaire à une carence nutritionnelle plutôt qu'à une pathologie primaire de l'hypophyse (Doraiswamy et al., 1990). Par ailleurs, la poursuite de la privation alimentaire peut apparaître similaire en bien des points aux caractéristiques des troubles addictifs notamment en ce qui concerne les conséquences négatives physiques, émotionnelles et sociales. Les personnes souffrant d'anorexie mentale réduisent leur répertoire comportemental de sorte que la perte de poids, la restriction alimentaire et l'exercice excessif interfèrent avec d'autres activités de la même manière que pour la toxicomanie (Barbarich-Marsteller et al., 2011). Une augmentation globale du volume hypophysaire a été rapportée dans l'addiction à l'alcool ou à l'héroïne, accompagnée d'une hyperactivité aux opioïdes au sein de l'hypophyse (Karin et al., 2021; Lorenzetti et al., 2010). Jusqu'à présent pas, le volume hypophysaire

n'a pas été étudiée dans l'anorexie mentale. Nous avons donc conçu une étude pour évaluer le volume de l'hypophyse (en séparant les lobes antérieur et postérieur) dans un groupe de patientes souffrant d'anorexie mentale par rapport à un groupe de patients atteints d'anorexie mentale en récupération de poids et un groupe de volontaires de poids normal. Nous avons également cherché à faire le lien entre structure et fonction de l'hypophyse en explorant les liens potentiels entre les changements hormonaux et les volumes hypophysaires des participants. Dans ce travail, nous avons également inclus un groupe d'athlètes appariés en âge. En effet et de manière étonnante au premier abord, des symptômes similaires à ceux de l'anorexie mentale sont observés chez les athlètes féminines (Raj et al., 2023). Le taux plasmatique de GH est élevé pendant 15 à 30 minutes après un exercice chez les athlètes de haut niveau et l'IGF-1 reste élevée après des exercices de résistance (Kraemer & Ratamess, 2005). Les sportifs de haut niveau affichent souvent un état de dénutrition relative. Le volume hypophysaire a été étudié uniquement chez des boxeurs retraités ayant présenté des traumatismes crâniens (Herholz, 1996). Un déficit en GH associé à des volumes hypophysaires plus faibles ont alors été observés. De même, les soldats et les athlètes ayant des antécédents de traumatisme crânien léger ont montré des concentrations d'IGF-1 et des volumes hypophysaires antérieurs réduits par rapport aux témoins (Tanriverdi et al., 2008). L'exercice excessif et l'anorexie mentale sont de plus en plus souvent regroupés dans une entité appelée « dépendance sans substance ». L'exercice excessif peut créer une dépendance via un tonus opioïde plus élevé tout comme l'anorexie mentale (Galusca et al., 2020). En fait, la description du côté addictif de la privation alimentaire n'est sans doute pas si récente. On en retrouve par exemple une description assez précise en 1922 dans la nouvelle de Kafka « un artiste du jeûne ». Une dimension obsessionnelle-compulsive a également été suggérée dans la dépendance à l'exercice ainsi que des aspects gratifiants qui correspondent à des dépendances comportementales. Plusieurs questionnaires et outils de diagnostic ont aussi été développés et validés pour caractériser la dépendance à l'exercice, comme l'échelle de dépendance à l'exercice (EDS-R) (Weinstein & Weinstein, 2014). Un groupe de sportifs de haut niveau a donc été inclus dans cette étude pour vérifier le volume hypophysaire et le comparer aux patientes atteintes d'anorexie mentale. Les hypophyses ont été délimitées manuellement sur des IRM 3DT1 de haute résolution et les lobes antérieur et postérieur ont été séparés. Comme l'hypophyse est de petite taille, il s'agit d'un processus laborieux incluant de nombreux contrôles qualité et de nombreuses itérations. Nos résultats (article en cours d'écriture) montrent un volume hypophysaire diminué de 27% chez les patients anorexiques (Figure 23A) et de 12% chez les sportives. Cette réduction de volume est principalement causée par le lobe antérieur (Figure 23B) ; nous n'avons pas pu observer de différence significative dans le lobe postérieur de l'hypophyse (Figure 23C). De plus, le volume du lobe antérieur de l'hypophyse est corrélé au poids des patientes ainsi qu'à leur taux de GH ce qui pourrait expliquer la perte de fonction hypophysaire (Figure 24). La reprise de poids chez les patientes en rémission s'accompagne d'une reprise de la fonction hypophysaire et d'une augmentation de volume (+13%). Les volontaires sportives montraient également une hypophyse de taille réduite (-12%) mais de manière moindre comparée aux patientes AN et qui n'était pas accompagnée de déficit de fonction hypophysaire.

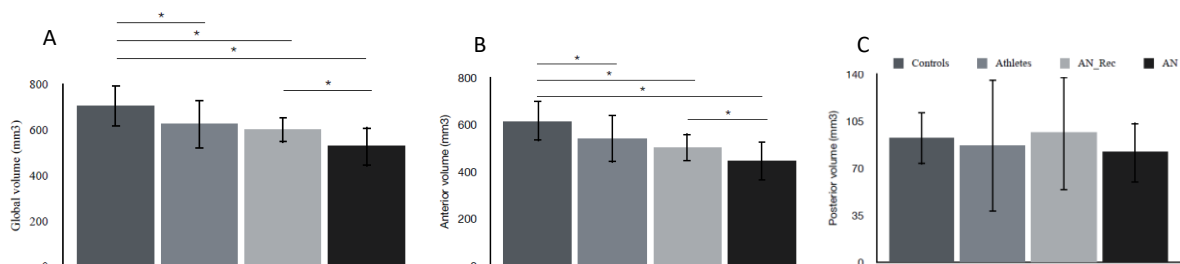


Figure 23 : Volumes moyens (et erreur standard) de l'hypophyse (A), du lobe antérieur (B) et du lobe postérieur (C) pour les sujets témoins (Controls), les athlètes, les patientes en rémission (AN_rec) et les patientes atteintes d'anorexie mentale (AN). * : $P < 0,05$.

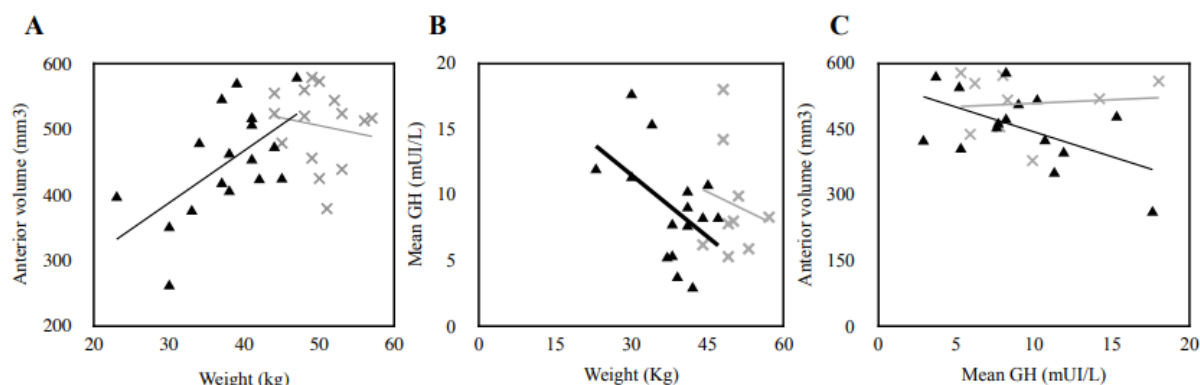


Figure 24 : Relation structure-fonction de l'hypophyse dans l'anorexie mentale. A- Le volume du lobe antérieur de l'hypophyse est corrélé au poids des patientes atteintes d'anorexie mentale (triangles noirs, $p=0,01$, $R^2=0,37$) ce qui n'est plus le cas des patientes en rémission (croix grises). Le taux moyen de GH est également corrélé au poids (B, $p=0,05$, $R^2=0,25$) dans l'anorexie mentale ainsi que le volume de l'hypophyse antérieure volume (C, $p=0,037$, $R^2=0,29$).

En menant ces travaux, il nous est venu l'idée de créer un atlas probabiliste de l'hypophyse. En effet, nous n'avons pas trouvé ce type d'atlas dans la littérature qui nous aurais aidé pour trouver les limites de l'hypophyse et de ces lobes ainsi que pour les segmenter automatiquement. Nous disposions des délimitations des sujets sains et il ne restait plus qu'à normaliser spatialement les hypophyses pour obtenir des atlas. Il s'avéra assez rapidement que normaliser correctement des hypophyses est un vrai challenge. En effet, le gabarit ICBM est précis concernant les structures cérébrales mais l'hypophyse y est très mal représentée (Figure 25 Template 1). L'hypersignal T1 de l'antéhypophyse est inexistant du fait du mauvais chevauchement des hypophyses. Pour résoudre ce problème, nous avons utilisé les techniques de VBM optimisé (Good et al., 2001) et de masquage lésionnel (Brett et al., 2001) dans une démarche originale. Ici, les hypophyses se comportaient comme des lésions pour le masquage ou plutôt comme l'inverse des lésions dans le sens où seule cette région était utilisée pour calculer les transformations lors de la normalisation spatiale (le reste du cerveau n'était pas pris en compte). Ensuite, nous avons effectué plusieurs tours de normalisation de manière à optimiser le processus sur les hypophyses de nos sujets. Trois tours ont été nécessaires pour obtenir un résultat satisfaisant. On remarque sur la Figure 25 qu'au fil des tours de normalisation, on retrouve des limites plus précises et l'hypersignal de l'adénohypophyse redevient visible ce qui signale un meilleur chevauchement des hypophyses.

Les 3 atlas sont illustrés dans la Figure 26. Visuellement, on note une très bonne superposition des hypophyses entière (Figure 26A) et de l'antéhypophyse (Figure 26B). L'adénohypophyse affiche un résultat correct mais sans doute un peu moins bon (caractérisé par moins de couleur rouge sur la Figure ...C). Pour tester la performance de nos atlas dans la pratique quotidienne, nous avons décidé de comparer les résultats obtenus par une technique de mesure de volume automatisée basée sur les atlas et la délimitation manuelle. Nous avons également utilisé l'hypersignal adénohypophysaire (rapport des signaux de l'adénohypophyse et de l'antéhypophyse) comme mesure de performance. Nous souhaitons rester au plus près de la réalité et dans cette optique les comparaisons devaient être faites dans l'espace d'acquisition des IRM des sujets. Nous avons donc, pour chaque sujet, recalé l'atlas dans l'espace des sujets. La procédure était en deux temps. Les IRM étaient tout d'abord normalisées dans l'espace du template 3 de la Figure 25 en réduisant les calculs à l'hypophyse (atlas 3, Figure 25). Ensuite les transformations inverses étaient appliquées à nos atlas de manière à les transformer pour qu'ils se trouvent dans l'espace du volontaire. Il devient alors possible de comparer les atlas recalés avec les délimitations dans l'espace d'acquisition. Un exemple se trouve sur la Figure 27. Visuellement, le recalage semble très bon. Pour objectiver nos observations, nous avons testé l'équivalence des mesures (hypersignal adénohypophysaire et volumes hypophysaires) entre les techniques automatisée et manuelle sous la forme d'analyses graphiques de Bland et Altman (Bland & Altman,

1986). Nos résultats permettent de conclure à une équivalence pour la mesure de l'hypersignal adénohypophysaire ainsi que pour le volume hypophysaire total et antéhypophysaire. La précision de la mesure de volume de l'adénohypophyse est plus compliquée vraisemblablement du fait de la faible dimension de cette structure et des effets de volume partiel.

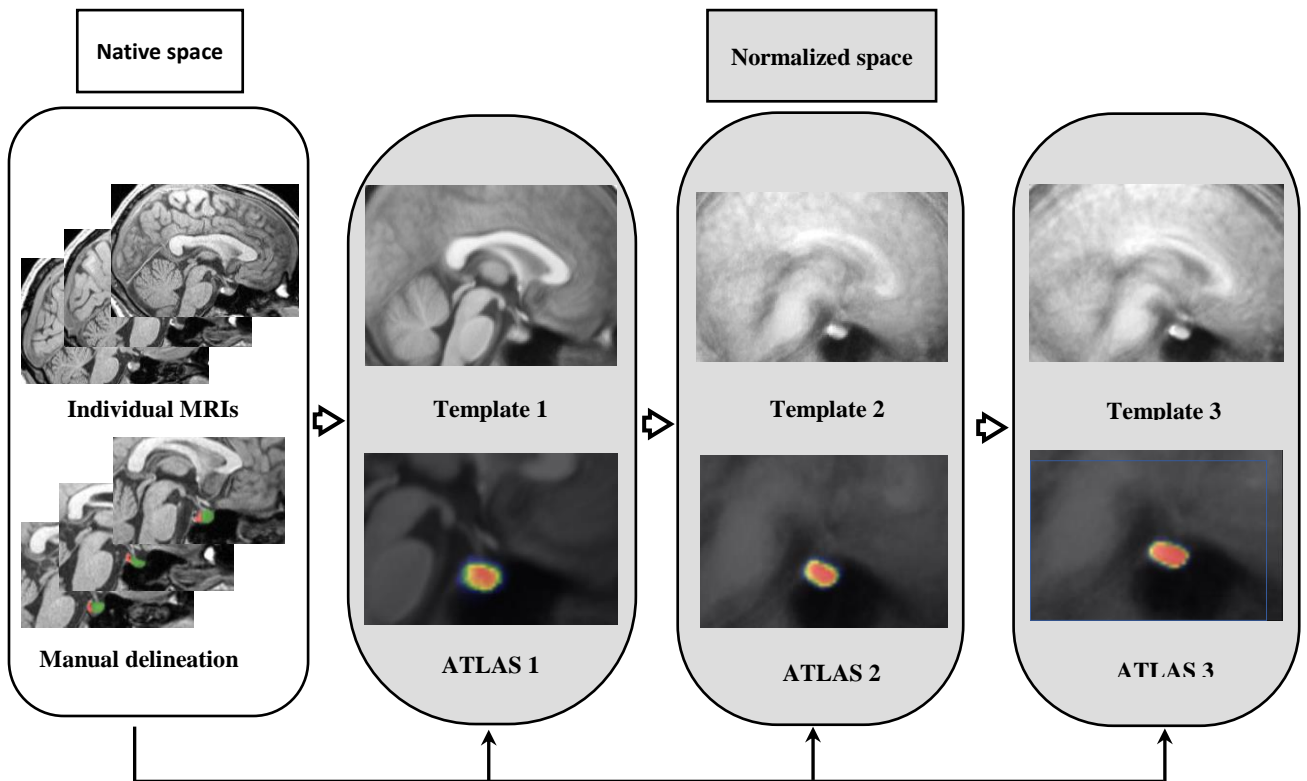


Figure 25 : Chaîne de traitement des images pour la création d'un atlas de l'hypophyse réalisé à partir des IRM 3DT1 de 26 sujets sains. Les délimitations des hypophyses ont été réalisées manuellement sur des IRM 3DT1 dans l'espace natif des sujets (à gauche). La normalisation spatiale a été optimisée pour l'hypophyse en trois tours. Le premier tour de normalisation a été effectué à l'aide du gabarit ICBM disponible dans SPM12 (Template 1). Seul les voxels des hypophyses ont été utilisés pour calculer les transformations spatiales. La moyenne des hypophyses normalisées donne un premier atlas de l'hypophyse non optimisé (Atlas 1). L'échelle de couleurs renvoie au nombre d'hypophyses se chevauchant. Les couleurs les plus chaudes indiquent un plus grand nombre. Le rouge correspond au chevauchement de toutes les hypophyses. Les volumes cérébraux normalisés sont ensuite moyennés pour donner un nouveau gabarit (template 2). On remarque sur ce nouveau gabarit que le cerveau est devenu flou, c'est-à-dire que la normalisation est moins bonne concernant les structures cérébrales. Par contre, on distingue mieux les contours de l'hypophyse par rapport au template 1 et notamment l'hypersignal T1 de l'adénohypophyse. Un deuxième et un troisième tour de normalisation, effectués de manière similaire, ont permis d'obtenir les atlas 2 et 3. On remarque sur l'atlas 3 que la quasi-totalité de l'hypophyse est devenu rouge ce qui indique une bonne superposition des hypophyses des sujets et une bonne qualité de normalisation spatiale. En utilisant les transformations spatiales du troisième tour de normalisation, des atlas d'antéhypophyse et d'adénohypophyse ont également pu être créés.

Notre étude présente néanmoins certaines limites. Premièrement, en se concentrant exclusivement sur des sujets féminins jeunes, l'atlas actuel pourrait ne pas fournir une représentation précise de l'ensemble de la population humaine. Les recherches s'intéressant à l'hypophyse au sein d'une population plus diversifiée, comprenant à la fois des hommes et des femmes de différentes tranches d'âge, pourraient trouver l'atlas existant moins adapté à leurs objectifs. Pour remédier à ces limites, les efforts de recherche futurs devraient envisager le développement d'atlas englobant un éventail plus large de facteurs démographiques. En revanche, le fait de restreindre les attributs démographiques dans l'échantillon de l'atlas peut également réduire les sources potentielles de variance et sans aucun doute améliorer la précision des études futures portant sur la même catégorie de patients. Deuxièmement, comme nous avons construit et testé les atlas sur le même jeu de

données, nous ne pouvons pas exclure la possibilité d'un surajustement. Pour traiter rigoureusement ce biais, nos atlas doivent être testés sur des données indépendantes. Une autre source potentielle de surajustement serait associée à la technique de seuillage adaptatif utilisée pour créer les cartes de probabilité maximale. Cette technique repose sur la minimisation des différences de volume entre la segmentation manuelle et celle guidée par l'atlas. Le volume est également une des mesures utilisées pour l'évaluation des performances ce qui constitue donc un biais.

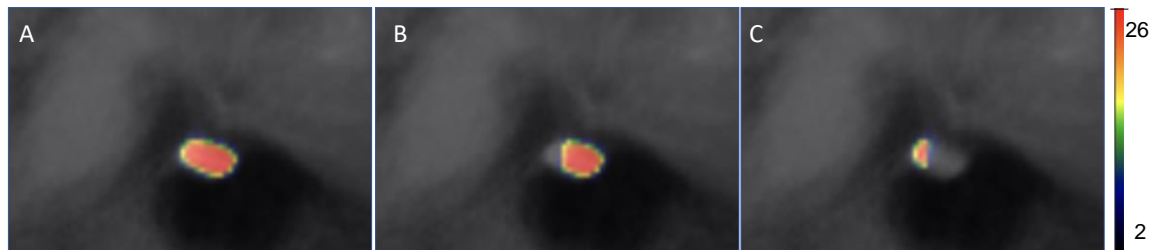


Figure 26 : Illustration des trois atlas de l'hypophyse sur une coupe sagittale traversant l'hypophyse en son milieu : atlas de l'hypophyse entière (A), de l'antéhypophyse (B) et de l'adénohypophyse (C). L'échelle de couleurs renvoie au nombre d'hypophyses se chevauchant. Les couleurs les plus chaudes indiquent un plus grand nombre. Le rouge correspond au chevauchement des hypophyses des 26 volontaires sains utilisés pour générer ces atlas.

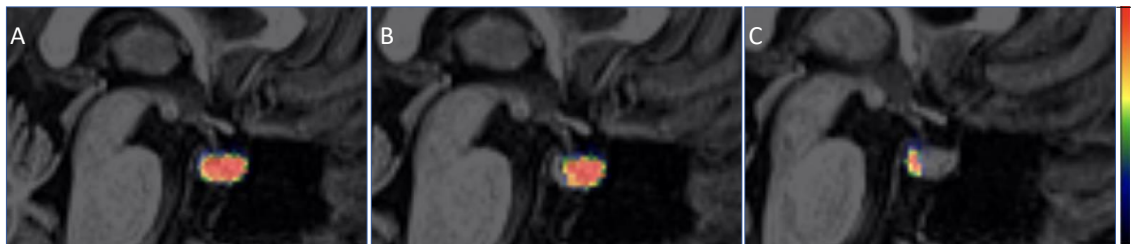


Figure 27 : Exemple de recalage des atlas d'hypophyse dans l'espace d'une volontaire sportive. Les atlas de l'hypophyse entière (A), de l'antéhypophyse (B) et de l'adénohypophyse (C) ont été surimposés à une coupe sagittale d'une IRM 3DT1 correspondant à l'espace d'acquisition.

Dans ce travail, nous avons développé des cartes de probabilité maximale de l'hypophyse antérieure et postérieure. Ces cartes constituent une base pour la mise en œuvre de méthodes automatiques basées sur des atlas et l'analyse standardisée de grands ensembles de données de la glande pituitaire. En effet, les méthodes de segmentation manuelle nécessitent des ressources humaines importantes, ce qui peut entraver l'analyse d'un large volume de données. La segmentation automatisée offre la possibilité d'une évaluation rapide au sein de grands ensembles de données, rationalisant ainsi l'extraction d'informations précieuses.

II.3 Imagerie du fonctionnement cérébral et de ses connexions

Dans cette deuxième partie de la synthèse de mes travaux de recherche, je présente l'application des techniques de mesure de l'activité cérébrale et de ses connexions à la pratique clinique dans le cadre de différentes pathologies :

- *Bilan des tumeurs cérébrales* : Utilisation de l'IRM fonctionnelle et de la tractographie pour une meilleure caractérisation des tumeurs et une planification chirurgicale plus précise.
- Étude de la plasticité cérébrale à la *cécité congénitale* : Exploration des adaptations cérébrales chez les individus nés aveugles et leur impact sur la perception et la cognition.

- *Schizophrénie* : Identification des altérations fonctionnelles du cerveau associées à la schizophrénie et développement de nouvelles pistes thérapeutiques.
- *Autres affections* neurologiques : Application des techniques d'imagerie cérébrale à l'étude de la sclérose latérale amyotrophique, de la douleur chronique et de la greffe de mains pour une meilleure compréhension de ces pathologies et le développement de traitements innovants.

II.3.1 Bilan préchirurgical des tumeurs cérébrales

L'étude de la topographie des lésions cérébrales a longtemps été la méthode permettant de déduire la fonction des différentes parties du cerveau humain. Aujourd'hui, nous disposons d'un large éventail de techniques, chacune avec ses forces et ses faiblesses. Les outils électrophysiologiques, tels que les mesures de potentiels évoqués (ERP) et la magnétoencéphalographie (MEG), offrent une excellente résolution temporelle (milliseconde) mais une précision spatiale médiocre (localisation difficile des sources des signaux). Les outils de neuro-imagerie, tels que l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf), la tomographie par émission de positons (TEP) et la tomographie par émission monophotonique (TEMP), offrent une bonne résolution spatiale (quelques millimètres) mais mesurent généralement des changements d'activité sur plusieurs secondes. Parmi ces techniques, l'IRMf s'est largement imposée car elle présente plusieurs avantages : bon compromis entre résolution temporelle et spatiale, coût moindre par rapport à beaucoup d'autres techniques, meilleure accessibilité. L'IRMf détecte les réponses métaboliques et vasculaires liées à l'activité neuronale. Elle utilise le signal BOLD (Blood Oxygenation Level Dependant) pour cartographier l'activité cérébrale. Cette technique est largement utilisée pour comprendre le fonctionnement cérébral humain. Elle a apporté une contribution majeure aux neurosciences humaines ces deux dernières décennies. Elle permet la corrélation entre activité cérébrale et cognition mais aussi de faire des relations entre la structure et la fonction des régions cérébrales lorsqu'elle est couplée à des séquences anatomiques (3DT1 ou tractographie).

Néanmoins, malgré son potentiel incroyable, l'IRMf n'est pas encore utilisée comme un examen de routine clinique. Plusieurs raisons expliquent ce manque de diffusion :

- Manque de techniques d'acquisition et d'analyse standardisées (Stopa et al., 2020)
- Résolution spatiale limitée (environ 2 mm). Un voxel de 8 mm³ contient un microcosme de circuits neuronaux : 600 000 neurones, couches corticales, faisceaux d'axones. Cette limite ralentit l'avancement des connaissances en neurosciences.
- Interprétation complexe des images d'IRM cérébrale nécessitant des neuroradiologues surspécialisés
- Rapport signal-bruit (RSB) faible et inhomogène entre les régions cérébrales
- Grande variance inter et intra-individuelle
- Nécessité de prévoir un examen supplémentaire dans la prise en charge

Au CHU de Saint Etienne, nous avons trois indications pour l'examen d'IRMf en routine clinique qui concerne une quarantaine de patients chaque année : la résection chirurgicale des tumeurs cérébrales, la chirurgie de l'épilepsie et la stimulation épидurale du cortex moteur dans la prise en charge de douleurs neuropathiques centrales. La première concerne le plus grand nombre de patients. Depuis le début des années 2000, mes recherches visent à améliorer la diffusion de l'IRMf en clinique en réduisant les limites décrites plus haut. Trois axes de travail sont actuellement explorés :

- Recherche de la méthode de seuillage statistique optimale au niveau individuel.
- Introduction de l'IRMf de repos dans le cadre clinique.
- Comparaison avec des méthodes peropératoires de mesure de l'activité cérébrale.

L'imagerie par tenseur de diffusion (DTI) peut également être utilisée comme complément à la planification préopératoire et à la neuronavigation peropératoire, car elle permet de cartographier la localisation et l'intégrité des faisceaux de matière blanche. C'est un très bon complément à l'estimation de l'activité cérébrale faite en IRMf. Cela facilite la planification du corridor chirurgical, permettant au chirurgien de trouver le meilleur équilibre entre résection maximale et préservation des fonctions neurologiques. Le plus souvent la séquence de DTI utilisée est relativement courte (<10 minutes) et utilisable lors d'un examen morphologique ou fonctionnel. La standardisation de sa pratique, de son interprétation et de ses objectifs est également d'un axe de recherche important pour moi.

L'IRM fonctionnelle trouve sa principale application clinique dans la prise en charge des tumeurs cérébrales, en particulier lors du bilan pré-chirurgical. Son utilisation permet d'estimer la localisation du cortex fonctionnel par rapport à la tumeur (voir Figure 28), principalement le cortex sensori-moteur et/ou les régions du langage (Pillai, 2010; Tieleman et al., 2009). Ses objectifs incluent l'évaluation du risque chirurgical et la planification de l'intervention. En effet, le risque de déficits post-opératoires est directement lié à l'inclusion du cortex fonctionnel dans la zone d'exérèse. Plus la distance entre l'activité cérébrale et la tumeur est faible, plus le risque est élevé (voir figure 28). La planification peut alors être ajustée, voire l'indication chirurgicale modifiée en conséquence. Plusieurs études préliminaires ont abordé cette question. Les travaux de Lee et ses collaborateurs (C. C. Lee et al., 1999), portant sur 46 patients planifiés pour une chirurgie de l'épilepsie ou souffrant de pathologies tumorales, ont montré que l'IRMf a contribué à la décision chirurgicale dans 70% des cas pour l'épilepsie et 55% des cas de tumeurs. Son rôle dans la planification de l'intervention a été démontré dans 43% des cas d'épilepsie et 22% des cas de tumeurs, permettant notamment la sélection des patients pour une stimulation corticale directe (SCD) lors de l'intervention, dans 52% des cas d'épilepsie et 78% des cas de tumeurs.

La stimulation électrique corticale directe (SCD) est actuellement considérée comme l'outil "gold-standard" pour la cartographie des fonctions cérébrales. Pendant l'exérèse, le patient peut être maintenu éveillé et soumis à des tests cognitifs afin d'identifier les fonctions cérébrales grâce à une stimulation électrique, qui peut être soit excitatrice (pour la motricité, la vision), soit inhibitrice (pour le langage, la somesthésie). La SCD améliore la qualité de l'exérèse, mais elle n'est pas systématiquement utilisée dans tous les cas ni dans tous les centres. Elle présente néanmoins quelques inconvénients, tels que l'allongement de la durée de la chirurgie, des considérations psychologiques, la fatigue du patient pouvant contribuer à des faux positifs, et le risque possible de crises convulsives. Sa nature directe confère une précision importante par rapport à l'IRMf. Cependant, la SCD ne fournit pas d'informations pré-opératoires et, par conséquent, ne peut contribuer aux discussions sur la stratégie thérapeutique ou à la relation avec le patient.

En pratique, l'évaluation du risque s'effectue souvent par une description subjective telle que "activité motrice en contact avec la lésion" ou "à distance relative" dans le compte-rendu radiologique. Bien que des mesures de distance puissent constituer un critère quantitatif, elles sont rarement réalisées de manière systématique. Nous formulons l'hypothèse qu'il existe une distance seuil en dessous de laquelle des déficits fonctionnels sont susceptibles d'être induits par l'exérèse chirurgicale. La figure 28 illustre cette distance (d_2), bien qu'elle ne soit mesurable qu'après l'intervention et qu'elle représente la distance réelle associée au risque chirurgical. L'objectif est d'obtenir une mesure avant l'opération. L'IRMf permet ainsi d'évaluer la distance entre l'activité et la tumeur (d_1), pouvant être considérée comme une estimation de la distance entre l'activité et l'exérèse chirurgicale (d_2). La mise en évidence d'une distance d_2 minimale (seuil d_2) associée à un risque de déficit pourrait constituer une avancée majeure dans l'estimation du risque chirurgical lors de l'évaluation préopératoire (lorsque $d_1 < \text{seuil } d_2$). Il s'agirait d'un biomarqueur individualisé pour chaque patient, en vue d'un traitement ciblé et personnalisé. Idéalement, la performance de ce nouveau biomarqueur (seuil d_2) devrait être testée par la suite sur un échantillon indépendant et prospectif lors d'une étude ultérieure.

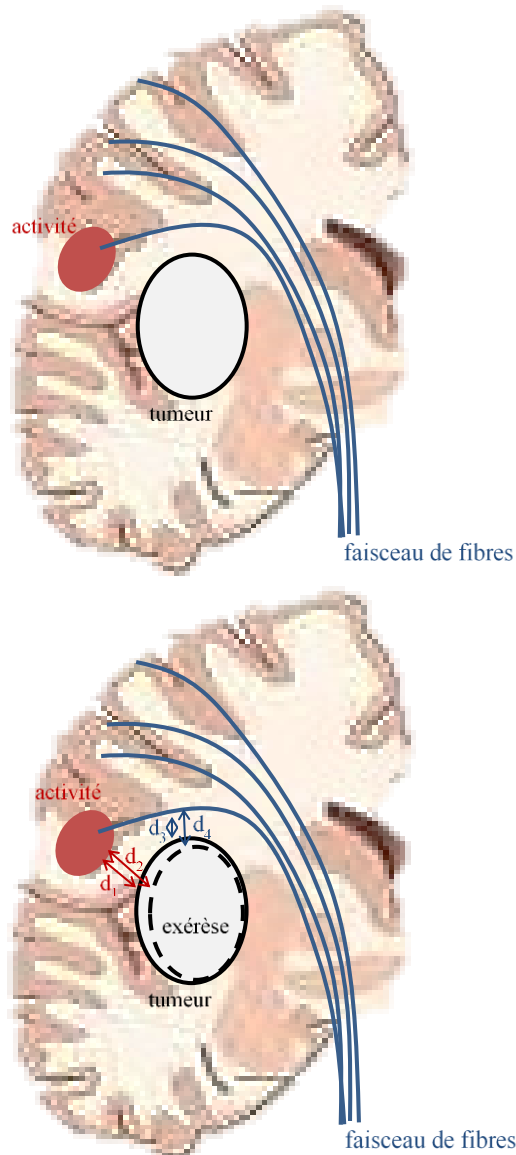


Figure 28 : Schéma représentatif des relations entre la tumeur, l'activité cérébrale et un faisceau de fibres axonales. À gauche, illustration schématique d'une tumeur insulaire située à proximité du faisceau moteur et de la représentation corticale de la face. La tumeur est identifiée grâce à des séquences morphologiques en IRM, tandis que l'activité est mise en évidence par l'IRMf. Le faisceau moteur est reconstruit par tractographie à partir d'acquisitions d'IRM en DTI. À droite : Schéma représentatif des rapports entre la tumeur, la région d'exérèse, l'activité et le faisceau de fibres. La distance d_1 correspond à l'écart entre l'activité et la tumeur, d_2 représente la distance entre l'activité et la région d'exérèse, d_3 est la distance entre le faisceau de fibres et la tumeur, et d_4 représente la distance entre le même faisceau de fibres et la région d'exérèse. Plus le faisceau pyramidal est proche de la tumeur, plus les chances de son inclusion dans la zone d'exérèse sont élevées, augmentant ainsi le risque d'induire des déficits post-opératoires. Un raisonnement similaire peut être appliqué à l'activité du cortex moteur primaire.

Considérer uniquement l'activité corticale pour évaluer le risque chirurgical peut être une approche biaisée dans certains cas. Par exemple, si l'exérèse chirurgicale préserve les régions d'activité cérébrale mais inclut un faisceau d'axones, cela peut entraîner une probabilité élevée de déficits postopératoires. Ce scénario doit être pris en compte lors de l'évaluation pré-chirurgicale. Les principaux faisceaux d'axones peuvent être identifiés grâce à une autre acquisition d'IRM appelée imagerie en tenseur de diffusion (DTI : Diffusion Tensor Imaging). Une étape de traitement d'image, appelée tractographie, est ensuite nécessaire. Cette exploration est complémentaire à l'IRMf et peut

être réalisée dans le même examen. Bien que la mesure en DTI soit anatomique (visualisation des faisceaux d'axones), les informations recueillies concernent la fonction et, en particulier, le risque de déficits fonctionnels. De la même manière que pour l'IRMf, les mesures de distance (voir figure 28) sont rarement effectuées en pratique. La distance entre le faisceau et la tumeur (notée d3) est une estimation pré-chirurgicale de la distance entre le faisceau et l'exérèse chirurgicale (d4). Lors de l'évaluation de la motricité, l'accent est principalement mis sur la cartographie du faisceau pyramidal. Pour l'évaluation du langage, plusieurs faisceaux sont recherchés, notamment le faisceau arqué.

La tumeur cérébrale bénigne la plus fréquente est le gliome. Son incidence semble en augmentation régulière depuis les années 1980. Les causes de cette augmentation ne sont pas encore complètement comprises, mais des facteurs environnementaux pourraient être impliqués. "Gliome" est un terme désignant une variété de formes de croissance cancéreuse provenant des cellules gliales du système nerveux central. La classification officielle des gliomes de l'Organisation mondiale de la santé de 2021 est robuste et s'appuie fermement sur les propriétés histologiques, immunohistochimiques et moléculaires de la tumeur (Louis et al., 2021). Une façon plus simple et pratique de classer les gliomes est en fonction de leur grade, qui reflète le degré de différenciation tumorale, le potentiel malin et l'évolution clinique probable (Mesfin & Al-Dhahir, 2024). Les gliomes "de bas grade", correspondant aux grades 1 et 2, comprennent les tumeurs plus bénignes au pronostic favorable, tandis que les gliomes "de haut grade", correspondant aux grades 3 et 4, comprennent les tumeurs plus malignes qui nécessitent souvent une prise en charge médicale et chirurgicale agressive. Quel que soit le grade de la tumeur ou ses autres caractéristiques définitives, tous les gliomes doivent être évalués de manière approfondie, surveillés attentivement et pris en charge de manière appropriée. L'évaluation des gliomes se base sur l'examen neurologique, la biochimie, l'imagerie et, dans les cas où un échantillon de biopsie est obtenu, sur les rapports histopathologiques. Toutes ces méthodes sont cruciales pour réaliser une évaluation complète des caractéristiques pathologiques et de l'évolution clinique probable du gliome sous-jacent. Cependant, dans la pratique médicale moderne, le rôle de l'imagerie est devenu de plus en plus important en raison de son caractère non invasif et du large éventail d'informations qu'elle peut fournir. L'IRM peut délimiter la lésion, permettant de comprendre sa localisation, sa taille et son schéma de croissance. Les progrès récents facilitent une évaluation encore plus robuste offrant des informations sur l'activité métabolique, la perfusion vasculaire, la composition moléculaire et la distribution des tissus à l'intérieur et autour de la zone de la lésion (Tiefenbach et al., 2024). Ces nouvelles séquences peuvent donner un aperçu du grade sous-jacent du gliome évalué, de sa sous-classification moléculaire, de la probabilité de progression, de la marge de résection optimale si une intervention chirurgicale est envisagée, ainsi que du pronostic global. En effet, la résection minimale des tumeurs cérébrales vise à retirer le plus grand volume de tissu affecté tout en préservant les fonctions cérébrales essentielles. La relation spatiale précise entre la lésion et le parenchyme fonctionnel adjacent doit alors être estimée de manière à limiter l'apparition d'éventuels déficits post-opératoires. Souvent, la localisation des fonctions cérébrales est difficile d'après les repères anatomiques classiques du fait de distorsions dans la topographie normale, par la présence de la lésion elle-même et/ou de l'œdème. L'activité du cortex éloquent peut alors être déplacée spatialement de manière mécanique ou via des phénomènes plastiques de compensation.

La résection chirurgicale des tumeurs cérébrales vise à maximiser l'ablation de la tumeur tout en évitant l'apparition de déficits postopératoires permanents. L'étendue de la résection tumorale est corrélée de manière indépendante à la survie du patient (Smith et al., 2008; Stummer et al., 2008). Cependant, lorsque la chirurgie de résection s'étend trop loin dans des structures critiques infiltrées, l'état du patient se détériore potentiellement de manière permanente, ce qui compromet à la fois sa qualité de vie et sa survie. Plusieurs avancées neurochirurgicales visent à améliorer les résultats pour les patients. Pour localiser les structures cérébrales critiques et la tumeur, différentes techniques ont été utilisées, telles que la neuroimagerie fonctionnelle préopératoire, la neuronavigation, les colorants fluorescents, l'IRM en champ opératoire et la cartographie par stimulation intraopératoire (De Witt Hamer et al., 2012). Bien que des méta-analyses aient évalué l'utilisation de la cartographie par

stimulation intraopératoire, de la craniotomie éveillée et de l'IRM intraopératoire (Caras et al., 2020; De Witt Hamer et al., 2012; Gerritsen et al., 2019), l'utilité de ces techniques et leur effet sur les résultats neurologiques n'ont pas été suffisamment étudiés dans des essais randomisés ou des méta-analyses (Tiefenbach et al., 2024). Ces études suggèrent que les résections de gliomes utilisant la cartographie par stimulation corticale directe intraopératoire (SCD) et la craniotomie éveillée sont associées à de meilleurs résultats chirurgicaux, à un nombre moindre de déficits neurologiques tardifs graves et à un pourcentage plus élevé de résections totales brutes (Caras et al., 2020; De Witt Hamer et al., 2012; Gerritsen et al., 2019). De plus, une récente méta-analyse de cinq études comparant l'utilisation de l'IRMf intraopératoire à la neuronavigation standard (Gerritsen et al., 2019) a montré une diminution de l'incidence des déficits neurologiques permanents postopératoires, bien que ce résultat ne soit pas statistiquement significatif. Selon une méta-analyse de 68 études observationnelles, la détérioration fonctionnelle après résection d'un gliome était moins probable lorsque l'IRMf était réalisée avant l'opération (OR 0,25, IC 95% 0,12-0,53), ce qui suggère un bénéfice à la fois statistiquement et cliniquement significatif (Luna et al., 2021). Une autre étude évaluant spécifiquement le bénéfice de l'IRMf pour les résections de gliomes de bas grade a révélé une très faible incidence de complications postopératoires avec une résection guidée par IRMf, validant davantage son intérêt en milieu clinique (Jansen et al., 2006). Cependant, les résultats de l'IRMf doivent être interprétés avec prudence, car toutes les zones présentant un signal BOLD élevé ne sont pas critiques pour la fonction neurologique. Les connaissances anatomiques et les résultats antérieurs doivent être utilisés pour déterminer quelles zones peuvent être réséquées en toute sécurité malgré un signal BOLD élevé afin d'obtenir des résultats optimaux.

IRM fonctionnelle d'activation cérébrale

L'IRM fonctionnelle (IRMf) permet une mesure non invasive et indirecte de l'activité cérébrale (effet BOLD : Blood Oxygenation Level Dependent). Elle ne nécessite pas d'injection de produit de contraste. Actuellement, elle peut être réalisée de deux manières. L'IRMf d'activation (IRMfa) sollicite le patient, l'amenant à effectuer des exercices dans la machine, ce qui en fait un examen à part entière d'une durée d'environ 45 minutes, en plus de l'examen d'IRM morphologique dans la prise en charge oncologique. Cet ajout présente une limite importante à une utilisation plus large de l'IRMfa. L'IRMf d'activation est une acquisition dynamique, d'une durée de 5 à 10 minutes, pendant laquelle le patient effectue une tâche. Plusieurs tests sont réalisés lors d'un examen d'IRMf selon la localisation tumorale. Par exemple, pour une tumeur frontale inférieure gauche, il est généralement intéressant d'étudier les représentations motrices de la main droite et du visage, ainsi qu'au moins un test de langage. Il est également nécessaire d'acquérir quelques images morphologiques. La durée totale de l'examen est d'environ 45 minutes et ne peut pas être ajoutée à un examen morphologique classique (dont la durée est également d'environ 45 minutes). L'objectif principal de l'examen d'IRMfa est d'estimer le risque lié à l'exérèse chirurgicale. Plusieurs études ont montré que le risque opératoire de causer des déficits neurologiques est lié à la distance entre les marges tumorales et le cortex éloquent (Guyotat et al., 2001; Signorelli et al., 2003, 2004). Dans les travaux précurseurs de Mueller et ses collègues (Mueller et al., 2003) portant sur 11 patients atteints de tumeurs cérébrales ou de MAV (11 tests moteurs et 4 tests de langage), aucun déficit n'est apparu lorsque la distance était supérieure à 2 cm. Des déficits sont apparus dans 33% des cas lorsque la distance était comprise entre 1 et 2 cm, et dans 50% des cas lorsque la distance était inférieure à un centimètre. Håberg et ses collègues (Håberg et al., 2004) ont trouvé qu'une distance d'un centimètre ou moins augmentait significativement le risque opératoire chez 25 patients atteints de tumeurs primitives. Krishnan et ses collègues (Krishnan et al., 2004) rapportent quant à eux qu'une distance entre la lésion et l'activation du cortex moteur de moins de 5 mm est associée à un risque accru de détérioration post-chirurgicale chez 54 patients présentant des tumeurs. Ils suggèrent que si cette distance est inférieure à 10 mm, alors la stimulation corticale directe doit être envisagée.

IRM fonctionnelle au repos

L'IRMf au repos est une méthode relativement récente, principalement utilisée dans le cadre de protocoles de recherche (M. H. Lee et al., 2012). Ici le patient ne réalise pas d'exercice, il se contente de fixer une croix du regard. Cette technique est particulièrement intéressante car elle ne nécessite pas la réalisation d'une tâche comme en IRMfa. Ainsi, elle est accessible à des enfants ou à des personnes ne pouvant pas effectuer les exercices (patients présentant des déficits cognitifs, psychiques, sensoriels ou moteurs). De plus, l'IRMfr ne nécessite qu'une seule acquisition dynamique dont la durée est de 10 minutes, qui permet de cartographier les grands réseaux cérébraux : vision, motricité, langage, attention, ce qui constitue un avantage considérable par rapport à l'IRMfa où il est nécessaire de multiplier les acquisitions. Ceci ouvre la possibilité d'ajouter cette séquence à un examen d'IRM morphologique de la pratique clinique, offrant ainsi un potentiel d'applicabilité très prometteur. Dans la littérature, l'IRMfr est de plus en plus utilisée et produit des résultats importants en neurosciences cliniques à partir d'analyses de groupe où la taille de l'échantillon permet d'obtenir une puissance statistique importante. Pour le bilan pré-chirurgical des tumeurs cérébrales, les analyses d'IRMfr se font à partir d'un sujet unique et son potentiel pour une imagerie juste et personnalisée est encore à évaluer (Castellano et al., 2017; M. H. Lee et al., 2012). Les résultats de la littérature dans ce cadre en sont au stade de preuve de concept (Sair et al., 2015). Une étude a évalué la précision de l'IRMfr par rapport à la SCD (Cochereau et al., 2016). Le but de ma recherche sur ce sujet clinique est de tester la capacité de l'IRMfr à estimer le risque chirurgical, c'est-à-dire à estimer la distance entre l'activité cérébrale et la tumeur pour la motricité et le langage. Enfin, l'analyse par composantes indépendantes de l'IRMf au repos a montré un taux de réussite élevé dans la différenciation des gliomes des tissus sains, ce qui justifie encore plus la réalisation d'une IRMf préopératoire (Blautzik et al., 2013).

Tractographie

En pratique clinique, la tractographie s'effectue en général grâce à une acquisition en tenseur de diffusion. L'imagerie par tenseur de diffusion (DTI) est une technique d'imagerie avancée qui s'appuie sur la diffusion des molécules d'eau pour créer du contraste sur les images d'IRM. Le motif de diffusion de l'eau permet de comprendre la disposition sous-jacente des fibres de matière blanche et grise dans le cerveau, ainsi que toute lésion susceptible de perturber la distribution normale du contraste. Un examen DTI fournit une série de mesures décrivant les caractéristiques du tissu neuronal et la dispersion de l'eau sous-jacente, notamment l'indice de densité des fibres (FDI), la diffusivité moyenne (MD), l'anisotropie fractionnelle (FA) et le coefficient de diffusion apparent (ADC). L'acquisition dure entre 5-30 minutes ; 5 minutes étant suffisant pour la plupart des applications cliniques. Une étape de reconstruction – la tractographie – permet de reconstruire la direction principale de diffusion et donc les faisceaux d'axones dans le cerveau. Les faisceaux d'axones dits « longue distance » sont ceux qui sont reconstruits classiquement en routine clinique.

L'application de la DTI dans l'évaluation des gliomes de bas grade est large ; plus large que pour l'IRMf. En effet, son interprétation – bien que complexe au premier abord – est plus facile à mettre en place dans la routine clinique. Tout d'abord, les mesures obtenues par DTI peuvent soutenir la classification du gliome en fonction de son grade. Le FDI et le MD au centre du gliome peuvent aider à différencier les gliomes de bas et de haut grade avec une précision de 80% et 90%, respectivement (Davarian et al., 2017). De même, le FA de la zone péri-tumorale peut prédire le grade de la tumeur avec une précision de 80% (El-Serougy et al., 2016). En plus d'évaluer le grade de la tumeur, la DTI peut fournir des informations sur le sous-type moléculaire des gliomes de bas grade, plusieurs études suggérant que le FA est corrélé au statut de mutation IDH de la tumeur et à la présence d'une codéletion 1p/19q (Aliotta et al., 2019). La DTI peut également être utilisée comme complément à la planification préopératoire et à la neuronavigation peropératoire, car elle permet de cartographier la localisation et l'intégrité des faisceaux de matière blanche. C'est un très bon complément à l'estimation de l'activité cérébrale faite en IRMf. Cela facilite la planification du corridor chirurgical, permettant au chirurgien de trouver le meilleur équilibre entre résection maximale et préservation des fonctions neurologiques. Il s'agit également d'un moyen d'évaluer le risque de l'intervention. En effet, plus un

faisceau de fibre (ou une activation cérébrale) est proche de la zone d'exérèse et plus le risque de créer des déficits après la chirurgie est important. Selon plusieurs études, l'utilisation de la DTI pourrait être associée à des scores de Karnofsky Performance Status plus élevés après l'opération, à une résection plus étendue de la tumeur et à une survie globale accrue (Tiefenbach et al., 2024). L'enregistrement conjoint de la DTI et de l'IRM peut encore soutenir le processus de planification et la navigation chirurgicale en tant que méthode de prédiction de la localisation des fonctions cérébrales essentielles (Tamura et al., 2013b). Le bénéfice clinique d'une telle approche a été rapporté par Ius et al., qui ont montré de meilleurs résultats dans les cas où la fusion IRM/DTI a été réalisée dans le cadre de la planification préopératoire (Ius et al., 2021). Cependant, la précision anatomique de la tractographie basée sur la DTI n'est pas infaillible (Schilling et al., 2019), l'absence d'un pipeline standardisé d'analyse des données constituant une préoccupation majeure (Schilling et al., 2021). Par conséquent, il reste essentiel que, outre la tractographie, le chirurgien s'appuie sur des repères anatomiques, une évaluation électrophysiologique et d'autres techniques d'imagerie pour guider la résection de la tumeur.

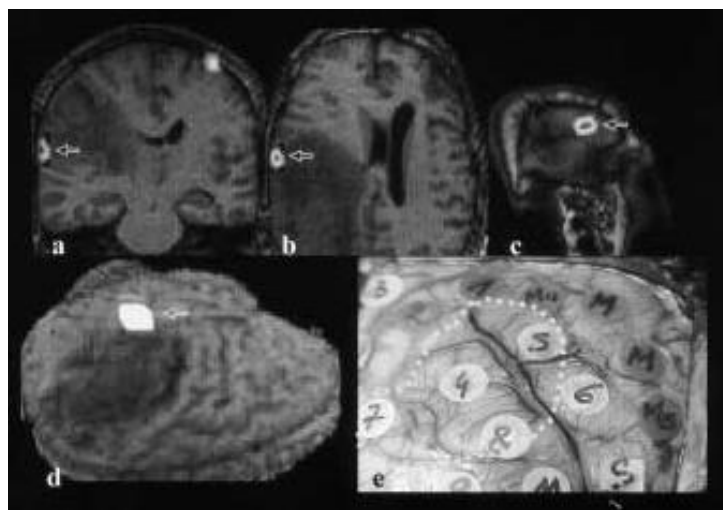


Figure 29 : Illustration d'une tumeur intra-axiale infiltrant le lobe pariétal près des gyri supramarginalis et angulaire. Les images de l'IRM anatomique préopératoire sur des coupes coronale (a), axiale (b) et sagittale (c) ont été fusionnées avec l'estimation de l'activité de langage en IRMf qui est accolé à la partie antérieure de la tumeur (flèche). De plus, une reconstruction 3D préopératoire IRMf (d) alignée avec la vue chirurgicale est présentée. La vue peropératoire (e) montre les résultats de la cartographie (SCD) avant la résection tumorale. La ligne pointillée délimite la frontière de la tumeur. Les étiquettes M, M3 et M5 marquent le cortex moteur, tandis que S, 5 et 6 indiquent les zones somatosensorielles. Il est important de noter que les étiquettes 1 et 2 identifient une région du langage adjacente à la tumeur, en accord avec les résultats d'IRMf. Aucune autre zone étiquetée n'a montré de stop pendant la SCD. Tiré de (Signorelli et al., 2003).

Enfin, la DTI a également été utilisée comme outil d'évaluation de la réponse au traitement médical. Dans une étude, des changements précoces de la MD en réponse au témozolomide ont prédit la modification finale du volume et l'efficacité globale du traitement (Castellano et al., 2016). Des observations similaires ont été faites dans les gliomes de haut grade, avec un changement prédictible des mesures de DTI en réponse à d'autres agents chimiothérapeutiques, notamment le bevacizumab et l'irinotecan (Paldino et al., 2012). De plus, l'ADC et le FA ont montré qu'ils pouvaient distinguer entre la progression tumorale et les anomalies liées au traitement, ce qui justifie des recherches supplémentaires sur la DTI comme méthode potentielle de surveillance de la réponse au traitement (van den Elshout et al., 2022).

II.3.1.1 Précision de l'IRMf en routine clinique pour la résection des tumeurs cérébrales

Dans la fin des années 1990, une collaboration s'est mise en place entre les hospices civils de Lyon et le CHU de Saint Etienne sur cette thématique à travers des travaux novateurs. Comme la thématique est peut-être un peu moins d'actualité, j'ai fait le choix de rester concis ici. Nous avons tout d'abord étudié la précision de la SCD chez l'adulte (Guyotat et al., 2001; Signorelli et al., 2001) et l'enfant (Signorelli et al., 2004). Puis nous avons mis en place un formalisme pour tester la précision spatiale de l'IRMf en conditions de neuronavigation (Figure 29) et par rapport à la SCD (Signorelli et al., 2003). L'IRMf a été testée en termes de précision spatiale par rapport à la stimulation corticale directe peropératoire en parallèle par d'autres équipes (Hirsch et al., 2000; Lehericy et al., 2000; Roux et al., 2001). Globalement une bonne correspondance spatiale a été retrouvée pour la motricité entre les régions détectées en IRMf et les sites moteurs retrouvés en SCD. Cette correspondance spatiale est plus difficile à mettre en évidence pour les régions impliquées dans le langage. Plusieurs hypothèses ont été avancées pour expliquer cette discordance : hétérogénéité entre les tests utilisés en IRMf et ceux utilisés pour la SCD, l'IRMf permet de détecter également des régions non essentielles au langage, difficulté à trouver un seuil statistique optimal dans les analyses d'IRMf, difficulté à trouver des tests en IRMf spécifiques et exclusifs de la région à étudier ...

II.3.1.2 Précision de la tractographie

Au milieu de ce contexte scientifique, la collaboration entre les Services de Neurochirurgie et de Radiologie du CHU de Saint Etienne et le CHU de Clermont-Ferrand nous a permis d'effectuer des travaux précurseurs dans l'utilisation de ces techniques avec la publication de trois manuscrits :

- F. Vassal, F. Schneider & C. Nuti (2013) Intraoperative use of diffusion tensor imaging-based tractography for resection of gliomas located near the pyramidal tract: comparison with subcortical stimulation mapping and contribution to surgical outcomes, *British Journal of Neurosurgery*, 27:5, 668-675, DOI: 10.3109/02688697.2013.771730.
- Vassal, F., Schneider, F., Sontheimer, A. et al. Intraoperative visualisation of language fascicles by diffusion tensor imaging-based tractography in glioma surgery. *Acta Neurochir* 155, 437–448 (2013). <https://doi.org/10.1007/s00701-012-1580-1>.
- Combined DTI Tractography and Functional MRI Study of the Language Connectome in Healthy Volunteers: Extensive Mapping of White Matter Fascicles and Cortical Activations. François Vassal, Fabien Schneider, Claire Boutet, Betty Jean, Anna Sontheimer, Jean-Jacques Lemaire. *PlosOne*. Published: March 30, 2016. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0152614>.

Les deux premières études explorent l'utilisation de la tractographie pour améliorer les résultats chirurgicaux et préserver la fonction neurologique chez les patients atteints de gliome lorsqu'ils sont proches des faisceaux responsables de la fonction motrice ou du langage. Nous avons alors comparé la tractographie à la cartographie par SCD des régions sous-corticales pendant la chirurgie. Nous avons identifié une bonne corrélation entre les sites de stimulation sous-corticale et les faisceaux pyramidaux (Vassal, Schneider, & Nuti, 2013), ce qui suggérerait que la tractographie peut offrir une localisation anatomique pertinente des fibres motrices éloquentes (Figure 30). L'apport de la tractographie permet d'élargir significativement le taux d'exérèse complète des gliomes situés dans les zones motrices éloquentes, avec une morbidité qui devient plus acceptable.

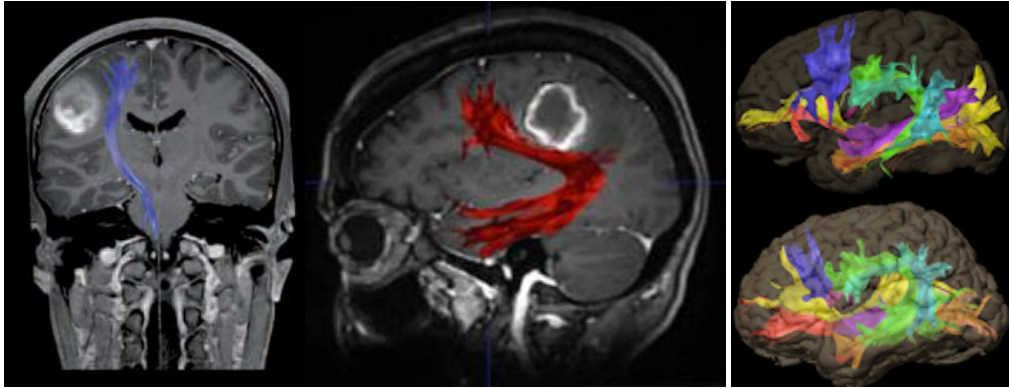


Figure 30 : Exemple de reconstruction 3D du faisceau pyramidal (à gauche, mis en évidence en bleu) chez un patient atteint d'un astrocytome de grade III de l'OMS situé dans le gyrus rolandique droit (tiré de Vassal, Schneider, & Nuti, 2013). Reconstruction sagittale du faisceau arqué (au centre) dans un cas de glioblastome pariétal gauche (tiré de Vassal, Schneider, Sontheimer, et al., 2013). Il apparaît déplacé en direction dorso-ventrale dans l'hémisphère gauche pathologique en raison de l'effet de masse de la tumeur. A droite, il est illustré la variabilité du connectome linguistique chez deux sujets sains (tiré de (Vassal et al., 2016)).

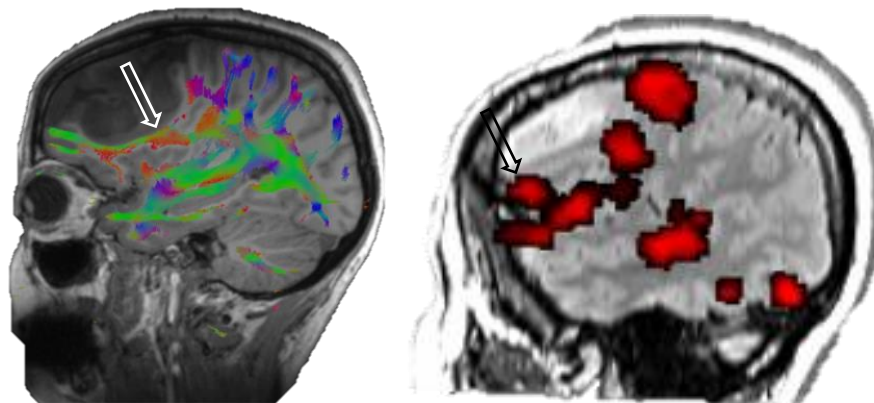


Figure 31 : Exemple de la combinaison de la tractographie et l'IRMf dans la routine clinique. Patiente de 47 ans porteuse d'un volumineux gliome de bas grade frontal gauche. A gauche (coupe sagittale), la tractographie montre que la partie frontale du faisceau arqué gauche arrive au contact de la tumeur. On remarque qu'il est déplacé de manière caudale à cet endroit. A droite (coupe sagittale), l'IRMf indique que la région de Broca touche également la zone lésionnelle. Le risque lié à l'intervention est important. Le code couleur de la tractographie (à gauche) indique l'orientation des fibres (vert : antéro-postérieur, bleu : haut-bas et rouge gauche-droite). Le code couleur de l'IRMfa (à droite) indique la probabilité d'activation (plus clair = plus de chances de la région soit active).

La deuxième étude (Vassal, Schneider, Sontheimer, et al., 2013) se concentrait sur l'utilisation de la tractographie pour visualiser les faisceaux liés au langage pendant la chirurgie du gliome. Il est essentiel de préserver la fonction du langage car il s'agit d'un aspect crucial de la qualité de vie pour de nombreux patients. Nous avons alors montré que la tractographie peut identifier les principaux faisceaux linguistiques, tels que le faisceau arqué, le faisceau unciné, le faisceau fronto-occipital ou le faisceau longitudinal inférieur, malgré les modifications induites par les tumeurs (effet de masse et infiltration du tissu cérébral dans la zone de bordure des lésions). La visualisation directe des faisceaux linguistiques par tractographie s'est avérée importante pour la planification et la réalisation de la chirurgie, en montrant les relations spatiales entre la tumeur à réséquer et les faisceaux de substance blanche à préserver. Ces deux études ont montré le fort potentiel de la tractographie dans la chirurgie des gliomes. En fournissant une visualisation détaillée des faisceaux de fibres, elle guide l'approche chirurgicale et minimise les déficits neurologiques postopératoires. Dans la troisième étude (Vassal et al., 2016), nous avons combiné l'utilisation de la tractographie à celle de l'IRMf pour cartographier et quantifier huit faisceaux de substance blanche liés au langage chez 20 sujets masculins adultes sains (Figure 31). Cela nous a permis d'aboutir à une description détaillée du connectome linguistique chez l'homme. Nous avons observé une dominance hémisphérique gauche du volume du faisceau arqué,

reflétant la latéralisation des fonctions linguistiques. Ces travaux ont contribué à une application en routine clinique au CHU de Saint Etienne.

II.3.1.3 Equivalence de l'IRMf de repos et de l'IRMf d'activation

Nous avons vu que l'IRMf de repos comporte plusieurs avantages pratiques par rapport à l'IRMf d'activation. Néanmoins, bien qu'elle soit couramment utilisée pour des applications de recherche, sa validité pour des données individuelles n'est pas encore établie et sa capacité à s'intégrer dans un contexte clinique reste à démontrer. Je me suis tout d'abord intéressé à comparer la fréquence de détection du cortex moteur et à la superposition des cartes d'activité cérébrale entre rsfMRI et tbfMRI.

Deux manuscrits résultent de ces travaux :

- Presurgical assessment of the sensorimotor cortex using resting-state fMRI. F.C. Schneider, M. Pailler, I. Faillenot, F. Vassal, J. Guyotat, F.G. Barral, C. Boutet. *AJNR Am J Neuroradiol* 2016 Jan;37(1):101-7. doi: 10.3174/ajnr.A4472. PubMed PMID: 26381564. Cet article découle des travaux de thèse de Médecine de Marielle Pailler, que j'ai co-encadrée avec le Pre. C. Boutet.
- Equivalence of Lesion-to-Activity Distance in Language and Motor Functions Using Resting-State and Task-Based fMRI. Ce manuscrit en préparation résulte des travaux de thèse de Médecine de Mounir Chamack (que j'ai co-encadré avec le Pre. C. Boutet) ainsi que de plusieurs étudiants ayant effectué leur stage de Master 1. F.C. Schneider, Chamack M., Rodet L., F. Vassal, J. Guyotat, T. Piccard, C. Boutet.

Pour l'analyse des données d'IRMf de repos, nous avons choisi le logiciel Group ICA Of fMRI Toolbox (GIFT). GIFT est une application soutenue par le NIH (Drs. Vince Calhoun et Tulay Adali). Il s'agit d'une boîte à outils MATLAB pour l'analyse en composantes indépendantes (ICA) des données d'IRM fonctionnelle. L'analyse en ICA présente l'avantage d'être plus flexible qu'une analyse en composantes principales (PCA), notamment parce que les composantes calculées n'ont pas à être orthogonales. Ce point nous a semblé particulièrement important dans le cadre de l'exploration des tumeurs cérébrales. En effet, une alternative classique à l'analyse en ICA est une analyse par dépôt de graine (seed) où l'on recherche des corrélations entre le signal d'une région que l'on définit et les autres voxels du cerveau. Dans ce cas, la définition de la région source se fait à partir de repères anatomiques ou le plus souvent à partir d'atlas numériques. Bien que cette approche puisse s'avérer très efficace pour l'étude du fonctionnement cérébral normal, cela est moins évident pour l'exploration des patients porteurs de tumeurs cérébrales, où l'anatomie normale peut être largement modifiée soit par un déplacement physique dû à la tumeur elle-même et à l'œdème péri-lésionnel, soit du fait de phénomènes plastiques reflétant l'adaptation de la fonction cérébrale à la lésion. L'utilisation de repères anatomiques ou d'atlas numériques devient plus difficile dans ce cadre et la précision des régions définies est discutable. Nous avons donc préféré utiliser un modèle plus flexible tel que l'ICA, qui présente un potentiel plus important pour s'adapter aux lésions cérébrales ainsi qu'à un fonctionnement remanié. Une contrepartie pratique à payer réside dans le nombre relativement important de composantes estimées. En effet, il faut rechercher parmi toutes ces composantes (qui se présentent sous la forme de cartes spatiales comme pour l'IRMf d'activation) celles qui représentent le mieux la fonction recherchée. Typiquement, entre 30 et 50 composantes sont estimées (pour chaque patient) et la plupart représentent du bruit. La recherche de la ou des composantes représentant le mieux la fonction recherchée s'avère fastidieuse pour un patient et encore plus laborieuse pour l'étude d'un groupe de patients. Pour accélérer ce processus de sélection, nous avons utilisé l'outil de classement par corrélation spatiale disponible dans GIFT et avons défini des gabarits anatomiques à l'aide de la boîte à outils SPM Anatomy Toolbox (développée par le Centre de recherche de Juliers en Allemagne). Nous avons ainsi défini deux gabarits : le premier représentatif de la fonction sensori-motrice et le second du langage. Le gabarit sensori-moteur comprenait les zones de Broadman 1, 2, 3a, 3b, 4a, 4b

et 6 de manière bilatérale. Pour le langage, nous avons utilisé un modèle bilatéral simple utilisant trois régions : Broca (aires de Brodmann 44 and 45), Wernicke (22, 41 and 42) et le gyrus angulaire (AG; aire de Brodmann 39). La procédure de classement de GIFT utilise un gabarit pour trier les composantes par ordre de ressemblance. Cette procédure doit bien sûr être lancée une première fois pour la motricité et une seconde fois pour le langage. Ensuite, un neuroradiologue entraîné vérifie visuellement les résultats et choisit généralement une composante parmi les trois premières sortantes de la procédure de tri.

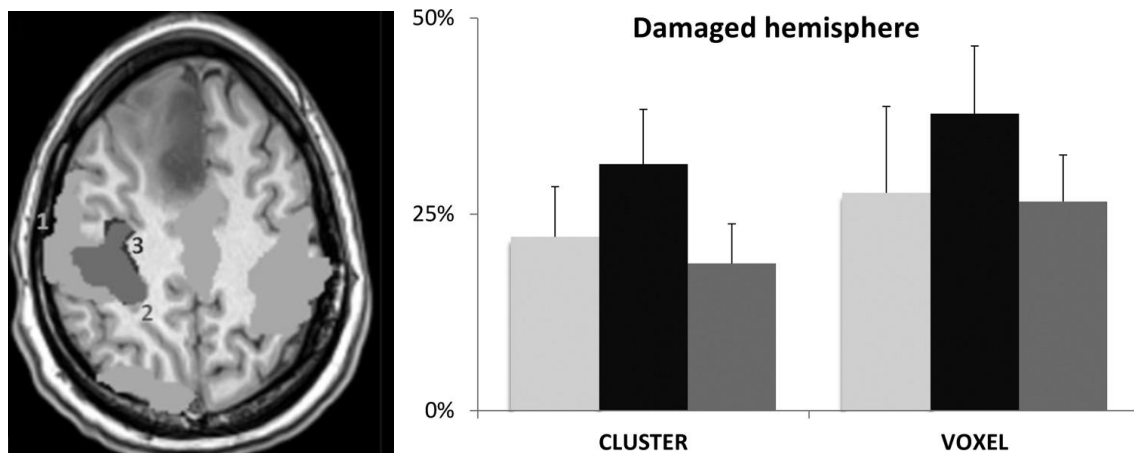


Figure 32 : Superposition entre l'IRMf d'activation (tb-IRMf) et l'IRMf de repos (rs-IRMf). A gauche, Un patient présentant un gliome bas grade du lobe frontal médian droit. L'estimation de l'activité des mouvements de la main droite obtenues par IRMf d'activation est affiché avec le label 3 ($P < 0,05$, correction FWE au niveau du voxel). La composante motrice de l'IRMf de repos est labellisée en 1 ($z \geq 2$). Le chevauchement entre les résultats de l'IRMf de repos et de l'IRMf donne un rapport de 92 % pour ce patient (label 3). A droite, les taux moyens de superposition (et l'erreur standard) sont affichés pour l'hémisphère lésé de 19 patients. Différentes parties du corps ont été sollicitées lors de l'IRMf d'activation, conduisant à 3 calculs de ratio : pied (gris clair), main (noir) et visage (gris foncé). Deux stratégies de seuillage différentes ont été testées pour l'analyse de l'IRMf d'activation : un test basé sur la taille du cluster (cluster) et un autre basé sur l'intensité du voxel (voxel).

Nous avons démontré dans le premier manuscrit (Schneider et al., 2015) que l'IRMf de repos est capable de cartographier de manière cohérente le cortex moteur avec une précision spatiale suffisante en clinique (c'est-à-dire, la discrimination des représentations du pied, de la main et du visage). La probabilité d'identifier différentes représentations corporelles en utilisant l'IRMf de repos est équivalente à celle de l'IRMf basée sur la tâche. Nos résultats sont en accord avec ceux de Liu et al. (H. Liu et al., 2009), qui ont étudié 6 patients présentant des tumeurs ou des foyers épileptiques près du cortex moteur avant chirurgie. L'évaluation visuelle de leurs résultats a conduit à un bon accord entre l'IRMf de repos et l'IRMf basée sur la tâche, qui comprenait des mouvements de la main et de la langue. Nous avons également mesuré la superposition entre l'IRMf en repos et l'IRMf d'activation. La valeur moyenne était d'environ 30 %, ce qui est en accord avec les résultats de Tie et al. (Tie et al., 2013), qui ont évalué les ratios simultanés chez des individus sains.

Parmi les différentes méthodes d'analyse de l'IRMf d'activation, nous avons utilisé SPM dans ces travaux et d'autres logiciels auraient pu donner des résultats différents. En particulier, aucun consensus n'a émergé quant à la meilleure approche pour la correction pour tests multiples lors de l'analyse individuelle de patients. Nous avons examiné deux méthodes de correction : la première basée sur l'étendue de l'activation (cluster) et la seconde sur l'intensité du voxel (FWE). Bien que les deux méthodes aient montré une sensibilité similaire, la correction au niveau du voxel a montré une meilleure superposition entre les cartes spatiales de l'IRMf d'activation et de l'IRMf de repos. Par ailleurs, ni les composantes indépendantes de l'IRMf de repos ni les cartes d'activation de l'IRMf d'activation n'ont montré exclusivement le cortex moteur. Pour atténuer cet effet, nous avons segmenté les cartes spatiales résultant de ces analyses, mais cela a souvent conduit à des régions plus

grandes que le cortex moteur primaire, en particulier avec la correction cluster, qui révèle plus facilement de larges régions d'activité (Figure 32). Dans cette étude, notre objectif était de comparer la détection de différentes régions cérébrales ainsi que la superposition des résultats entre l'IRMf de repos et l'IRMf d'activation (ou la SCD, mentionnée précédemment). Cette approche nous a permis d'évaluer la précision spatiale de l'IRMf de repos.

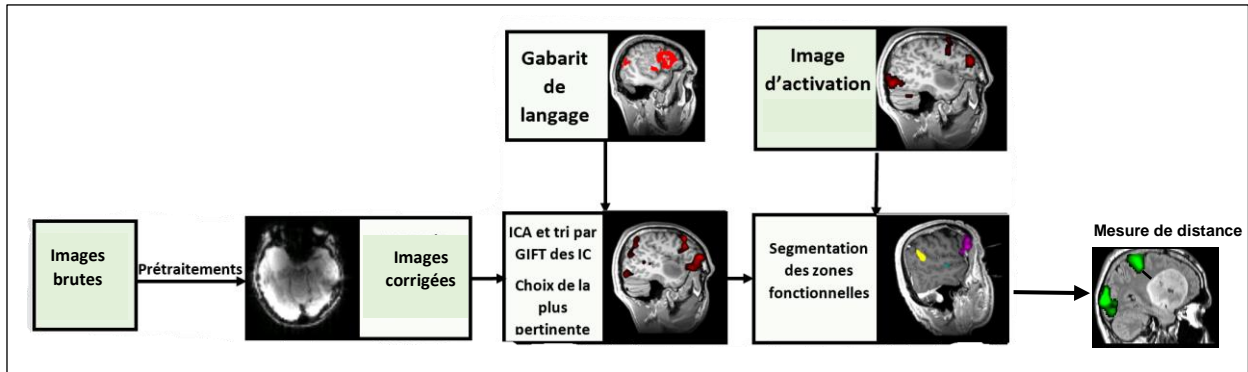


Figure 33 : Chaîne de traitements d'images utilisée pour le traitement des images d'IRMf de repos dans le cadre du bilan pré-chirurgical des patients porteurs d'une tumeur cérébrale. Les images sont d'abord corrigées pour les différences temporelles d'acquisition entre les coupes et les mouvements (prétraitements). Ensuite, une analyse en composantes indépendantes (ICA) est effectuée à l'aide du logiciel GIFT. Le choix de la meilleure composante est semi-automatique et utilise un gabarit anatomique. Cet exemple illustre la recherche des meilleures composantes pour le langage, mais le principe est le même pour la motricité. Enfin, les mesures de distance sont effectuées entre les régions activées et la tumeur (qui a été délimitée manuellement).

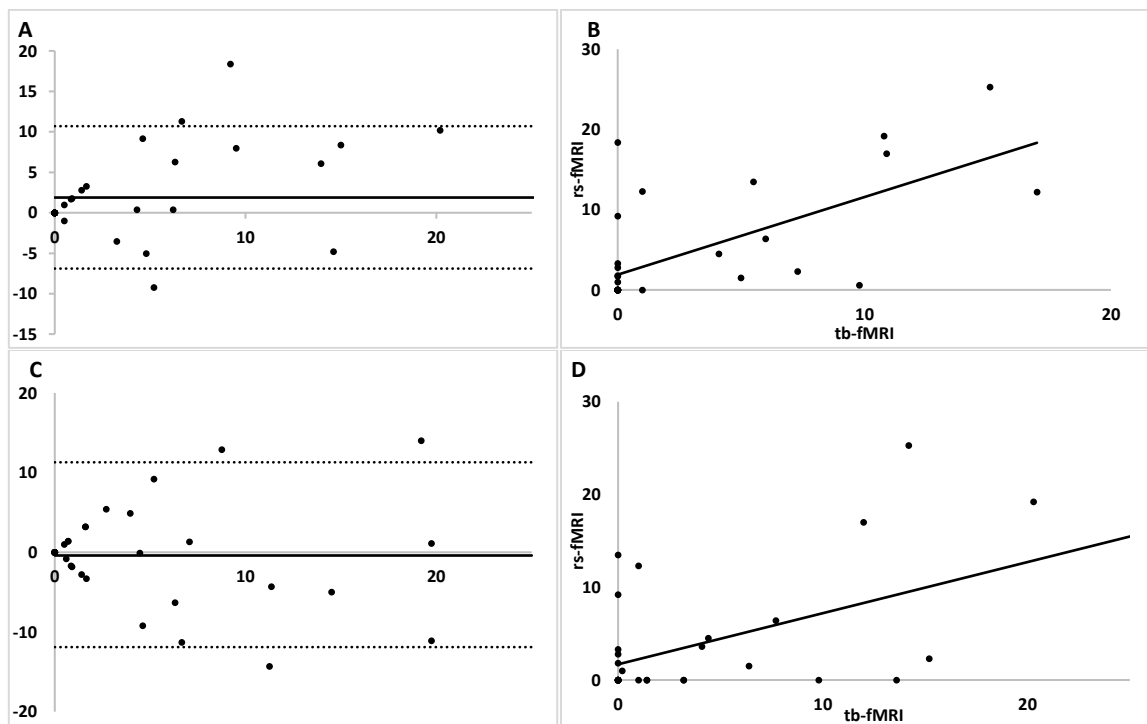


Figure 34 : Équivalence entre l'IRMf d'activation (IRMfa) et l'IRMf de repos (IRMfr) pour l'exploration de la motricité chez 33 patients. Les graphiques de Bland-Altman (A et C) illustrent la différence dans la mesure de distance entre la lésion et l'activité entre les deux techniques (en fonction de la moyenne) et démontrent une bonne équivalence. Le biais moyen était de 1.8 mm (± 1.7 mm) avec une correction pour tests multiples de type cluster pour l'IRMfa (A) et de 0.2 mm (± 2.0 mm) pour la correction au niveau du voxel (C). Les mesures de distance étaient corrélées entre les deux techniques (B et D avec respectivement des corrections de type cluster, $R = 0.66$, et voxel $R = 0.62$, $P < 0.01$).



Figure 35 : Histogrammes représentant la fréquence de détection de la région de Broca pour l'IRMf de repos (IRMfr) et l'IRMf d'activation (IRMfa) avec une correction pour tests multiples au niveau du cluster ou du voxel (FWE). L'échantillon comprenait 40 patients.

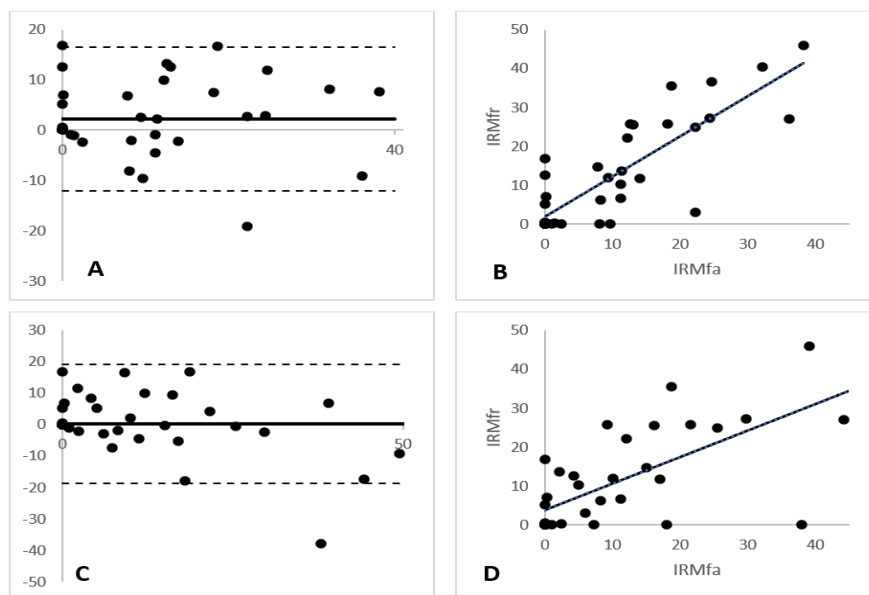


Figure 36 : Équivalence entre l'IRMf d'activation (IRMfa) et l'IRMf de repos (IRMfr) dans l'exploration du langage. Les graphiques de Bland-Altman (A et C) illustrent la différence dans la mesure de distance entre la lésion et l'activité entre les deux techniques (en fonction de la moyenne) et démontrent une bonne équivalence. Le biais moyen était de 2 mm (± 7 mm) avec une correction pour tests multiples de type cluster pour l'IRMfa (A) et de 0.2 mm (± 10 mm) pour la correction au niveau du voxel (C). Les mesures de distance étaient corrélées entre les deux techniques (B et D avec respectivement des corrections de type cluster, $R = 0.84$, et voxel $R = 0.72$, $P < 0.01$).

Par la suite, nous avons envisagé une autre stratégie pour valider l'IRMf de repos, consistant à comparer le paramètre utilisé dans des conditions cliniques. Dans le même temps, plusieurs études ont également démontré le potentiel des examens d'IRMf au repos dans le bilan préopératoire des tumeurs cérébrales mais à notre connaissance, l'équivalence entre l'IRMf de repos et l'IRMf d'activation n'a jamais été établie. Dans notre cas, la distance entre l'activité cérébrale et la lésion constitue le paramètre d'intérêt. En effet, on se base sur ce paramètre pour donner une prédiction du résultat post-opératoire pour le patient et il peut donc être considéré comme une estimation du risque de perte de fonction post-opératoire. Les travaux de thèse de Mounir Chamack ont abordé cette problématique dans le domaine de la motricité, tandis que le langage a été le sujet de stage pour plusieurs étudiants en Master 1. La chaîne de traitement des images est illustrée sur la Figure 33 et les résultats sont présentés sur les Figures 34 et 35-36 respectivement pour le langage et la motricité. Nous avons trouvé que les mesures d'IRMf de repos et d'activation sont corrélées et montrent une très bonne équivalence avec des marges qui sont de l'ordre de la dimension d'un voxel (3.0 mm, Figures 34 et 36). Dans des travaux précédents, le risque de perte de fonction post-opératoire évalué avec

l'IRMf d'activation était significativement plus faible lorsque la distance entre le signal BOLD et la périphérie de la lésion était d'au moins 10 mm (Håberg et al., 2004; Krishnan et al., 2004). La taille d'un voxel constitue l'erreur la plus acceptable que l'IRMf peut fournir dans l'estimation de cette limite de 10 mm.

L'obstacle principal que nous attendions provient de la nature physiologique du signal BOLD, basée sur la réponse hémodynamique, qui peut avoir tendance à surestimer la représentation corticale et ainsi minimiser la distance entre la lésion et l'activité. Pour limiter ce problème, nous avons testé deux stratégies de seuillage différentes et couramment utilisées (correction pour la multiplicité des tests de type voxel ou cluster). Nos résultats ne fournissent pas d'avantages clairs de l'une de ces corrections par rapport à l'autre, car les deux ont conduit à une équivalence avec les mesures d'IRMf de repos. Cette démonstration de l'équivalence de l'IRMf de repos avec l'IRMf d'activation constitue une avancée importante dans le domaine. En effet, en raison de son temps d'acquisition raccourci, l'IRMf de repos peut être facilement combinée à un examen morphologique standard par IRM et accélérer la prise en charge médicale et chirurgicale. De plus, l'IRMf de repos permet l'exploration de patients incapables de réaliser l'IRMf d'activation (patients déficients cognitivement ou fonctionnellement, patients anesthésiés, enfants, etc.).

II.3.1.4 Imagerie optique peropératoire

Il y a quelques années, notre collaboration avec le service de Neurochirurgie D (Dr. J. Guyotat) de l'Hôpital P. Weirtheimer à Bron s'est étendue au laboratoire CREATIS à Lyon (Pr. B. Montcel). L'objectif de cette collaboration étendue était de développer une technique d'imagerie per-opératoire complémentaire à l'examen d'IRM fonctionnelle réalisé avant la chirurgie, ainsi qu'à la stimulation électrique directe du cerveau. Cette technique avait pour but de guider la SCD, et ainsi améliorer et simplifier la procédure chirurgicale. L'imagerie optique intraopératoire est une méthode permettant de localiser les zones fonctionnelles du cortex cérébral humain pendant les procédures neurochirurgicales. Ce qui la distingue est son utilisation de la lumière visible (RGB), contrairement à la plupart des méthodes qui travaillent dans l'infrarouge. Cette nouvelle approche pourrait être plus facile d'utilisation car elle peut potentiellement être intégrée aux microscopes chirurgicaux, bien qu'elle nécessite encore une amélioration de sa robustesse pour être utilisée de manière courante en pratique chirurgicale. Dans le cadre de cette collaboration, nous avons proposé une méthodologie visant à évaluer et à optimiser l'identification intraopératoire des zones fonctionnelles du cerveau par imagerie RGB. Les travaux de thèse de Charly Carreda ainsi qu'une partie de son post-doctorat ont été consacrés à ce sujet. Pour ma part, j'ai contribué à ces travaux sans pour autant participer directement à l'encadrement de Charly Carreda. En 2023, le Service de Neurochirurgie du CHU de Saint Etienne (Pr. F. Vassal) a rejoint ce consortium. Trois articles ont été publiés sur cette thématique à ce jour :

1. Caredda C, Cohen JE, Mahieu-Williams L, Sablong R, Sdika M, Schneider FC, Picart T, Guyotat J, Montcel B. A priori free spectral unmixing with periodic absorbance changes: application for auto-calibrated intraoperative functional brain mapping. *Biomed Opt Express*. 2023 Dec 21;15(1):387-412. doi: 10.1364/BOE.491292. PMID: 38223192; PMCID: PMC10783910.
2. Caredda C, Van Reeth E, Mahieu-Williams L, Sablong R, Sdika M, Schneider FC, Picart T, Guyotat J, Montcel B. Intraoperative identification of functional brain areas with RGB imaging using statistical parametric mapping: Simulation and clinical studies. *Neuroimage*. 2023 Sep;278:120286. doi: 10.1016/j.neuroimage.2023.120286. Epub 2023 Jul 22. PMID: 37487945.
3. Caredda C, Mahieu-Williams L, Sablong R, Sdika M, Schneider FC, Guyotat J, Montcel B. Intraoperative Resting-State Functional Connectivity Based on RGB Imaging. *Diagnostics (Basel)*. 2021 Nov 9;11(11):2067. doi: 10.3390/diagnostics11112067. PMID: 34829414; PMCID: PMC8625493.

L'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (Ogawa et al., 1990) est l'examen de référence pour identifier les zones fonctionnelles du patient avant une éventuelle intervention chirurgicale. Cependant, lors de la chirurgie, après la craniotomie du patient, un déplacement du cerveau remet en

cause la pertinence de la neuronavigation pour localiser les zones fonctionnelles pendant la chirurgie (Gerard et al., 2020). De plus, l'IRMf ne permet pas de différencier les zones corticales essentielles (qui doivent être préservées chirurgicalement) des zones « modulatrices » qui peuvent être compensées fonctionnellement et réséquées sans induire de déficits permanents (Duffau et al., 2003; Lus et al., 2021). Pour éviter les erreurs de localisation, il a été imaginé d'effectuer l'IRM fonctionnelle en peropératoire (Gasser et al., 2005), mais cela complique fortement l'acte chirurgical et est au final peu utilisée. Pendant la neurochirurgie, la stimulation corticale directe est la référence, mais cette technique est limitée par sa faible résolution spatiale (≈ 5 mm (Pallud et al., 2017)) et présente un risque potentiel de déclencher des crises d'épilepsie. Cette technique permet une détection robuste et fiable de nombreuses zones fonctionnelles, mais peut être traumatisante pour le patient, en inhibant certaines fonctions cognitives comme la parole par exemple. La stimulation corticale est également compliquée à mettre en œuvre et nécessite une très forte expertise. L'imagerie optique est un complément parfait à la SCD car cette technique est sans contact, non invasive, non ionisante et a un faible impact traumatique pour le patient. En effet, avec l'imagerie optique, les paradigmes utilisés pour stimuler des fonctions cérébrales spécifiques sont similaires à ceux utilisés pour l'IRMf (Cannestra et al., 2004) et permet de quantifier les variations de concentration en oxy-hémoglobine ($\Delta CHbO_2$) et désoxyhémoglobine (ΔCHb) (Chance et al., 1993). L'imagerie optique a également le potentiel d'être utilisée en temps réel dans un environnement interventionnel avec une très haute résolution spatiale (50 - 100 μ m).

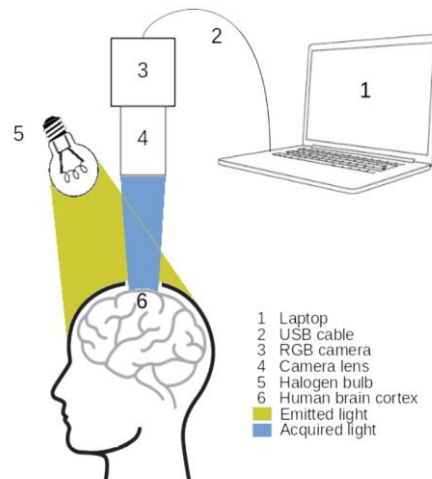


Figure 37 : Le dispositif expérimental de l'imagerie optique peropératoire.

Au sein du consortium de recherche, nous avons exploré l'imagerie optique peropératoire dans le cadre de tâches de langage et motrices (Figure 37). Rapidement, notre intérêt s'est porté sur l'état de repos, une approche inédite dans ce domaine (Caredda et al., 2021). En IRM, il a été démontré que l'état d'un patient anesthésié permet d'analyser la connectivité cérébrale, à l'instar du repos les yeux fermés ou ouverts avec fixation d'une croix (Bisdas et al., 2016). Nos travaux ont prouvé la faisabilité de l'imagerie optique peropératoire au repos pour caractériser les grands réseaux cérébraux en adaptant deux techniques d'analyse standard de l'IRMf au repos : la corrélation à partir de graines (seed-based) et l'analyse en composantes indépendantes (ICA) (Fox & Raichle, 2007). Les zones corticales identifiées par les cartographies optiques de l'état de repos concordent avec celles identifiées par la SCD et l'IRMf chez des patients éveillés ou sous anesthésie générale (Figure 38). Ces résultats ouvrent la voie à un guidage chirurgical plus précis par le neurochirurgien, avec le potentiel de réduire la durée des interventions et d'améliorer le confort du patient et du neurochirurgien.

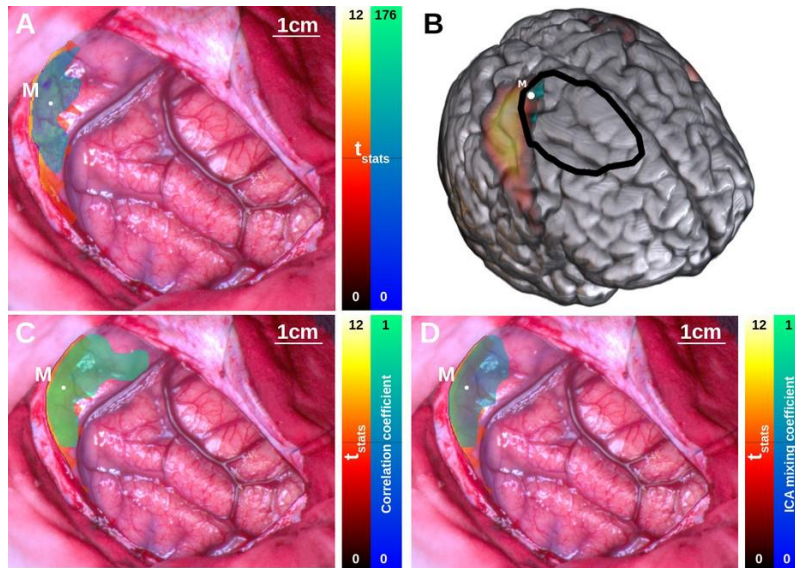


Figure 38 : Cartographies obtenues par imagerie optique peropératoire. A. Carte fonctionnelle intraopératoire obtenue par imagerie RGB. Cette carte représente l'activité cérébrale pendant une tâche motrice. Les zones actives sont représentées en violet. La lettre M indique la zone motrice. B. Carte préopératoire obtenue par IRMf. Les zones actives sont représentées en bleu. Le contour noir indique la zone lésionnelle visible sur la séquence FLAIR d'un patient porteur d'un gliome de bas grade. C et D : Cartes fonctionnelles obtenues par imagerie RGB au repos par corrélation avec une graine (C) et ICA (D).

Suite à ce travail, nous avons développé un modèle numérique 3D du cerveau basé sur des simulations de Monte Carlo. Le volume 3D est composé de deux compartiments de matière grise : l'un représentant une région activée et l'autre une zone non activée. Ces compartiments intègrent les fluctuations hémodynamiques et métaboliques temporelles liées à l'activité cérébrale, aux battements cardiaques, à la respiration et aux états de repos. Plusieurs configurations d'acquisition ont été modélisées pour évaluer leur impact sur la quantification hémodynamique. Pour effectuer ces comparaisons, nous avons adapté la modélisation SPM utilisée en IRMf à l'imagerie RGB. Ces techniques statistiques ont été appliquées aux données simulées avec le modèle numérique 3D et à des vidéos RGB acquises chez 12 patients. Les résultats des simulations et des expériences concordent et démontrent que l'identification peropératoire des zones cérébrales fonctionnelles est possible avec l'imagerie RGB en utilisant le contraste de l'hémoglobine. Nous avons également montré qu'un éclairage halogène pourrait être particulièrement adapté à cette application (Caredda et al., 2023).

Récemment, nous avons développé une nouvelle méthode d'auto-étalonnage pour les images optiques intraopératoires basée sur le démixage spectral. Cette technique, initialement conçue pour l'imagerie satellitaire, permet de déterminer la proportion (ou surface occupée) d'un matériau spécifique dans un pixel donné (Parente & Plaza, 2010). Elle a également trouvé des applications en biomédecine, notamment en imagerie optique in vivo (Rehman & Qureshi, 2021). Par exemple, Lu et al. (Lu et al., 2015) ont proposé une méthode de démixage spectral pour décomposer des images hyperspectrales d'un modèle animal de cancer cérébral et du cou en cartes de concentration en oxyhémoglobine et en désoxyhémoglobine. Notre méthode se distingue par son utilisation des variations temporelles périodiques des sources d'éclairage pour les estimer automatiquement et sans étalonnage de l'appareil. En effet, la respiration et le cycle cardiaque présentent une périodicité distincte de celle de l'activité neuronale, ce qui permet de les exploiter pour l'auto-étalonnage. Nous avons appliqué cette méthode à l'identification des zones d'activité cérébrale en neurochirurgie, en utilisant différents dispositifs d'enregistrement RGB (microscopes neurochirurgicaux, caméra industrielle et smartphone). Les résultats démontrent son efficacité avec divers capteurs, sous réserve de certaines conditions. Un rapport signal/bruit élevé et une centration des fréquences du signal d'entraînement sur l'événement périodique d'intérêt sont essentiels. Les cartographies fonctionnelles

obtenues avec notre méthode d'auto-étalonnage concordent avec celles fournies par la SCD (Caredda et al., 2024). Ce travail ouvre la voie à une utilisation généralisée de l'imagerie spectrale dans le domaine médical et pourrait également stimuler le développement de dispositifs d'imagerie à faible coût.

II.3.1.5 Bilan pré-chirurgical de l'épilepsie réfractaire

En collaboration avec le service de Neurologie du CHU de Saint-Étienne, nous avons commencé un projet de recherche visant à comparer les IRM fonctionnelles de repos et d'activation chez les patients atteints d'épilepsie cryptogénique résistante. Ces efforts ont été particulièrement mis en avant lors du stage de Master 2 de Maurane Bolleyn-Denis, que j'ai co-encadré avec le Dr. L. Mazzola. Actuellement, nous travaillons sur la rédaction d'un manuscrit pour documenter nos résultats : *Equivalence of tbfMRI and rsfMRI in Evaluating Language Lateralization in Drug-Resistant Temporal Lobe Epilepsy*. Bolleyn-Denis M., Mazzola L., Schneider F.C.

Dans le contexte de la chirurgie de l'épilepsie, le bilan préchirurgical vise à localiser la zone épileptogène (ZE), les zones cérébrales fonctionnelles adjacentes, et à évaluer le risque de séquelles post-opératoires. Ce bilan se déroule en deux phases. La première consiste à localiser la ZE. Si elle est clairement identifiée et qu'il n'y a pas de risque fonctionnel, la chirurgie est réalisée directement. Si la ZE n'est pas identifiée, est multifocale ou comporte un risque de séquelles importantes, la chirurgie est alors exclue. C'est là où se situe l'examen d'IRM fonctionnelle d'activation. Si des hypothèses sur la ZE ont été formulées mais qu'il subsiste une incertitude, un bilan de phase 2 peut être envisagé avec stéréo-électro-encéphalographie (SEEG).

Tout comme dans l'évaluation des tumeurs cérébrales, l'IRMf vise à évaluer le risque associé à l'intervention chirurgicale. Néanmoins, la question posée concerne ici la dominance hémisphérique associée au langage. Pour quantifier cette dominance, le nombre de voxel(s) actifs dans l'hémisphère droit est comparé à ceux de l'hémisphère gauche. Cela permet de calculer un indice de latéralité (IL) selon la formule suivante :

$$IL = \frac{(Gauche - Droite)}{(Gauche + Droite)}$$

avec IL : Index de latéralité, Gauche : nombre de voxels activés dans l'hémisphère gauche, Droite : nombre de voxels activés dans l'hémisphère droit.

Une valeur d'IL de 1 indique une dominance hémisphérique gauche pour le langage, tandis que -1 indique une dominance droite. Des valeurs autour de zéro indiquent une répartition bilatérale du langage entre les deux hémisphères. Les bornes les plus couramment utilisées sont $\{-1,0 \text{ à } -0,2[$, $[-0,2 \text{ à } 0,2[$ et $[0,2 \text{ à } 1,0[$ et parfois $\{-1 \text{ à } -0,1[$, $[-0,1 \text{ à } 0,1[$ et $[0,1 \text{ à } 1[$. Cependant, cette classification de la dominance du langage peut sembler arbitraire. En effet, il est peu probable que les bornes de chaque catégorie soient symétriques (par exemple, -0,2 pour une latéralisation droite contre +0,2 pour une latéralisation gauche). Dans cette optique, Mazoyer et ses collaborateurs (Mazoyer et al., 2014) ont mené une étude sur 297 volontaires sains afin de déterminer les bornes des IL en IRMf d'activation avec des tâches de génération de mots et de phrases. Leurs résultats montrent une répartition des intervalles de catégorie de $\{-1,00 \text{ à } -0,50[$, $[-0,50 \text{ à } +0,18[$ et $[0,18 \text{ à } 1,00[$ respectivement pour la dominance droite, une bilatéralité du langage et pour une dominance gauche (Figure 39).

Nous avons conduit une étude chez 34 patients atteints d'épilepsie temporale pharmaco-résistante pour tester si un examen d'IRMfr pourrait se substituer à l'examen d'IRMfa pour l'évaluation de la dominance hémisphérique pour le langage. Nous avons utilisé une chaîne de traitements d'images similaire à celle que nous avons utilisée pour les patients porteurs de tumeurs cérébrales (Figure 40) si ce n'est que la mesure d'intérêt est ici l'index de latéralité. Nos résultats (Figure 41) démontrent que l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle en état de repos constitue une alternative efficace

à l'IRM fonctionnelle d'activation pour déterminer la latéralisation du langage chez les patients atteints d'épilepsie temporale résistante aux médicaments. Cette approche offre une option viable aux patients incapables de participer aux tâches requises pour l'IRMfa, que ce soit en raison de difficultés à comprendre les instructions, d'une incapacité à répondre adéquatement ou de leur jeune âge. De plus, l'utilisation de l'IRMfr évite le besoin d'un examen supplémentaire, car elle peut être réalisée simultanément avec l'acquisition de l'IRM morphologique.

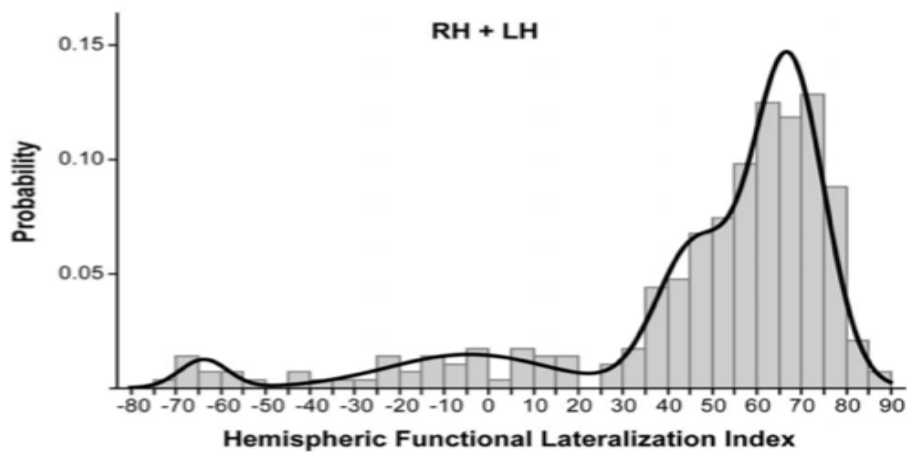


Figure 39 : Histogramme des indices de latéralisation hémisphérique pour le langage chez 297 volontaires (d'après (Mazoyer et al., 2014)). Les lignes pleines représentent les ajustements de cette distribution selon un modèle incluant 3 gaussiennes. Trois distributions distinctes sont observées, aboutissant à des intervalles de $[-1,00$ à $-0,50[$, $[-0,50$ à $+0,18[$ et $[0,18$ à $1,00[$ respectivement pour la dominance droite, la bilatéralité du langage et la dominance gauche.

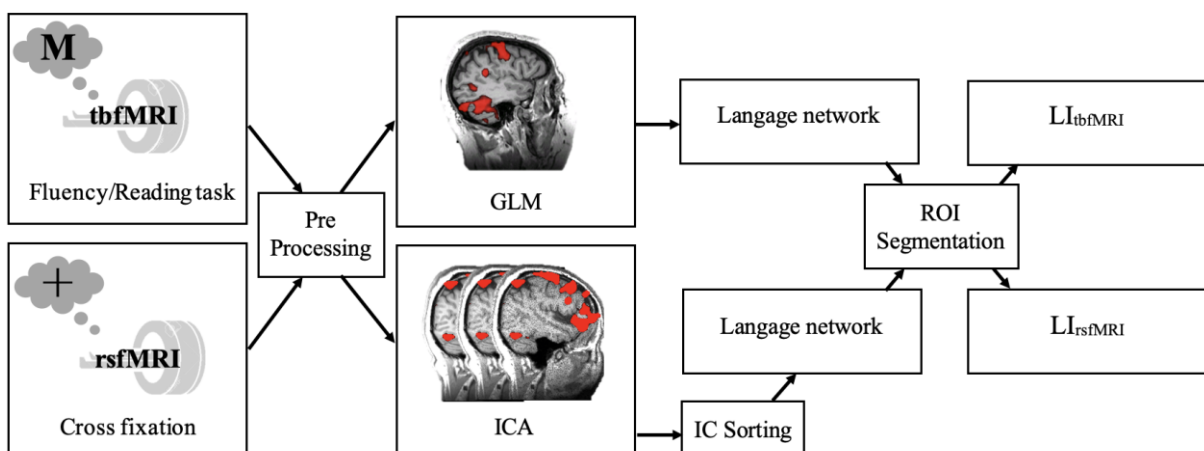


Figure 40 : Chaîne de traitements d'images utilisée pour le traitement des images d'IRMf de repos dans le cadre du bilan pré-chirurgical des patients atteints d'épilepsie temporale pharmaco-résistante. Les images sont d'abord corrigées pour les différences temporelles d'acquisition entre les coupes et les mouvements (prétraitements). Ensuite, une analyse en composantes indépendantes (ICA) est effectuée à l'aide du logiciel GIFT. Le choix de la meilleure composante est semi-automatique et utilise un gabarit anatomique. Enfin, les calculs d'index de latéralité du langage sont calculés pour chaque technique.

En examinant attentivement la Figure 41, il semble cependant que la mesure de l'indice de latéralisation (IL) par IRMf repos pourrait être optimisée. En effet, les normes établies par Mazoyer et al. (Mazoyer et al., 2014) sont basées sur des volontaires sains, ce qui pourrait ne pas convenir aux patients atteints d'épilepsie temporale pharmaco-résistante, étant donné les preuves croissantes d'une réorganisation linguistique interhémisphérique dans cette condition (Tzourio-Mazoyer et al., 2017). Il est donc probable que les seuils définissant l'IL pour ces patients diffèrent de ceux pour les volontaires indemnes. La Figure 41 suggère que des seuils légèrement différents pourraient conduire

à une meilleure classification. De plus, les seuils d'IL normaux sont basés sur l'IRM fonctionnelle d'activation, mais il est possible qu'il existe des seuils spécifiques à l'IRMf de repos. L'élaboration de nouveaux seuils spécifiques à l'IRMf et à l'épilepsie temporelle nécessitera vraisemblablement de nouvelles recherches afin d'optimiser l'évaluation du risque de séquelles post-chirurgicales chez ces patients.

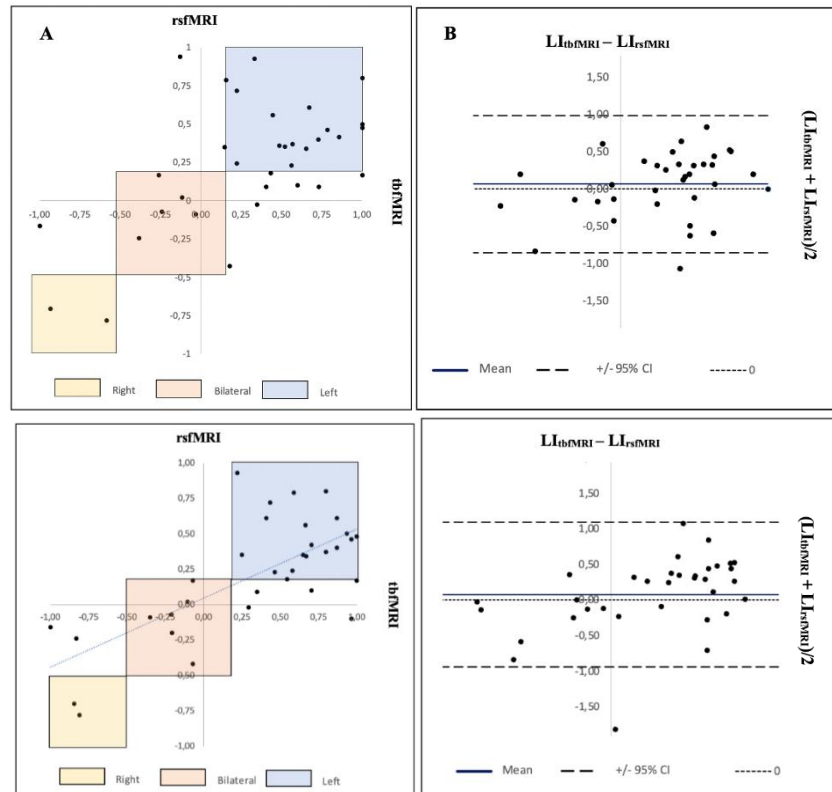


Figure 41 : Équivalence entre l'IRMf d'activation (tbfMRI) et l'IRMf de repos (rsfMRI) pour l'évaluation de la dominance hémisphérique pour le langage chez 34 patients atteints d'épilepsie temporelle. Les graphiques de Bland-Altman (A et C) illustrent les différences de mesure des IL entre les techniques en fonction de la moyenne et montrent une bonne équivalence entre les techniques. Les normes établies par Mazoyer et al. (Mazoyer et al., 2014) sont indiquées en couleur. Les deux techniques présentent une bonne corrélation (B et D). Deux types de correction de la multiplicité des tests ont été utilisés pour l'IRMf d'activation, soit au niveau du cluster (A et B), soit au niveau du voxel (C et D).

II.3.2 Cécité congénitale

Intégration cérébrales des informations sensorielles dans la cécité congénitale

Plusieurs mécanismes différents influencent le développement du cerveau des personnes aveugles congénitales. Les structures cérébrales dédiées à la vision sont fortement impactées (Kupers & Ptito, 2014). Parallèlement, l'utilisation intensive des autres sens (par exemple, le toucher et/ou l'audition) aide les personnes aveugles à développer un ensemble de compétences impressionnantes dans diverses tâches cognitives, probablement grâce au déclenchement de mécanismes de plasticité neuronale (Schinazi et al., 2016). Pendant des millénaires, on ne pensait pas que les enfants nés aveugles puissent apprendre et être éduqués. Ils étaient marginalisés. Ce n'est que très récemment qu'une stratégie spécifique d'apprentissage a pu être développée. Ce processus a commencé alors que l'éducation et l'écriture prenaient de l'importance pendant la période des Lumières, de nombreux exemples d'aveugles ayant réussi à s'instruire et à accomplir des exploits inspirants sont apparus. Parmi eux, on peut citer Nicholas Saunderson (1682-1739), érudit de l'Université de Cambridge, devenu tuteur en mathématiques et en physique, et ayant gagné l'estime de Newton lui-même, qui le considérait comme l'un de ses rares contemporains à avoir véritablement compris la valeur de son

travail. On peut également citer Mélanie de Salignac (1744-1766), musicienne ayant appris par elle-même à lire, écrire et correspondre avec ses amis en utilisant des lettres découpées et Maria Theresia von Paradis (1759-1824), chanteuse et pianiste talentueuse. Ces personnes sont devenues des sources d'inspiration pour Denis Diderot (1713-1784) lors de la rédaction de son essai de 1749, « Lettre sur les aveugles à l'usage de ceux qui voient », où il louait les capacités des personnes aveugles. Selon Diderot, l'éducation des aveugles à l'écriture et à la lecture était possible grâce au sens du toucher (Margo et al., 2013). Sa philosophie a jeté les bases des efforts d'éducation des aveugles dans les siècles suivants, faisant de lui l'un des premiers savants à se concentrer véritablement sur leurs capacités plutôt que sur leur handicap. On comprend maintenant parfaitement que les personnes aveugles peuvent être formées à remplacer la vision par leurs sens intacts, leur permettant de devenir des membres à part entière, productifs et autonomes de la société. En effet, les aveugles peuvent même développer des capacités sensorielles supranormales par le surentraînement d'autres modalités. Les capacités supranormales des personnes aveugles dans d'autres modalités sensorielles, telles que le toucher et l'audition, sont bien connues aujourd'hui (Ptito et al., 2021), mais elles ont été rapportées pour la première fois dès 1749 dans l'ouvrage de Diderot cité plus haut. En effet, Diderot a été parmi les premiers à mentionner l'utilisation de l'écholocation par les aveugles, ou, comme il le décrit, leur capacité à percevoir des objets et à en estimer la distance par des sensations ressenties sur la peau du visage. Diderot attribuait ce phénomène à la compression de l'air contre la peau à l'approche d'un objet. Selon lui, les nerfs faciaux et les organes sensoriels terminaux des aveugles étaient dotés d'une sensibilité accrue. Ainsi, pendant de nombreuses années, on a cru que les aveugles pouvaient ressentir les variations de pression atmosphérique avec leur front et leurs joues (Burklen, 1924), une capacité baptisée « perceptio facialis » ou « vision faciale » (Levy, 1872). Ce n'est qu'au milieu du 20^e siècle que l'on s'est aperçu que lorsque les oreilles des participants aveugles étaient bouchées, ils ne pouvaient plus utiliser la « vision faciale » (Supa et al., 1944). A partir de cette observation, on a finalement compris que les personnes aveugles utilisaient une forme d'écholocation (comme les chauves-souris et les dauphins) pour percevoir les sons réfléchis, les ombres sonores et les modifications du son (c'est-à-dire l'effet Doppler) d'une manière inaccessible aux voyants (Supa et al., 1944; Worchel et al., 1950). La capacité d'écholocation s'est avérée présente chez 85 % des personnes aveugles et corrélée à l'âge d'apparition de la cécité et à sa durée (Juurmaa, 1965). Les personnes aveugles congénitales (AC) se sont montrées plus efficaces dans l'utilisation de l'écholocation que les voyants devenus aveugles (Juurmaa, 1965; Supa et al., 1944). Cependant, on a rapidement établi que les voyants portant un bandeau sur les yeux pouvaient apprendre la technique de l'écholocation tout comme les personnes ayant perdu la vue plus tard dans leur vie (Worchel & Ammons, 1953).

Les conséquences perceptives et comportementales de la cécité font toujours l'objet de débats et de nombreuses questions subsistent quant à la réorganisation neuronale sous-jacente qui se produit dans le cerveau (Théoret et al., 2004). Par exemple, quel est le sort des régions du cerveau dont le rôle de traitement sensoriel est radicalement modifié dans des conditions de privation sensorielle ? Quels sont les mécanismes neurophysiologiques et les substrats neurologiques qui sous-tendent ces adaptations ? Quels sont les corrélats comportementaux et perceptifs de ce remodelage ? L'étude du comportement compensatoire des personnes atteintes de cécité périphérique (par exemple, due à une maladie oculaire) permet non seulement d'étudier ces changements fonctionnels et comportementaux compensatoires, mais aussi de mieux comprendre les déterminants qui définissent la façon dont le cerveau se réorganise après une privation sensorielle. De plus, tout espoir de développer des dispositifs de substitution sensorielle (tels que des stimulateurs prothétiques neuronaux) nécessitera une compréhension de ces changements neuroplastiques.

Ce fût la thématique de mon séjour postdoctoral à la Chaire en Sciences de la Vision de l'Université de Montréal dirigée par le Pr. Ptito en 2006. Nous avons maintenu depuis une collaboration constante pour comprendre les phénomènes neuroplastiques du traitement sensoriel dans la cécité congénitale. Le contexte scientifique de l'époque était au tout début du concept d'amodalité des cortex sensoriels dans la cécité congénitale. En effet, une large partie du cortex cérébral est dédiée à la vision. Chez le

macaque, environ 55 % de tout le cortex est sensible d'une manière ou d'une autre à l'information visuelle, et chez l'humain, ce chiffre est d'environ 35 %. Cet espace cortical n'est en aucun cas perdu chez les personnes aveugles de naissance et il peut être réquisitionné pour une variété de tâches cognitives et spatiales en utilisant les autres sens intacts. Le phénomène de recrutement des zones visuelles primaires par d'autres modalités sensorielles a fait l'objet d'observations et de théorisations (Kupers & Ptito, 2014). Ce processus, appelé amodalité (Heimler et al., 2015), permet le recrutement de zones cérébrales d'une manière spécifique à la tâche et indépendante des sens (Cohen et al., 1997). Un recrutement amodal spécifique de régions cérébrales a été observé dans de nombreuses tâches comme la détection de formes géométriques (Ptito et al., 2012), le mouvement (Matteau et al., 2010; Saenz et al., 2008), les formes numériques (Abboud et al., 2015), les formes du corps (Striem-Amit & Amedi, 2014), les couleurs (Steven et al., 2006), les formes de mots (Striem-Amit et al., 2012), les visages (Likova et al., 2019), l'écholocalisation (Norman & Thaler, 2019) et la navigation tactile (Kupers et al., 2010).

Le texte ci-dessous présente les travaux de thèse de Mathilde Beaulieu-Lefebvre et de Léa Gagnon, qui furent les premiers fruits de notre collaboration et pour lesquels j'ai participé à leur encadrement. En utilisant l'IRMf, nous avons étudié le système olfactif des personnes aveugles de naissance et la formation de cartes mnésiques spatiales lorsque l'écholocalisation n'est pas possible. Quatre articles ont émergé de cette thématique :

1. Gagnon L, Schneider FC, Siebner HR, Paulson OB, Kupers R, Ptito M. Activation of the hippocampal complex during tactile maze solving in congenitally blind subjects. *Neuropsychologia*. 2012 Jun;50(7):1663-71. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2012.03.022.
2. Gagnon L, Kupers R, Schneider FC, Ptito M. Tactile maze solving in congenitally blind individuals. *Neuroreport*. 2010 Oct 27;21(15):989-92. doi: 10.1097/WNR.0b013e32833eaaf9.
3. Kupers R, Beaulieu-Lefebvre M, Schneider FC, Kassuba T, Paulson OB, Siebner HR, Ptito M. Neural correlates of olfactory processing in congenital blindness. *Neuropsychologia*. 2011 Jun;49(7):2037-44. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2011.03.033. Epub 2011 Mar 30. PMID: 21458471.
4. Beaulieu-Lefebvre M, Schneider FC, Kupers R, Ptito M. Odor perception and odor awareness in congenital blindness. *Brain Res Bull*. 2011 Feb 28;84(3):206-9. doi: 10.1016/j.brainresbull.2010.12.014.

Le système olfactif dans la cécité congénitale

Malgré l'absence d'information visuelle, les personnes aveugles congénitales sont capables de se repérer dans leur environnement, d'évaluer les objets et leur importance, de cuisiner, de lire et de reconnaître leurs amis et parents. En bref, elles ont une bonne conscience de leur environnement immédiat. Des études sur les modalités auditive et tactile soutiennent cet avantage sensoriel attribué aux aveugles. Plusieurs études ont en effet montré des performances supérieures des aveugles dans la discrimination tactile et la localisation sonore (pour une revue voir (Kupers & Ptito, 2014). En revanche, nous en savons peu sur leur odorat. En effet, bien que les odeurs soient omniprésentes dans l'environnement, nous n'en avons pas toujours conscience. En l'absence de vision, cependant, les individus doivent se fier aux autres modalités sensorielles, y compris l'olfaction, pour évaluer leur environnement. Peu d'articles étaient publiés sur le sujet, avec des résultats plutôt contradictoires. L'une des raisons possibles de la divergence des résultats est que ces études n'avaient pas standardisé les procédures de test olfactif. En fait, un assortiment éclectique de procédures de test a été utilisé dans les différents travaux, allant de dilutions artisanales ou d'éléments odorants ménagers placés dans des bouteilles en plastique à des tests validés tels que le University of Pennsylvania Smell Test (Doty et al., 1984) et le Sniffin'Sticks test (Hummel et al., 1997). Au niveau cérébral, des modifications adaptatives neuroplastiques chez les personnes aveugles congénitales ont été bien documentées pour le traitement des informations tactiles et auditives. Le cortex visuel étant recruté dans une variété de tâches sensorielles et cognitives (Kupers et al., 2011). Ces réponses intermodales ont été attribuées à une réorganisation du cerveau, en particulier à une augmentation des projections cortico-corticales

(Ptito et al., 2008). Le cortex dit « visuel » des aveugles aurait acquis des fonctions multimodales. Aucune publication n'avait alors décrit la façon dont l'information olfactive est traitée à la suite d'une privation visuelle. Étant donné que le système olfactif est très plastique (Wilson et al., 2004), il est possible qu'il soit sensible aux changements intermodaux similaires à ceux observés pour les modalités tactile et auditive.

Nous avons utilisé les tests Sniffin'Sticks pour étudier l'olfaction chez les personnes aveugles de naissance. Nous avons également demandé aux participants de remplir l'échelle de conscience olfactive (OAS) pour évaluer leur perception des odeurs (Smeets et al., 2008). Nos résultats ont montré que les sujets aveugles avaient un seuil de détection des odeurs plus bas que les voyants (Beaulieu-Lefebvre et al., 2011). Cependant, aucune différence n'a été observée entre les groupes pour la discrimination et l'identification des odeurs. Fait intéressant, l'OAS a révélé que les participants aveugles obtenaient des scores plus élevés en matière de conscience olfactive. Les plus grandes différences entre les groupes ont été observées pour les items de l'OAS qui mesurent les réactions aux odeurs corporelles et aux parfums. Les sujets aveugles s'appuient davantage sur leur odorat que les voyants pour évaluer leur environnement et reconnaître les lieux et les personnes. Nous avons également étudié l'intégration cérébrale de l'information olfactive chez les participants aveugles. Pour cela, nous avons mesuré les variations du signal BOLD lors d'une tâche simple de détection d'odeurs (Kupers et al., 2011). Comparés aux voyants (avec les yeux bandés), les aveugles de naissance présentaient une activité plus forte dans les zones olfactives primaires (amygdale droite) et secondaires (cortex orbitofrontal droit et hippocampe bilatéral) ainsi que dans l'ensemble du cortex occipital. Le recrutement plus important du cortex occipital pendant la détection d'odeurs démontre un accès privilégié des stimuli olfactifs à cette zone lorsque la vision est absente depuis la naissance. Cette découverte enrichit nos connaissances sur la fonction supra-modale du cortex occipital privé de vision chez les aveugles congénitaux, en le reliant également au traitement des odeurs en plus du traitement tactile et auditif.

Formation de cartes spatiales mnésiques

Si la vision est indéniablement importante pour la navigation, elle n'est pas indispensable. En effet, les personnes aveugles surpassent les voyants aux yeux bandés dans de nombreuses tâches de navigation. La plupart des études ont porté sur les capacités de navigation des personnes aveugles à l'intérieur de bâtiments (Passini et al., 1990), de parcours d'obstacles (Strelow, 1985) et de labyrinthes à taille humaine (Chebat et al., 2011). Toutes ces études s'accordent pour dire que les aveugles congénitaux se repèrent mieux à l'intérieur de tels environnements complexes que les voyants avec les yeux bandés. On pense que cette performance supérieure est due à leur utilisation efficace des signaux proprioceptifs (provenant des muscles et des articulations) et des indices environnementaux tels que la température et l'écholocalisation. Nous avons émis l'hypothèse qu'en limitant ces indices, les aveugles perdraient leur avantage par rapport aux voyants dans des tâches de navigation spatiale. Ce fût le travail de thèse de Léa Gagnon qui a fabriqué des labyrinthes tactiles avec des briques de Lego ; où seule l'information tactile pouvait être utilisée pour la formation de carte mnésique spatiale. En effet, malgré l'absence de vision, les personnes aveugles de naissance peuvent construire et utiliser des cartes mentales pour se repérer dans l'espace. Cependant, on en sait peu sur les mécanismes cérébraux qui sous-tendent la navigation spatiale chez les aveugles dans des environnements dépourvus d'indices proprioceptifs et d'écholocalisation.

Nos résultats montrent que les voyants aux yeux bandés surpassent les participants aveugles dans les tâches d'apprentissage du parcours. Leurs performance finale est également supérieure (Gagnon et al., 2010). Cela suggère que, contrairement aux grands espaces intérieurs, les compétences de navigation dans les petits espaces bénéficient de l'expérience visuelle. Nous avons également mesuré le signal BOLD chez des participants aveugles de naissance et des voyants aux yeux bandés, pendant qu'ils exploraient un labyrinthe tactile « facile » où il n'y avait pas de différence d'apprentissage ni de performance. Chez les participants aveugles, la navigation tactile était associée à une augmentation

des réponses BOLD dans l'hippocampe droit et le parahippocampe, le cortex occipital et le gyrus fusiforme. Nous concluons que des processus de plasticité intermodale permettent le recrutement du complexe hippocampique et du cortex visuel chez les aveugles de naissance. En l'absence de vision, le cerveau s'adapte pour accomplir la tâche de navigation spatiale en activant des zones initialement dédiées à la vision.

II.3.3 Cognition et émotion dans la Schizophrénie

Dès ma nomination au CHU de Saint-Étienne en 2006, une collaboration s'est instaurée avec l'équipe du Pr. Pellet du Service de Psychiatrie autour de l'étude des troubles cérébraux des patients atteints de schizophrénie notamment dans le cadre des travaux de thèse de Psychologie d'Aurélié Royer pour laquelle j'ai contribué à l'encadrement. Cette collaboration perdure encore aujourd'hui avec le Pr. Fakra, toujours dans le cadre de cette thématique. Nous avons commencé par étudier la cognition et l'émotion de manière séparée. Nous utilisons maintenant une tâche d'interférence émotion/cognition dans cette maladie (cf. partie III.3).

Troubles de l'inhibition et de réallocation des ressources cognitives

Depuis longtemps un déficit d'inhibition cognitive est considéré comme un élément central de la schizophrénie (Mcghie & Chapman, 1961). Le cortex préfrontal (PF) est impliqué dans les mécanismes inhibiteurs et les patients schizophrènes présentent une activation altérée du PF lors de tâches inhibitrices. Les premières études de neuroimagerie avaient montré que les patients schizophrènes présentaient une activité réduite du CPF par rapport aux témoins sains lorsqu'ils effectuaient des tâches inhibitrices (Carter et al., 1998; Rubia et al., 2001). Cependant, d'autres études avaient observé plus d'activité dans le PF (Weiss et al., 2003). Certaines explications furent proposées pour justifier ces résultats divergents, y compris divers facteurs méthodologiques tels que les différences de performance entre les groupes (Callicott et al., 2003; Weiss et al., 2003). Pour ces auteurs, les patients qui arrive à un niveau de performance similaire à celui des sujets sains utilisent des ressources préfrontales plus importantes. La suractivité frontale peut potentiellement refléter des mécanismes compensatoires ou un effort accru (Mendrek et al., 2005). Nous faisons alors l'hypothèse que bien que cette explication puisse être exacte, il est probable que l'explication générale soit plus complexe et dépendante du contexte. En effet, ce schéma complexe d'hyperactivation et d'hypoactivation suggère qu'au lieu de se concentrer exclusivement sur la dysrégulation du PF, il fallait sans doute prendre en compte le réseau plus large soutenant une tâche donnée pour faire des inférences sur les mécanismes biologiques de la schizophrénie (Glahn et al., 2005). Pour tester notre hypothèse, nous avons choisi deux tâches nécessitant des fonctions inhibitrices distinctes ; la restriction (Hayling) et la suppression (N-back). En effet, on peut distinguer différents aspects du contrôle inhibiteur (Hasher et al., 1999), en particulier ceux qui empêchent l'accès à des informations non pertinentes pour l'objectif - qui restreignent l'accès à des réponses fortes mais contextuellement inappropriées - et ceux qui suppriment l'activation d'informations qui ne sont plus pertinentes. La tâche de Hayling (Burgess & Shallice, 1996) avait souvent été utilisée pour évaluer l'inhibition cognitive. Quelques études de neuroimagerie avaient exploré les zones cérébrales impliquées dans la tâche de Hayling chez des sujets normaux (Collette et al., 2001; Morris et al., 2016), mais aucune étude d'imagerie n'avait utilisé la tâche de Hayling chez des patients schizophrènes. La tâche N-back est un test standard de la fonction de mémoire de travail. Elle implique également des processus inhibiteurs car elle demande au sujet de supprimer activement des stimuli stockés précédemment dans la mémoire de travail et devenus non pertinents (May et al., 1999). Ce processus de mise à jour est un processus exécutif important lié à des fonctions exécutives plus complexes (Harvey et al., 2004) telles que l'inhibition. De nombreuses études de neuroimagerie avait alors utilisé la tâche N-back avec des patients schizophrènes. Cependant, leurs résultats sont contradictoires. Alors que certaines études avait observé une activité réduite dans le PF (« hypofrontalité ») (Barch et al., 2001, 2003; Callicott et al., 2003; Carter et al., 1998; Curtis et al., 1998), d'autres ont rapporté une activité du PF égale ou accrue par rapport à celle des témoins sains

(Callicott et al., 2000, 2003; Manoach, 2003; Manoach et al., 1999, 2000). Les résultats de notre étude en IRMf (Royer et al., 2009) ont révélé que dans les deux tâches expérimentales, les patients ont présenté des activations cérébrales plus intenses que les sujets sains dans les régions pariétales postérieures. Une interprétation possible de ce résultat réside dans un déficit d'attention, étayée par des études qui ont montré que le dysfonctionnement du lobe pariétal est associé à des troubles de l'attention chez les patients schizophrènes (par exemple, (Corbetta et al., 2000; Hopfinger et al., 2000)). Cette hyperactivation pariétale pourrait être liée aux aspects attentionnels des tâches – de manière non spécifique - tels que la préparation et le suivi des réponses adaptées, la sélection des informations pertinentes et le filtrage des distractions (Whalley et al., 2004). Ainsi, nous avons émis l'hypothèse que les sujets schizophrènes ont besoin de plus de ressources attentionnelles et que la suractivation pariétale pourrait refléter une adaptation plus générale à une perte de ressources cognitives. L'effet compensatoire de l'activité pariétale pourrait donc refléter l'utilisation de ressources cognitives générales plutôt que de ressources spécifiques à une tâche particulière. Il est à noter que des résultats similaires avaient été observés chez des patients atteints de démence légère probable maladie d'Alzheimer (Grady et al., 2003), suggérant que l'hyperactivation pariétale pourrait représenter un mécanisme compensatoire en réponse à une perte de ressources cognitives générales. En travaillant avec un échantillon élargi, nous avons pu aller un peu plus loin dans notre hypothèse de réallocation des ressources cognitives dans la schizophrénie (Schneider et al., 2010). En effet, à ce moment-là, l'étude du fonctionnement par défaut du cerveau (Default Mode Network ou DMN) commençait à se répandre (Raichle & Snyder, 2007) notamment dans la schizophrénie. L'activité du DMN peut se représenter comme ce que fait notre cerveau quand on ne fait rien de particulier. Etonnement, lors de cette activité non spécifique, ce sont quasiment toujours les mêmes structures cérébrales qui sont impliquées. L'activité du DMN est liée à des processus tels que l'activité autoréférentielle et introspective (Fox et al., 2005; Fransson, 2006; Gusnard et al., 2001) ou à la pensée associative et aux prédictions (Bar et al., 2007). Elle est liée à des pensées indépendantes des stimuli (générés de manière endogène) (Mason et al., 2007), au discours intentionnel et aux émotions (Gusnard et al., 2001; Raichle et al., 2001). Cette activité du DMN diminue lorsque nous devons faire une action particulière. Dans les expériences d'IRMf, on parle de « déactivation ». Pendant longtemps ces baisses d'activité lors de la réalisation d'une tâche à but dirigé ont été un problème et laissées sous silence le temps d'avoir une hypothèse concernant leur cause. L'hypothèse du DMN était controversée au moment de nos expériences (Morcom & Fletcher, 2007; Raichle & Snyder, 2007) alors qu'elle semble maintenant bien établie. Les déactivations seraient le reflet de la réallocation de ressources cognitives du DMN au réseau cérébral nécessaire pour l'accomplissement d'une action. Nous faisons l'hypothèse que la connectivité entre certains nœuds du DMN est altérée dans la schizophrénie et que la modulation de l'activité lors du passage d'un état de tâche au DMN pourrait être perturbée. Cette modulation pourrait dépendre des zones cérébrales activées par la tâche elle-même. Nous avons testé cette hypothèse en IRMf avec les tâches du Hayling et du N-Back. Comme attention, les témoins ont montré des déactivations similaires pendant les deux tâches dans les régions cérébrales du réseau par défaut (DMN) et donc non-spécifiques à la tâche effectuée. Il était plus difficile de détecter des déactivations chez les patients schizophrènes et aucune désactivation indépendante de la tâche n'a pu être observée. Nos résultats suggèrent, pour la première fois, une altération de la réallocation des ressources chez les patients schizophrènes. De nos jours, l'importance du réseau de salience - ancré dans l'insula – est mis en avant dans la réallocation des ressources cognitives du DMN (Harikumar et al., 2023; Menon et al., 2023).

Interaction entre émotion et cognition

Les troubles émotionnels sont des caractéristiques centrales de la schizophrénie et ont des conséquences importantes sur l'évolution clinique et le fonctionnement des patients (Kee et al., 2003; Yung & McGorry, 1996). La recherche sur les personnes en bonne santé suggère que le traitement des émotions se fait par l'interaction réciproque d'un système ventral et d'un système dorsal, qui définissent le circuit cortico- limbique. Schématiquement, le système ventral est centré sur les régions limbiques, en particulier l'amygdale, et joue un rôle dans l'évaluation ascendante (bottom-up) des

informations émotionnelles et la production ultérieure de l'état affectif. Le système dorsal, qui comprend les régions dorsales du cortex préfrontal (PFC) et le cortex cingulaire antérieur (ACC), permet la régulation descendante (top-down) des réponses émotionnelles (Phillips et al., 2003, 2008). Les études d'imagerie cérébrale portant sur le traitement des émotions dans la schizophrénie se sont largement concentrées sur l'amygdale, en raison de son rôle central dans le traitement affectif. Cependant, les résultats de la littérature présentent une large disparité. De nombreuses études montrent un recrutement insuffisant de l'amygdale chez les patients schizophrènes, tandis que d'autres démontrent un fonctionnement intact ou même un recrutement excessif de l'amygdale. Des méta-analyses récentes rapportent un degré modeste de sous-recrutement de l'amygdale chez les patients schizophrènes par rapport aux témoins sains (Anticevic et al., 2012; Taylor et al., 2012). Sont présentés ici les résultats d'un travail collaboratif avec l'équipe du Pr. Fakra (Service de Psychiatrie du CH de Saint Etienne) qui avait développé une tâche émotionnelle (VAAT) conçue pour dissocier les différentes composantes du circuit cortico-limbique (Comte et al., 2016), à savoir le circuit dorsal cognitif (cortex cingulaire antérieur dorsal - PFC dorsolatéral) et le circuit ventral automatique (cortex cingulaire antérieur ventral - amygdale). Plus précisément, la tâche variait selon trois paramètres permettant d'indexer différemment les processus d'évaluation et de régulation des émotions : la valence émotionnelle (positive ou négative), la congruence émotionnelle (contenu émotionnel du stimulus identique ou opposé) et l'allocation de l'attention (charge attentionnelle faible ou élevée). Nous avons exploré les modifications de la connectivité fonctionnelle en IRMf en utilisant la tâche VAAT dans deux cohortes de patients schizophrènes. Dans la première étude (Comte et al., 2018), nous avons observé que chez les patients schizophrènes, les processus ascendants (bottom-up) étaient associés à une interaction réduite par rapport aux témoins sains entre l'amygdale et à la fois le cortex cingulaire antérieur (CCA) et le cortex préfrontal dorsolatéral (DLPFC). En revanche, les processus de contrôle descendant (top-down) conduisaient à une connectivité plus forte entre les circuits ventral affectif et dorsal cognitif, c'est-à-dire des interactions accrues entre le CCA ventral et le DLPFC ainsi qu'entre le CCA dorsal et ventral. Ces résultats offrent une vision globale du dysfonctionnement du circuit cortico-limbique dans la schizophrénie. Ils confirment les résultats précédents d'une propagation altérée de l'information entre l'amygdale et le cortex préfrontal et suggèrent une ségrégation fonctionnelle défectueuse dans la partie cognitive dorsale du circuit cortico-limbique. Dans la deuxième étude (Cancel et al., 2016), nous avons exploré le lien entre les traumatismes précoces et la connectivité fonctionnelle de l'amygdale en utilisant l'interaction psychophysique généralisée lors d'une tâche émotionnelle. En effet, le traumatisme infantile a un impact important sur les réponses émotionnelles dans la schizophrénie. Chez les patients schizophrènes, des niveaux plus élevés d'abus sexuel et de négligence physique pendant l'enfance étaient associés à une connectivité réduite entre l'amygdale et la zone du cingulum postérieur/precuneus. De plus, les patients présentaient un couplage plus faible entre l'amygdale et la zone du cingulum postérieur/precuneus par rapport aux témoins. Ces résultats suggèrent que les traumatismes précoces pourraient affecter la connectivité ultérieure dans des circuits spécifiques liés au stress, ayant un impact sur la conscience de soi et la cognition sociale chez les patients schizophrènes.

II.3.4 Autres affections

En 2001, en collaboration avec le Pr. Giroux (Service de Médecine Physique et de Réadaptation, CHU de Saint Etienne) et le Pr. Sirigu (Institut des Sciences Cognitives Marc Jeannerot, Bron), j'ai eu la chance de participer à une étude pionnière sur la plasticité cérébrale après une greffe bilatérale de mains. Ce fût ma première expérience de publication scientifique. À cette époque, nous disposions d'une IRM 1T Magnetom Impact Expert (Siemens), moins automatisée que les modèles actuels, mais qui nous a permis d'observer un phénomène fascinant. La privation sensorielle entraîne des modifications de l'organisation corticale, la réversibilité de cette réorganisation n'avait jamais été étudiée. Grâce à l'IRMf, nous avons analysé la dynamique de la réorganisation corticale chez un patient avant et après la greffe. Nos résultats ont révélé un retour remarquable de l'organisation corticale à

son état pré-amputation. La greffe a permis aux mains greffées d'être reconnues et le cortex sensorimoteur à nouveau activé normalement. Cela suggère que de nouveaux influx nerveux périphériques ont déclenché un remodelage global de la carte corticale du membre, inversant ainsi la réorganisation fonctionnelle induite par l'amputation. De plus, la trajectoire spatiale des activations dans le temps indique un réarrangement cortical ordonné, avec les représentations de la main et du bras tendant à retourner à leur emplacement cortical d'origine. Cette observation met en lumière la plasticité remarquable du cerveau, qui s'appuie sur une représentation somatotopique du corps préexistante à l'amputation (Giraux et al., 2001).

J'ai ensuite participé à plusieurs études collaboratives concernant des thématiques différentes. Quelques-unes sont décrites ici de manière non exhaustives. L'étude de l'intégration cérébrale des stimulations douloureuses est l'une de ces thématiques. Nous avons tout d'abord observé (Peyron et al., 2002) en utilisant plusieurs techniques (PET, IRMf, électrophysiologie), une activation bilatérale de l'insula et du SII (second cortex somatosensoriel) en réponse à la douleur. Les réponses électrophysiologiques indiquaient une contribution précoce de l'insula et de SII, suggérant leur implication dans le traitement initial de la douleur. L'imagerie cérébrale (PET, IRMf) montrait une activité plus importante du côté opposé à la stimulation douloureuse. Nous avons ensuite étudié les patients souffrant d'allodynie (Peyron et al., 2004), une douleur ressentie en réponse à des stimuli normalement non douloureux. L'IRMf montrait une activation du réseau somatosensoriel (cortex somatosensoriel primaire et secondaire, insula) du côté opposé au stimulus non douloureux. Ce même stimulus devenait douloureux sur le côté atteint d'allodynie et activait des zones similaires, mais avec une activation moindre du SII et de l'insula. Des zones du côté même de la stimulation (ipsilatérales) étaient également activées, notamment le cortex pariétal postérieur (SII), le cortex somatosensoriel primaire et l'insula. Ces deux études montraient l'activation de plusieurs zones cérébrales en réponse à la douleur, avec une implication particulière de l'insula et du SII. L'allodynie semble associée à une modification de l'activité cérébrale, notamment une activation accrue des zones du côté ipsilatéral à la stimulation. Ces résultats contribuèrent à une meilleure compréhension des mécanismes complexes de la douleur chronique et au développement du concept de « pain matrix » (Viellard et al., 2024).

Nous avons également mené un travail collaboratif avec l'Université de Copenhague concernant les douleurs post-chirurgicales. En effet, on suppose généralement qu'une sensibilité accrue à la douleur et une sensibilisation centrale se développent après une lésion tissulaire importante. Cependant, cette hypothèse n'avait pas été testée cliniquement à l'aide de techniques d'imagerie cérébrale. Nous avons mené une étude (Kupers et al., 2009) qui remet en question cette idée grâce à un modèle de douleur post-opératoire et utilisant l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle avant et après chirurgie. Nos résultats ne montraient pas d'augmentation globale de la sensibilité à la douleur après un traumatisme chirurgical majeur. Ces observations contrastaient avec les résultats d'études animales et d'études d'imagerie cérébrale utilisant des modèles de substitution de la douleur clinique, qui avaient montré une réponse centrale accrue dans la zone lésée. J'ai été particulièrement impliqué dans le design longitudinal de cette étude d'IRMf et dans le co-encadrement de Rune Christensen pendant son Master.

Pour conclure cette partie, deux études illustrent l'utilité de la mesure de l'activité cérébrale en neurosciences cliniques. La première concerne une maladie terrible, la Sclérose Latérale Amyotrophique. Dans une recherche collaborative entre les services de Neurologie et de Radiologie du CHU de Saint Etienne (Poujois et al., 2012), nous avons pu montrer en utilisant une tâche motrice simple en IRMf que des augmentations de signal BOLD se produisaient dans des régions prémotrices des patients SLA lorsque leur déficit moteur était encore modéré, reflétant sans doute un effort accru pour effectuer la tâche. De plus, ces modifications précoces dans la maladie étaient corrélées avec la latéralisation du déficit moteur ou la dominance manuelle et, plus important encore, avec le taux de progression de la maladie à 1 an, suggérant que les modulations de l'activité cérébrale dans la SLA pourraient avoir des implications fonctionnelles.

Dans la deuxième étude (Hoang et al., 2019), nous avons observé que des lésions du lobe postérieur gauche du cervelet étaient associées à des troubles de la mémoire de travail chez les enfants traités pour un médulloblastome cérébelleux. De plus, l'IRMf utilisant des tâches de mémoire de travail a montré une activation du lobe postérieur gauche du cervelet chez des enfants en bonne santé. Pris ensemble, ces résultats pourraient être utiles pour améliorer le traitement et la rééducation des enfants atteints de tumeurs du cervelet.

Chapitre III : Projets de recherche

En 2020, j'ai rejoint l'équipe TAPE EA7423 (Troubles du Comportement Alimentaire, Addictions et Poids Extrêmes) de l'Université Jean Monnet dirigée par le Pr. Galusca dans laquelle j'anime la thématique "aversion versus addiction". Mon intégration m'a permis de m'impliquer dans des recherches en cours, comme ceux décrits ci-dessus, et de débiter de nouveaux projets.

Mon activité de recherche pour les prochaines années s'articulera autour de trois axes principaux :

1. **Troubles du comportement alimentaire** : L'interaction cérébrale multisensorielle dans l'anorexie mentale constituera la majeure partie de mes recherches. J'explorerai les mécanismes cérébraux sous-jacents à cette maladie complexe, en mettant l'accent sur les interactions entre les systèmes sensoriels, cognitifs et émotionnels.
2. **Translational** : Je m'efforcerai de favoriser une plus large diffusion de l'IRM fonctionnelle dans la pratique clinique. Cet axe relie mon activité clinique à ma recherche.
3. **Collaboratif** : Je répondrai à la demande technologique d'autres services, en particulier dans le domaine de l'étude de la schizophrénie et de la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique. Ces collaborations interdisciplinaires permettront d'enrichir mutuellement nos recherches et d'apporter notre contribution à la compréhension de ces pathologies complexes.

III.1 Troubles du comportement alimentaire

Ma recherche au sein de l'équipe TAPE vise à explorer l'interaction multisensorielle et l'aversion lipidique dans le contexte de l'anorexie mentale. Mes travaux précédents en collaboration avec le Pr. Ptito de l'Université de Montréal sur la cécité congénitale m'ont permis de développer une approche interdisciplinaire qui enrichit considérablement mon activité actuelle. Le projet ANOVERSION, financé par l'appel d'offres local du CHU de Saint-Étienne et l'appel à projets de la fondation Castellotti, étudie les aspects comportementaux et la physiologie cérébrale liés à cette problématique. Dans un cadre collaboratif interdisciplinaire, nous développons un système de réalité virtuelle (RV) multisensoriel innovant, ANOVERSION VR, qui pourrait être utilisé à la fois pour le dépistage et le traitement de l'anorexie mentale. Ce projet a fait l'objet de demandes de financement auprès d'AXA Mécénat Santé et de l'INSERM Impact Santé (volet exploration). Par ailleurs, je suis impliqué dans d'autres études de l'équipe TAPE qui font appel à l'imagerie (ISRS-MPPF, EVASTRAM, CEVIALANO, ESTROPSY). Le lecteur trouvera une description synthétique de ces projets de recherche dans les pages suivantes.

III.1.1 Interaction multisensorielle des stimuli gras dans l'anorexie mentale

L'anorexie mentale est un trouble du comportement alimentaire qui touche principalement les femmes jeunes. Il est caractérisé par la dysmorphophobie, le désir de perdre du poids, la peur d'en reprendre et la restriction alimentaire (DSM-V). La prévalence de l'anorexie mentale est de 5 cas pour 100.000 habitants en France ; entre 1,4 à 3,5% des étudiantes et lycéennes seraient touchées. C'est une maladie mentale dramatique avec des conséquences majeures pour l'individu et un taux de mortalité élevé (environ 1% de décès prématurés par année de maladie). La vision moderne de la maladie décrit l'anorexie mentale comme une possible addiction à l'état de dénutrition liée aux perturbations neurobiologiques sous-jacentes (Galusca et al., 2020). Pour de nombreux patients, la prise en charge thérapeutique reste inefficace.

La régulation physiologique de l'appétit et son intégration cérébrale constituent aujourd'hui des enjeux majeurs de santé publique, suscitant un intérêt croissant de la recherche scientifique. Dans un fonctionnement normal, la composante hédonique de la prise alimentaire influence de manière

multisensorielle plusieurs circuits cérébraux (Figure 42). Les aliments perçus comme appétissants sont généralement riches en macronutriments gras et/ou sucrés. Dans un régime alimentaire équilibré, les lipides devraient représenter environ 30% de notre apport quotidien. Ils jouent un rôle particulier dans la régulation de la prise alimentaire, étant moins satiétogènes que les autres macronutriments. La restriction alimentaire dans l'anorexie mentale est généralisée, mais se caractérise par une restriction sélective des lipides, comme le confirment des études récentes (Drewnowski et al., 1988; Fernstrom et al., 1994). Elle s'accompagne d'une perte de poids, principalement due à une fonte de la masse grasse et impacte la régulation de l'axe gonadotrope (aménorrhée) (Estour et al., 2010). La part relative de protéine et de sucre semble toutefois préservée (Drewnowski et al., 1988; Fernstrom et al., 1994). L'origine de la restriction sélective des lipides dans l'anorexie mentale reste à élucider. Nous émettons l'hypothèse qu'elle pourrait résulter de dysfonctionnements dans les processus d'apprentissage alimentaire (Stevenson et al., 2020). Deux mécanismes principaux pourraient être impliqués : une perception aversive avant la prise alimentaire (les patients anorexiques pourraient développer une aversion anticipée vis-à-vis des aliments riches en lipides, les conduisant à les éviter) ou une perception aversive pendant la prise alimentaire (la consommation d'aliments gras pourrait déclencher des réponses désagréables (nausées, sensations de satiété précoce), renforçant l'aversion) (Rolls, 2015). La stimulation visuelle semble suffisante pour induire et maintenir l'aversion lipidique chez les patients anorexiques (Foerde et al., 2015). Les rôles des composantes olfactives et gustatives sont peu étudiés (Jiang et al., 2019; Radeloff et al., 2014) et font l'objet de résultats contradictoires (Islam et al., 2015; Kinnaird et al., 2018; Mai et al., 2020). Chez les sujets sains, l'interaction de plusieurs sens amplifie le plaisir alimentaire (Rolls, 2015). Dans l'anorexie mentale, l'impact de cette synergie sensorielle sur la perception des lipides demeure inconnu. L'exploration de cette interdépendance des sens pourrait ouvrir de nouvelles voies thérapeutiques, en particulier pour le déconditionnement de l'aversion lipidique. En effet, la réintroduction des lipides dans le traitement de l'anorexie mentale s'avère complexe, même chez les patients motivés par la reprise de poids et le rétablissement. De plus, même après un traitement considéré comme efficace, les habitudes alimentaires vis-à-vis des lipides restent généralement inchangées chez les patients ce qui constitue un défi thérapeutique majeur (Steinglass et al., 2023).

Interaction multi sensorielle des stimuli alimentaires

La prise alimentaire est un processus complexe influencé par une multitude de facteurs, notamment la faim, la satiété, le goût, l'odorat et la vision. Divers réseaux cérébraux travaillent en synergie pour intégrer ces signaux sensoriels et réguler le comportement alimentaire, garantissant ainsi une alimentation adéquate et un maintien de l'homéostasie énergétique. La figure 42 illustre l'organisation multi-sensorielle du cerveau (D. M. Lloyd et al., 2003; Stein et al., 2020). En effet, même les processus cérébraux qui semblent spécifiques à un sens unique sont très probablement influencés par l'activité d'autres modalités sensorielles (Keetels & Vroomen, 2012, 2004). Cette interaction se déroule généralement en dehors de la conscience individuelle. L'odorat est indissociable de l'acte de manger. Il intervient dès la phase d'anticipation, permettant de détecter les sources de nourriture dans l'environnement et stimulant l'appétit avant même l'ingestion. C'est pourquoi l'on s'attend généralement à ce que les aliments aient un goût concordant avec leur odeur. Cette association résulte d'un phénomène perceptif intermodal (Noble, 1996; Salles, 2006). Nous étudions une application de cet effet et la littérature y fait référence par l'amélioration du goût induite par les odeurs (Odour-Induced Taste Enhancement ou OITE) (Spence, 2022a). L'amélioration du goût sucré est le plus souvent utilisé dans les recherches sur l'OITE. Il constitue l'un des cinq goûts de base (avec l'acide, l'amer, le salé et l'umami) et nous savons depuis longtemps que diverses odeurs alimentaires - ou arômes - sont également décrites comme sentant le sucré (voir Spence et al. (Spence, 2022b) pour une revue). Lorsqu'ils sont ajoutés à des boissons, divers arômes volatils renforcent la perception du goût associé (par exemple, le goût sucré). Selon l'hypothèse dominante, les odeurs alimentaires acquièrent leurs qualités d'amélioration du goût à la suite d'une co-exposition à des aliments qui sont fortement associés à ce goût (associations). Ainsi la plupart des gens décrivent volontiers la vanille comme une odeur sucrée. Cet exemple est particulièrement intéressant car les gousses de vanille ont en fait un

goût très amer. Mais comme la vanille est souvent utilisée en pâtisserie, on associe naturellement une odeur de vanille à un goût sucré et nous anticipons qu'un aliment ayant une odeur vanillée ait un goût sucré. L'ajout d'un arôme volatile de vanille constitue un moyen efficace de renforcer le goût sucré. De manière intéressante, l'OITE peut se produire après une seule co-exposition lorsque les participants sont exposés à un nouvel odorant.

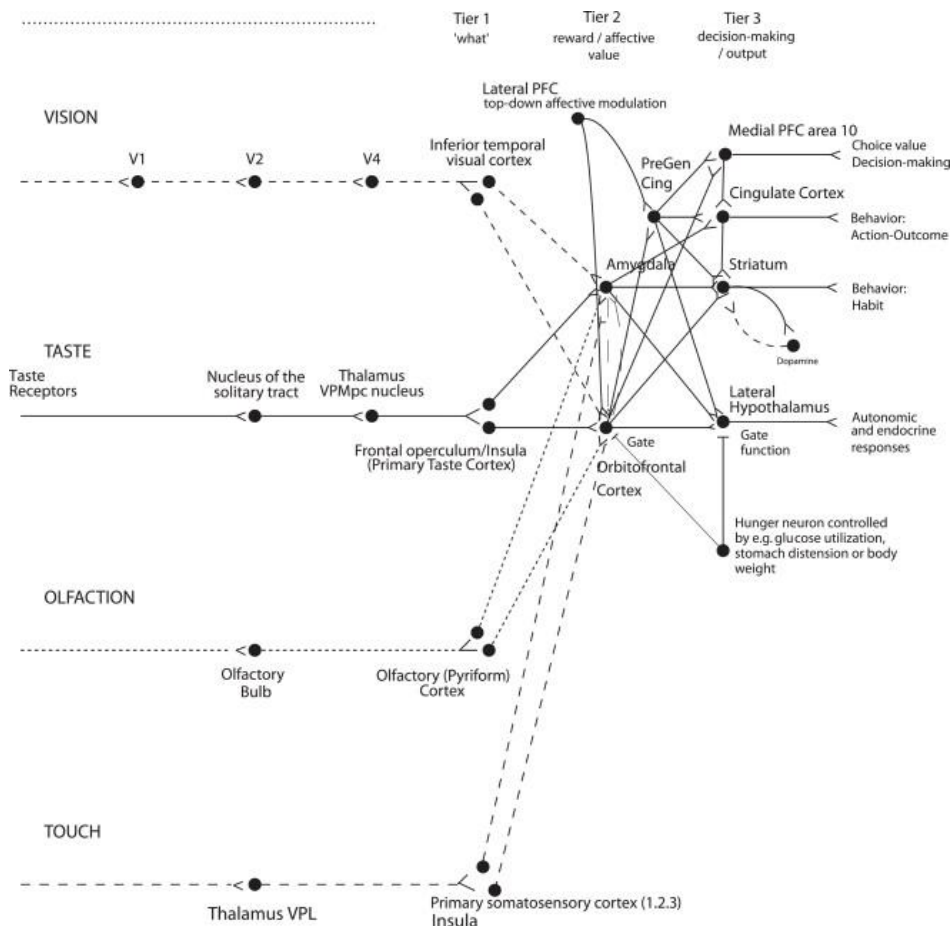


Figure 42 : Schéma montrant certaines des voies gustatives, olfactives, visuelles et somatosensorielles vers le cortex orbitofrontal, et certaines des sorties du cortex orbitofrontal, chez les primates (d'après (Rolls, 2015)). Le cortex gustatif secondaire et le cortex olfactif secondaire se trouvent dans le cortex orbitofrontal. Le terme "Gate" fait référence à la découverte que les entrées telles que le goût, l'odeur et la vue de la nourriture dans certaines régions du cerveau ne produisent des effets que lorsque la faim est présente (Rolls, 2014). Niveau 1 (Tier 1) : la colonne de régions cérébrales, y compris et en dessous du cortex visuel temporal inférieur, représente les régions cérébrales dans lesquelles le stimulus présent est rendu explicite dans la représentation neuronale, mais pas sa récompense ou sa valeur affective, qui sont représentées dans le niveau suivant de régions cérébrales (Tier 2), le cortex orbitofrontal et l'amygdale, ainsi que dans le cortex cingulaire antérieur. Dans les régions de niveau 3 (Tier 3), telles que l'aire 10 du cortex préfrontal médian, les choix ou les décisions concernant la valeur de la récompense sont pris (Deco et al., 2009; Rolls, 2014, 2019). Le contrôle descendant des systèmes de réponse affective par la cognition et l'attention sélective à partir du cortex préfrontal dorsolatéral est également indiqué. Zone 10 du PFC médian, zone 10 du cortex préfrontal médian ; VPMpc, noyau thalamique ventral-postéromédial, le noyau thalamique du goût ; V1, cortex visuel primaire ; V4, aire corticale visuelle V4 ; PreGen Cing, cortex cingulaire pré-génuel.

En outre, il n'est pas nécessaire que les stimuli olfactifs et gustatifs soient perçus consciemment lorsqu'ils sont associés pour influencer le goût perçu. La plupart des recherches se sont concentrées sur le renforcement olfactif des goûts sucrés. Cependant, certains travaux ont porté sur les qualités gustatives salées ou acides et, dans une moindre mesure, sur l'umami (Niimi et al., 2014) et les graisses (Syarifuddin et al., 2022). La majorité des preuves de l'existence de l'OITE ont été obtenues à partir

d'études psychologiques menées sur des participants adultes et neurologiquement normaux. Quelques travaux ont étudié le corrélat cérébral de l'OITE. Il a été démontré que les effets de l'attente d'un goût sucré modifient l'activité de l'aire gustative primaire du cerveau (Wilton et al., 2019). Seo et al. (Seo et al., 2013) ont démontré l'effet cérébral de l'augmentation du goût salé induit par une odeur en utilisant la neuro-imagerie fonctionnelle. La combinaison (congruente) salée de l'odeur et du goût a alors entraîné une augmentation significative de l'activité des zones cérébrales impliquées dans l'intégration des stimuli gustatifs et olfactifs (insula, opercule frontal, cortex cingulaire antérieur et cortex orbitofrontal) par rapport à une combinaison non-congruente (par ex, odeur sucrée et goût salé).

Réseaux neuronaux de l'alimentation

Plusieurs réseaux sont impliqués dans la prise alimentaire. Le système de récompense joue un rôle crucial dans la motivation et le plaisir associés à la nourriture. Il est composé de structures telles que le noyau accumbens, le striatum ventral, l'amygdale et le cortex orbitofrontal. Les stimuli alimentaires, en particulier ceux riches en calories et en sucre, activent ce système et contribuent à la recherche de nourriture et à la consommation. L'hypothalamus joue un rôle central dans l'homéostasie énergétique, en régulant la faim et la satiété. Il intègre des signaux provenant de divers organes pour ajuster la prise alimentaire en fonction des besoins énergétiques du corps. Le cortex préfrontal est impliqué dans la prise de décision, la planification et le contrôle du comportement. L'altération du système de récompense pourrait contribuer aux principaux symptômes de l'anorexie mentale (Kaye et al., 2009). Les stimuli alimentaires, qu'ils soient olfactifs, gustatifs ou visuels, déclenchent des réponses émotionnelles qui influencent la motivation et le désir de manger (Berridge, 2009; G. K. W. Frank et al., 2021). Le cortex orbitofrontal est une région clé du cerveau qui est impliquée dans la perception subjective de l'attractivité des aliments et les décisions alimentaires (Ballesta et al., 2020). C'est un point de convergence à la fois des associations multi-sensorielles et du réseau de récompense (Rolls, 2015). Des études ont montré que les patients souffrant d'anorexie mentale présentent des anomalies dans leurs processus de choix alimentaire, tendant à privilégier la valeur perçue pour la santé des aliments au détriment de leur goût (E. C. Lloyd et al., 2020). L'imagerie cérébrale suggère que ces choix alimentaires atypiques chez les patients anorexiques s'accompagnent d'une activité modifiée dans le cortex orbitofrontal (Xue et al., 2022).

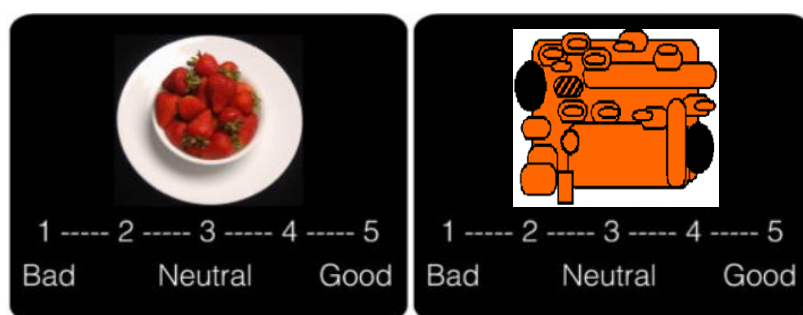
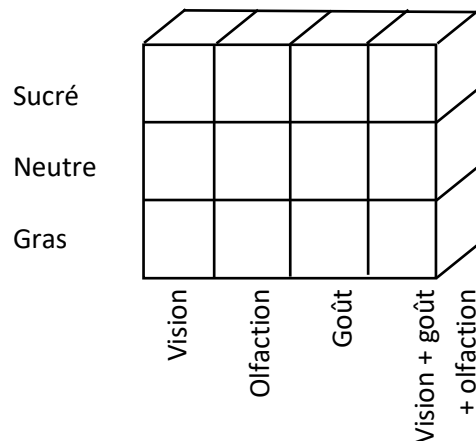


Figure 43 : Exemple de stimulus visuel utilisé dans la tâche de préférence alimentaire utilisée en IRMf (à gauche, d'après Foerde (Foerde et al., 2015)). Les volontaires voient une assiette contenant un aliment. Lors des stimulations olfactives et gustatives seules, un non-objet sera affiché de manière à contrebalancer la différence de luminosité. Un exemple de non objet est illustré à droite. Dans tous les cas, les sujets doivent noter sur une échelle à 5 points leur attirance (de mauvais à bon) en tenant compte de tous leurs sens. Deux composantes peuvent être testées suivant la question posée : la préférence alimentaire (mesure de l'envie de consommer l'aliment proposé ou liking) et la volonté de consommer (estimation la quantité que le participant souhaite ingérer ou wanting).

Mesure de l'activité cérébrale

Pour notre étude, l'activité cérébrale sera mesurée par IRM fonctionnelle d'activation cérébrale à l'aide d'une tâche inspirée des travaux de Foerde et col. (Foerde et al., 2015) et illustrée sur la Figure 43. Cette tâche nous permet d'évaluer les perceptions subjectives des participants face à des stimuli alimentaires en utilisant une échelle de Likert à 5 points (de "goût mauvais" à "délicieux"). En effet, nous employons actuellement cette tâche dans le cadre d'une étude portant sur les processus cérébraux impliqués dans le comportement alimentaire et financée par l'ANR (collaboration TAPE-ISCMJ, étude CEVIALANO). Elle sera adaptée à des stimulations multisensorielles impliquant la vision, l'olfaction et le goût ainsi qu'à l'environnement d'IRM. Nous avons imaginé un dessin factoriel à 2 facteurs 4x3 (sens x arôme) :



Quatre niveaux seront utilisés dans le facteur sens (vision, olfaction, goût et les trois ensemble) et 3 niveaux dans le facteur arôme (neutre, sucré et gras). L'objectif principal consiste à estimer le contraste « gras vs. neutre » lorsque les trois sens sont utilisés en comparant les patientes AN au groupe contrôle de poids normal (groupe NC) dans chaque voxel du volume cérébral (analyse en cerveau entier). Néanmoins, nos hypothèses reposent largement sur les résultats convergents de la littérature concernant l'implication du cortex orbitofrontal dans l'intégration multisensorielle des stimuli alimentaires ainsi que dans le réseau de récompense. Nous effectuerons donc également des analyses en région d'intérêt dans cette région (plus particulièrement la partie ventro-médiane du cortex orbitofrontal en comparaison à sa partie latérale). En effet, les analyses en région d'intérêt concernent un nombre de tests statistiques moindre ce qui permet de diminuer l'impact de la correction pour la multiplicité des tests sur le nombre de faux négatifs. Le contraste principal dans nos analyses peut se décrire de la manière suivante :

$$[VOT_{AN} \neq VOT_{NC}]_{FAT} \neq [VOT_{AN} \neq VOT_{NC}]_{NEUT}$$

avec T : goût (taste), V : vision, O : olfaction, AN : patients atteints d'anorexie mentale, NC : sujets contrôles et FAT/NEUT : arômes gras ou neutre.

Une première difficulté lors de l'étude de l'activité cérébrale des patients atteints d'anorexie mentale réside dans la différence de volume cérébral par rapport à celui de la population générale, qui constituera notre groupe de sujets témoins ; les indices de masse corporelle étant différents. En effet, le volume cérébral total est corrélé à la masse corporelle totale et peut constituer un biais lors de l'étude du fonctionnement cérébral. Afin de limiter ce biais, nous prévoyons deux groupes témoins. Le premier sera constitué de volontaires ayant un poids normal et le second de volontaires présentant une maigreur constitutionnelle. La maigreur constitutionnelle (MC) est une entité peu décrite dans la littérature, caractérisée par un poids aussi bas que celui observé dans l'anorexie mentale, mais sans trouble alimentaire ni signe de dénutrition (Estour et al., 2017). La MC n'est caractérisée ni par une aversion ni par une affinité pour les graisses et les personnes présentant une maigreur

constitutionnelle peuvent modifier à loisir leur consommation de graisses. À ce jour, l'intégration cérébrale des stimuli lipidiques est inconnue chez les individus présentant une maigreur constitutionnelle pour lesquels le comportement alimentaire est considéré comme non restrictif par rapport aux volontaires sains ou même aux patients obèses (Estour et al., 2017). Une cohorte d'individus en état de maigreur constitutionnelle est actuellement suivie au CHU de Saint-Étienne et sera utilisée comme base de recrutement pour notre étude.

Cette étude nous permettra également d'étudier plusieurs objectifs secondaires :

- Les variations de signal BOLD entre une stimulation d'un seul sens seront comparés à la stimulation des trois sens simultanément pour chacun des groupes et comparées entre les groupes pour les contrastes « gras vs. neutre » et « sucré vs. neutre » pour des analyses sur l'ensemble du cerveau mais également sur les régions ventro-médiane et latérale du cortex orbitofrontal.

- Nous étudieront également les variations d'activité cérébrale lors de la stimulation d'un seul sens vs. stimulation multisensorielle dans l'anorexie mentale en comparaison à des sujets contrôles de poids normal et des volontaires de poids comparable pour des stimuli rappelant des aliments gras ou sucrés (vs. neutre). A noter que ce contraste étudiant la synergie multisensorielle par rapport à un seul sens, la relation ci-dessous utilise plus d'évènements et ce test disposera donc une puissance statistique plus importante :

$$[[VOT > (V + O + T)]_{AN} \neq [VOT > (V + O + T)]_{NC}]_{FAT}$$

Il s'agit d'une étude de physiopathologie, monocentrique, prospective impliquant deux groupes de volontaires (AN et NC). Les trois groupes seront appariés en fonction de l'âge et du niveau d'étude. Deux visites sont prévues pour tous les volontaires. La première servira à la présentation de l'étude par exemple lors d'une consultation de suivi pour les patientes atteintes d'anorexie mentale. Pour les volontaires de poids normal, la présentation de l'étude se fera par téléphone et la remise de la notice par courrier électronique suite à un appel à volontariat diffusé sous forme d'affichettes ou par téléphone. Lors de la deuxième visite, s'effectueront les acquisitions d'IRM fonctionnelle et morphologique, le recueil des habitudes alimentaires, des données cliniques et démographiques, les tests des fonctions olfactives et gustatives. Avant chaque examen d'IRMf, les seuils gustatifs et olfactifs seront déterminés de manière à ajuster les concentrations des stimuli à chaque participant. L'examen d'IRMf se déroulera après le recueil des différents questionnaires. De manière à optimiser les réponses aux stimuli alimentaires, les examens d'IRMf se dérouleront l'après-midi, 3h au moins après le dernier repas et donc entre 17h-20h. Il est demandé aux volontaires (ainsi qu'aux expérimentateurs) de ne pas fumer, d'utiliser de chewing-gum ou de parfum (ou de crèmes parfumées, déodorants, etc.) le jour de l'examen.

Le protocole d'IRM inclura les séquences suivantes :

- 3 runs d'IRMf : 27 minutes
- Une cartographie de champ : 3 minutes
- FLAIR 3D rapide : 3 minutes
- 3D T1 : 5 minutes
- Imagerie de diffusion : 5 minutes

La durée totale des séquences sera de l'ordre de 45 minutes ce qui donne une durée d'examen de moins d'une heure. Au-delà d'une heure d'examen, l'inconfort augmente chez les volontaires ainsi que le risque de mouvements involontaires ce qui peut compromettre la qualité des images. La cartographie de champ magnétique permet de corriger certains artefacts souvent visibles sur les séquences d'IRMf. La séquence FLAIR et la séquence en imagerie de diffusion permettront de détecter une éventuelle pathologie cérébrale. La séquence 3DT1 permet la localisation des structures anatomiques et d'effectuer des analyses de morphométrie informatisée.

Le financement a été accepté en 2024 par l'appel d'offre recherche local au CHU de Saint Etienne et la fondation Sandrine Castellotti (étude ANOVERSION). Les inclusions vont commencer en 2025 et nous

prévoyons de recruter un étudiant en Master 2 à la fin des inclusions pour effectuer la première partie des analyses des données ; notamment celle concernant l'IRMf.

III.1.2 Exploration de la lipidophobie en réalité virtuelle multisensorielle

Plusieurs revues de la littérature ont souligné l'efficacité et l'acceptabilité de la réalité virtuelle (RV) comme outil thérapeutique potentiel pour traiter les troubles des conduites alimentaires. L'exposition en RV peut réduire l'anxiété et l'insatisfaction corporelle en perturbant la reconsolidation des souvenirs négatifs liés aux situations alimentaires (Butler & Heimberg, 2020; Cesa et al., 2013; Clus et al., 2018). La plupart des études se sont concentrées sur l'exploration de la dysmorphie, la perturbation de l'image du corps, dans l'anorexie mentale et sur la thérapie d'exposition corporelle en RV (Behrens et al., 2023; Ciężyńska & Maciaszek, 2022). Elles ont montré qu'en complément de la thérapie cognitivo-comportementale, l'utilisation de techniques de RV diminuait les réponses émotionnelles négatives des patients face à leur morphologie corporelle. Peu d'études se sont penchées sur les réponses émotionnelles aux stimuli alimentaires virtuels, étudiant en particulier la boulimie nerveuse et les compulsions alimentaires. Notre projet s'appuie sur l'utilisation de la réalité virtuelle pour l'exposition multisensorielle des patients. Nous proposons une chaîne numérique et un dispositif matériel permettant de transposer une tâche de préférence alimentaire 2D que nous utilisons actuellement en une exposition immersive de RV. La RV permet des situations plus écologiques et d'explorer de nouvelles variables plus proches de la réalité telles que le fait de pouvoir attraper un aliment virtuel et la distance à laquelle on l'approche de son visage. Pour augmenter la sensorialité de l'exposition et ainsi intensifier l'immersion et le réalisme, il a été imaginé d'intégrer un diffuseur d'odeurs au casque de RV dans le cadre d'une collaboration scientifique avec l'ENISE ; une école d'ingénieurs stéphanoise. Cette innovation développée permet de diffuser simultanément des stimuli olfactifs et des aliments virtuels. L'intensité de l'odeur varie en fonction de la proximité entre l'aliment et le visage. Cette approche multisensorielle permet d'étudier de manière plus holistique les facteurs qui influencent nos comportements alimentaires et de développer des interventions plus efficaces pour lutter contre les troubles alimentaires. Nous avons formé un consortium de trois équipes complémentaires pour développer et mettre en œuvre un système de RV multisensorielle pour étudier l'anorexie mentale. Nos champs d'expertise respectifs en ingénierie, en neurosciences fondamentales, en imagerie et en troubles du comportement alimentaire nous permettrons de mener à bien ce projet :

- L'équipe TAPE (EA 7423), Université Jean Monnet regroupe l'équipe médicale du Centre de prise en charge des troubles du comportement alimentaire (Endocrinologie, Psychiatrie et Nutrition) et le service d'imagerie du CHU de Saint Etienne. Elle possède une vaste expérience dans le diagnostic, le traitement et la recherche sur l'anorexie mentale ainsi qu'en imagerie par résonance magnétique fonctionnelle.
- Le laboratoire LIRIS de Centrale Lyon - ENISE est reconnu pour ses travaux sur les expériences multisensorielles et son expertise en photogrammétrie. Ce savoir-faire est essentiel pour créer des environnements 3D ultra-réalistes pour le système RV et renforcer l'effet immersif.
- L'Institut des Sciences Cognitives Marc Jeannerod (ISCMJ) possède une expertise dans l'étude du comportement alimentaire. Une étude translationnelle financée par l'ANR (collaboration TAPE-ISCMJ) sur les processus cérébraux sous-jacents au comportement alimentaire en utilisant une approche multimodale (comportementale, pharmacologique et TEP-IRM) est en cours. Cette expertise est essentielle pour concevoir les tâches qui seront utilisées dans le système RV.

Le système RV multisensoriel a le potentiel d'être un outil précieux pour la compréhension, le diagnostic et le traitement de l'anorexie mentale. Notre projet constitue l'étape physiopathologique ultime avant de pouvoir mettre en place et valider des tests diagnostiques et des interventions thérapeutiques bénéficiant aux patients. Il est composé de trois axes :

1. *Développement du système RV multisensoriel* : Cette étape comprend la mise en place du matériel, la création d'aliments virtuels par photogrammétrie, l'adaptation du système aux expériences de fNIRS et d'IRMf et la résolution des problèmes techniques.
2. *Évaluation de l'activité cérébrale dans un environnement naturel (fNIRS)* : La fNIRS sera utilisée pour mesurer l'activité cérébrale des patients en immersion dans l'environnement RV avec une liberté de mouvement maximale.
3. *Mesure avancée de l'activité cérébrale (IRMf)* : L'IRMf offrira une résolution spatiale plus élevée pour identifier les régions cérébrales impliquées dans le traitement des stimuli alimentaires chez les patients anorexiques ainsi qu'une couverture de l'ensemble du cerveau.

L'utilisation conjointe de la spectroscopie proche infrarouge (fNIRS) et de l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) permettra d'obtenir une compréhension plus complète de l'activité cérébrale dans l'anorexie mentale en profitant de leurs forces respectives. L'IRMf offre une meilleure résolution spatiale et permet d'explorer l'ensemble du cerveau. La fNIRS dispose d'une meilleure résolution temporelle mais ne permet que des mesures de la surface corticale. De plus, la portabilité de la fNIRS permettra des études se rapprochant du comportement naturel des patients. La fNIRS mesure directement les changements de concentration en oxyhémoglobine et en désoxyhémoglobine, fournissant des informations complémentaires au signal BOLD de l'IRMf, qui reflètent indirectement l'activité neuronale via les changements de flux sanguin.

Le projet s'appuie sur la création d'un environnement virtuel multisensoriel d'exposition alimentaire ; la première phase du projet sera donc consacrée à la création de cet environnement et à son évaluation. 3 étapes seront ainsi développées successivement :

La création des stimuli alimentaires

En se reposant sur les précédents travaux de l'équipe Sciences Cognitives sur la cotation d'aliments à partir d'images 2D, une trentaine d'aliments spécifiques seront déterminés. Des modèles 3D de ces aliments seront ensuite créés par la technique de photogrammétrie, qui utilise un ensemble de photographies pour reconstruire la géométrie 3D et les couleurs des aliments. La Figure 44 présente quelques exemples de stimuli alimentaires 3D issus de captations préliminaires.



Figure 44 : Exemples d'aliments en 3D issus de capture par photogrammétrie.

Le développement de l'environnement virtuel

Il s'agit ici de développer l'environnement 3D dans lequel évolueront les participants pendant les expérimentations, ainsi que les interactions possibles avec la scène et les stimuli alimentaires. Cette étape intègre également l'interfaçage avec le diffuseur d'odeurs intégré au casque de réalité virtuelle. Ce diffuseur olfactif (Elst et al., 2024; Javerliat et al., 2022) est déjà développé par l'ENISE (<https://www.youtube.com/watch?v=n1ECNCKz8I>). La version actuelle permet la diffusion de deux odeurs en simultanée. Une version permettant la diffusion de 4 odeurs en simultanée sera développée dans le cadre du présent projet.



Figure 45 : Système RV multisensoriel développé à l'ENISE

Expériences de validation

Nous effectuerons des tests sur une trentaine de volontaires de poids normal avec pour objectifs de tester la faisabilité, la tolérance et l'efficacité du dispositif de présentation immersive 3D en réalité virtuelle par rapport à un affichage 2D sur écran (comme réalisé habituellement), ainsi que l'apport de la stimulation olfactive. Les variables de réponse étudiées seront la préférence alimentaire (mesure de l'envie de consommer l'aliment proposé ou liking) et la volonté de consommer (estimation la quantité que le participant souhaite ingérer ou wanting).

Pour notre projet de réalité virtuelle multisensorielle, nous adapterons la tâche de préférence alimentaire afin de l'intégrer à l'environnement immersif (Figure 45). Les images alimentaires, provenant des banques d'images Food-pics (Blechert et al., 2014) et FoodFolio (E. C. Lloyd et al., 2020), seront reproduites par photogrammétrie et présentées virtuellement aux participants qui pourront ensuite les évaluer. Chaque participant, que ce soit les volontaires de poids normal ou les patients des expériences fNIRS et IRMf, effectuera les tests de capacité olfactive (Sniffin Sticks (Hummel et al., 1997)) et complètera l'échelle de conscience des odeurs (Odor Awareness Scale (Smeets et al., 2008)).

Le projet (nommé ANOVERSION VR) a été soumis à deux appels d'offre de financement : le mécénat AXA Santé en juillet 2024 et le programme INSERM Impact Santé (volet exploration) en octobre 2024. Si le projet est financé, il permettra le recrutement d'un doctorant, d'un ingénieur, d'un post-doctorant et de deux étudiants en Master 2, pour une durée de 36 mois. Ce projet s'inscrit dans une démarche de recherche plus large. En effet, si les hypothèses du projet sont confirmées, il pourrait ouvrir la voie au développement de nouvelles méthodes de dépistage et de traitement de l'anorexie mentale, comme la désensibilisation de l'aversion lipidique. Le plan de recherche peut se décomposer en 5 phases :

Phase 1 : Implémentation et optimisation du dispositif de réalité virtuelle multisensorielle

Phase 2 : Faisabilité, tolérance et efficacité. Validation comportementale et physiologie cérébrale

Ces deux premières phases visent à démontrer l'effet comportemental et physiologique du dispositif. Leur validation est indispensable avant d'envisager le développement de tests de dépistage ou de thérapies de désensibilisation.

Les phases 3 à 5, qui seront développées ultérieurement, concernent le développement de tests de dépistage et de thérapie de désensibilisation, leur validation multicentrique et leur déploiement à plus grande échelle.

Ce projet de recherche ambitieux se distingue par son approche innovante et son potentiel d'impact sur la prise en charge de l'anorexie mentale. Il représente une étape importante dans la quête de solutions thérapeutiques plus efficaces dans cette maladie complexe.

III.1.3 Activité sérotoninergique et efficacité des ISRS dans la boulimie nerveuse

Ce projet fait partie des travaux de thèse de Manel Mérabet qui ont été évoqués plus haut (II.2.4 Hypophyse et anorexie mentale). Son troisième manuscrit est en cours de finalisation et porte sur les mécanismes sérotoninergiques dans l'AN.

La sérotonine (5-hydroxytryptamine, 5-HT) et ses nombreux récepteurs jouent un rôle important dans de nombreuses fonctions du système nerveux central (SNC) et dans divers troubles psychiatriques. Le récepteur 5-HT_{1A}, le sous-type le mieux caractérisé des récepteurs 5-HT actuellement connus, est étroitement lié à la pathogenèse de la dépression, de l'anxiété, de l'épilepsie et des troubles de l'alimentation. Il représente donc une cible importante pour le développement de médicaments. Des radioligands spécifiques et la tomographie par émission de positons (TEP) permettent d'obtenir une image quantitative de la distribution des récepteurs 5-HT_{1A} du cerveau. Récemment, l'antagoniste sélectif des récepteurs 5-HT_{1A}, le MPPF, a été marqué avec succès au fluor 18 ([¹⁸F]MPPF). De plus en plus de centres universitaires et industriels utilisent ce radiotraceur dans des études précliniques et cliniques (Aznavour & Zimmer, 2007). Le rôle de la sérotonine dans la boulimie nerveuse (BN) est aujourd'hui bien établi (Bailer & Kaye, 2011). L'efficacité des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), notamment la fluoxétine, dans le traitement de la BN a également été documentée (Sohel et al., 2024). Cependant, certains patients présentent une réponse partielle voire nulle à la fluoxétine (Yu et al., 2023).

Nous avons établi un travail de recherche qui est le premier à explorer le lien entre l'activité sérotoninergique cérébrale "in vivo", mesurée par imagerie TEP au [¹⁸F]MPPF, et la réponse à la fluoxétine chez les patients atteints de BN. Nos résultats pourraient à terme permettre de définir des paramètres prédictifs de la réponse au traitement et d'optimiser la prise en charge de la BN. Notre étude a été soutenue par un Programme Hospitalier de Recherche Clinique interrégional où le CHU de Saint-Étienne est le promoteur. 47 patientes ont été incluses après recueil de leur taille, poids et divers scores et échelles psychométriques (HAMA, MADRS, EDE-Q, EDI-2 et BITE). Le nombre de crises boulimiques et de vomissements au cours des 2 dernières semaines précédant chaque consultation a également été noté. Ce critère est particulièrement important car la population cible du traitement médicamenteux présente souvent une boulimie nerveuse sévère avec un nombre moyen élevé de crises et de purges (environ 10 crises par semaine). Une première session d'imagerie cérébrale fût réalisée au CERMEP (Lyon, France). Elle comprenait une IRM anatomique suivie d'une TEP au [¹⁸F]MPPF (TEP1). Dès le lendemain de cette session, les patientes débutaient un traitement par fluoxétine. La posologie était de 20 mg/jour la première semaine, 40 mg/jour la deuxième semaine, puis 60 mg/jour pendant le reste de l'étude. Un suivi a été réalisé à 4, 8 et 12 semaines. Une deuxième session d'imagerie TEP au [¹⁸F]MPPF fût réalisée à la fin des 12 semaines de traitement (TEP2). Les inclusions sont actuellement terminées et la base de données est en cours d'exploitation.

III.1.4 Stimulation transcrânienne à courant continu pour l'anorexie mentale résistante

Entre 20 et 30% des cas d'anorexie mentale ne répondent pas aux stratégies de prise en charge conventionnelle. Suite à de multiples échecs thérapeutiques, les patients sont alors souvent perdus de vue. Ces situations d'évolution chronique se caractérisent par un taux très élevé de mortalité ; environ 1% par année d'évolution. Dans ce type de cas de chronicisation, la neuromodulation cérébrale pourrait constituer une solution thérapeutique alternative. Les techniques de stimulation non invasives permettent d'amorcer la plasticité cérébrale et de diminuer les symptômes. De nombreuses études utilisant ces méthodes ont été menées avec des patients atteints de diverses pathologies psychiatriques (Uhlhaas & Singer, 2012). Les deux méthodes les plus utilisées sont la stimulation magnétique transcrânienne répétitive (rTMS) et la stimulation électrique transcrânienne à courant continu (tDCS). La rTMS consiste à appliquer sur le scalp un champ magnétique délivré par une bobine qui, à son tour, induit un courant suffisamment élevé pour déclencher les potentiels d'action dans le cortex se trouvant sous la bobine (Barker, 1991). La rTMS est maintenant largement utilisée dans une gamme variée de troubles neurologiques et psychiatriques dont les troubles du comportement alimentaire (Van den Eynde et al., 2010). La tDCS (transcranial Direct Current Stimulation) est une technique de modulation de l'excitabilité corticale par l'application d'un courant électrique direct de basse intensité, facilitant ou inhibant l'activité neuronale spontanée (Nitsche et al., 2008) à travers 2

électrodes (une anode et une cathode). Les 2 techniques sont non invasives, indolores et bien tolérées. La stimulation par tDCS produit des effets à court terme (augmentation/diminution) sur l'excitabilité neuronale et des effets à long terme impliquant des modifications synaptiques. Elle comporte certains avantages par rapport à la rTMS : une plus grande facilité d'utilisation (appareil léger et portable, pas de procédure de titration), un moindre coût, une action plus diffuse, une procédure placebo plus simple avec une intégrité de l'aveugle mieux préservée ainsi qu'une meilleure tolérance (la rTMS qui peut induire des contractions des muscles superficiels). Depuis quelques années, la tDCS a été utilisée pour étudier et traiter plusieurs pathologies neuropsychiatriques telles que la maladie de Parkinson, la schizophrénie, la réhabilitation post-AVC, la dépression et également les troubles du comportement alimentaire (Sauvaget et al., 2015). Ces dernières années, un regain d'intérêt s'est porté sur la neurostimulation cérébrale comme traitement potentiel de l'anorexie mentale. Des études préliminaires utilisant la rTMS, principalement ciblant le cortex préfrontal dorso-latéral, ont montré des résultats prometteurs (Dalton et al., 2021; Van den Eynde et al., 2013). Une étude randomisée en double aveugle (McClelland et al., 2016) suggère que la rTMS du cortex préfrontal dorso-latéral gauche peut réduire temporairement les symptômes de l'AN. Des études exploratoires utilisant la tDCS ont également été menées en appliquant une anode au cortex préfrontal dorso-latéral gauche et une cathode au cortex préfrontal dorso-latéral droit (Chmiel et al., 2023). Les résultats préliminaires de ces études tDCS indiquent une amélioration notable des symptômes et des mesures psychométriques avec une bonne faisabilité et un profil d'innocuité favorable.

Le fonctionnement et la structure cérébrale sont altérés dans l'anorexie mentale. Il a été observé des anomalies de morphologie (Titova et al., 2013), de perfusion (Råstam et al., 2001) et de connectivité cérébrale (Collantoni et al., 2016) avec une atteinte du système de récompense, des perturbations des systèmes de neuromédiateurs sérotoninergiques (Galusca et al., 2008), dopaminergiques (Frank et al., 2005) et cannabinoïdes (Gérard et al., 2011). La persistance de ces anomalies cérébrales à distance après la reprise de poids (Frank et al., 2005; Galusca et al., 2008; Råstam et al., 2001) suggère une neuro-psychopathologie indépendante de la dénutrition avec un rôle potentiel dans les rechutes et dans la chronicité. Plusieurs études (Kullmann et al., 2014; Zastrow et al., 2009) ont montré qu'il existe une hyperactivité du cortex préfrontal dorso-latéral droit dans l'AN. De plus, il existe une fixation des récepteurs sérotoninergiques 5-HT_{1A} plus importante au niveau de cette région chez les AN dénutries et même après reprise pondérale (Galusca et al., 2008). Le cortex préfrontal dorso-latéral est une cible couramment utilisée dans les maladies psychiatriques notamment en rTMS. Il a alors été préconisé d'utiliser également la tDCS dans l'AN comme outil pouvant permettre une réduction de l'hyperactivité des régions frontales de l'hémisphère droit et faciliter ainsi la balance inter hémisphérique (Hecht, 2010).

En 2020, j'ai rejoint l'équipe TAPE au moment du lancement d'une étude prospective à double bras randomisée. Cette étude visait à évaluer l'efficacité de la stimulation transcrânienne par courant continu active versus sham chez des patients atteints d'anorexie mentale chronique résistante aux traitements conventionnels. L'étude incluait 20 séances de stimulation de 20 minutes chacune, administrées à raison d'une séance par jour pendant 5 jours consécutifs. Les participants bénéficiaient également d'une évaluation par IRM fonctionnelle (au repos) avant et après la stimulation. Le projet avait été financé par le biais des Projets Hospitaliers de Recherche Clinique (étude EVASTRAM). Malheureusement, l'étude a dû être prématurément interrompue après l'inclusion de 15 volontaires. Cette décision a été prise en raison des difficultés rencontrées dans le recrutement de participants. En effet, cette population de patients, souvent découragée par des échecs thérapeutiques antérieurs, s'est montrée particulièrement réticente à s'engager dans une nouvelle approche thérapeutique. Nous envisageons actuellement les stratégies alternatives d'analyse de cet échantillon tronqué.

III.1.5 Modulation Sérotoninergique des Ganglions de la Base dans l'anorexie mentale

Cette étude collaborative est portée par le Professeur Léon Tremblay de l'Institut des Sciences Cognitives MARC JEANNEROD à Lyon et financée par l'ANR. Je fus rattaché à cette étude au moment de mon arrivée dans l'équipe TAPE. Elle vise à mieux comprendre le rôle de la sérotonine dans les troubles de l'appétit et de l'anxiété, en particulier l'anorexie mentale. Les inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS) comme la fluoxétine sont des traitements courants pour la dépression et l'anxiété, mais ils sont souvent inefficaces dans l'AN. Nous pensons que cibler directement les récepteurs à la sérotonine (5-HT) dans les ganglions de la base pourrait être une stratégie plus efficace. En effet, les ganglions de la base jouent un rôle clé dans la régulation de l'appétit, de la prise de décision et de l'anxiété. Ils reçoivent une innervation dense des neurones sérotoninergiques et expriment plusieurs récepteurs 5-HT (Sgambato-Faure & Tremblay, 2018). Des travaux antérieurs suggèrent que moduler la sérotonine dans les ganglions de la base de primates non humains peut engendrer des comportements similaires à ceux observés chez les patients AN, tels que la perte de motivation alimentaire et l'anxiété (Tremblay et al., 2015). Nous pensons que l'effet thérapeutique limité des ISRS dans l'AN pourrait être dû à leur action sur le recaptage de la sérotonine, plutôt qu'à une interaction directe avec les récepteurs 5-HT. Ce projet propose de cibler spécifiquement les récepteurs 5-HT dans les ganglions de la base, en utilisant de nouveaux agents pharmacologiques, pour améliorer l'efficacité du traitement de l'AN et d'autres troubles résistants aux ISRS. Cette étude cumule deux objectifs :

1. Partie clinique (humaine) : Évaluer le lien entre la sérotonine dans les ganglions de la base, la sévérité des symptômes de l'AN (aversion pour la nourriture et anxiété) et l'activité des circuits cortico-striataux chez 40 patients AN et 20 sujets témoins. Pour cela, la TEP-IRM du CERMEP de Lyon est utilisée pour mesurer à la fois l'activité de la sérotonine et l'activité par effet BOLD lors d'une tâche de préférence alimentaire.
2. Partie préclinique (primates non humains) : Étudier l'effet de la fluoxétine injectée directement dans les ganglions de la base sur l'appétit et l'anxiété. Tester le potentiel thérapeutique de nouveaux agents ciblant les récepteurs 5-HT₆ dans les ganglions de la base.

Ce projet permettra de mieux comprendre la physiopathologie de l'AN et pourrait conduire à de nouvelles approches thérapeutiques plus efficaces pour ces patients. Il s'agit d'une approche translationnelle originale, allant des primates non humains aux patients. La collecte des données est actuellement en cours notamment pour la partie clinique où l'examen TEP-IRM a été effectué chez 27 patients AN et 10 témoins.

III.1.6 Supplémentation en oestroprogestatif sur les performances exécutives dans l'anorexie mentale

Dans le cadre d'un projet collaboratif porté par le Pr. Guillaume à Montpellier et financé par le PHRC national, nous mesurons l'impact de la supplémentation en oestroprogestatif sur les performances exécutives dans l'anorexie mentale (essai contrôlé randomisé de phase III). La partie imagerie sera déléguée à Saint Etienne où nous reprendrons un protocole d'IRM similaire à celui utilisé pour EVASTRAM ce qui permettrait d'augmenter le volume de la banque d'images. Le rationnel de l'étude part de la constatation qu'il existe un manque d'œstrogènes fréquent chez les femmes souffrant d'AN et il peut entraîner de nombreuses comorbidités. Un traitement hormonal substitutif aux œstrogènes est souvent prescrit pour compenser ce manque, mais les preuves du bénéfice et des risques de ce traitement ne sont pas claires. Cette étude vise à évaluer le rapport bénéfice-risque de la supplémentation estroprogestative chez les patients souffrant d'AN. L'étude comparera les effets de la supplémentation contraceptive et physiologique estroprogestative sur les performances cognitives, les symptômes cliniques et d'autres mesures chez les patients souffrant d'AN par rapport à un groupe témoin sans supplémentation. Les résultats de cette étude pourraient aider à la prise de décisions de traitement pour les patients souffrant d'AN. 60 patients seront suivis à l'IRM avant et après traitement.

III.2 Mesure de l'activité cérébrale dans la pratique clinique

III.2.1 Hyperprobe

Chaque année, on estime que 22,6 millions de patients souffrent de troubles ou de lésions neurologiques nécessitant l'expertise d'un neurochirurgien et 13,8 millions bénéficieront d'une intervention chirurgicale. Une part importante de ces neurochirurgies nécessite l'identification peropératoire des zones fonctionnelles du cerveau afin d'éviter toute aggravation de l'état neurologique du patient (Sanai & Berger, 2018; Weller et al., 2021). La mesure de l'activité du cerveau est d'une importance capitale pendant la neurochirurgie, par exemple lors de l'ablation de gliomes et de glioblastomes car les chirurgiens doivent impérativement : (1) différencier les tissus sains des tissus tumoraux/pathologiques et (2) préserver l'intégrité des fonctions cérébrales des patients pendant et après l'opération. C'est pourquoi la localisation de l'activité cérébrale joue un rôle fondamental dans les approches actuelles de neuronavigation pour localiser, identifier et évaluer les zones de fonctions corticales et sous-corticales.

Plusieurs paradigmes de stimulation cérébrale sont utilisés en peropératoire, en fonction des régions ciblées du cortex, allant des tâches cognitives chez les patients éveillés (par exemple, pour les fonctions de la parole et de la vision) à l'électro-stimulation (pour les fonctions sensorielles et motrices). Cette dernière peut être réalisée de plusieurs manières, notamment par stimulation transcorticale et/ou sous-corticale directe à l'aide de sondes, ainsi que par stimulation indirecte et surveillance des réponses musculaires à l'aide d'électrodes. Cependant, tous ces types de stimulations présentent des limitations, telles qu'un degré variable d'invasivité, l'absence d'informations quantitatives en temps réel, une sensibilité et une spécificité perfectibles. De plus, les techniques d'imagerie actuelles utilisées pour mesurer l'activité cérébrale, que ce soit lors de l'exécution de tâche ou au repos, sont également affectées par des contraintes similaires, soit (1) en étant basées sur des évaluations statiques et pré-chirurgicales (par exemple IRM ou TEP), soit (2) pour les modalités peropératoires (par exemple, imagerie par fluorescence), en offrant une faible résolution spatiale, une faible spécificité aux fonctions cérébrales et un champ d'information limité (Della Puppa et al., 2019; Sanai & Berger, 2018; Weller et al., 2021). Pour surmonter ces limitations, il est nécessaire de transformer et de faire évoluer la pratique clinique actuelle vers une approche de neuronavigation guidée par la fonction. Cette approche devrait permettre une identification précise du tissu tumoral en temps réel et à haute résolution, ainsi qu'une caractérisation et une quantification de l'état fonctionnel et structural du cerveau pendant l'intervention. Elles doivent également être couplées aux paradigmes et aux méthodologies de stimulation existants pour fournir une surveillance complète et exhaustive de l'activité cérébrale en peropératoire. Afin de répondre à ce besoin, le consortium HyperProbe a été créé (Giannoni et al., 2023). Ce consortium réunit une équipe interdisciplinaire large et diversifiée composée d'ingénieurs en optique et en imagerie, de physiciens, d'ingénieurs en logiciel et de cliniciens pour développer une nouvelle plateforme d'imagerie intraopératoire entièrement optique, sans contact, basée sur l'imagerie hyperspectrale (Figure 46). Hyperprobe a obtenu des financements européens.

J'ai eu l'opportunité de rejoindre l'équipe lyonnaise (Pr. Bruno Montcel, CREATIS) du consortium Hyperprobe pour développer une nouvelle approche de reconstruction des cartes du cortex éloquent à partir d'acquisitions à l'état de repos et d'effectuer des comparaisons avec la mesure d'IRM au repos. En collaboration avec le Pr. Bruno Montcel de CREATIS, je co-dirige les travaux de thèse d'Adithep Kawinkij, débutés en 2024. Plusieurs verrous technologiques doivent être levés avant que l'imagerie hyperspectrale peropératoire ne puisse être largement adoptée. Adithep s'est d'abord concentré sur l'optimisation des méthodes d'acquisition d'imagerie optique visible et commencera à travailler sur l'optimisation du recalage des résultats d'imagerie optique et d'IRMf dans la seconde moitié de l'année 2024.

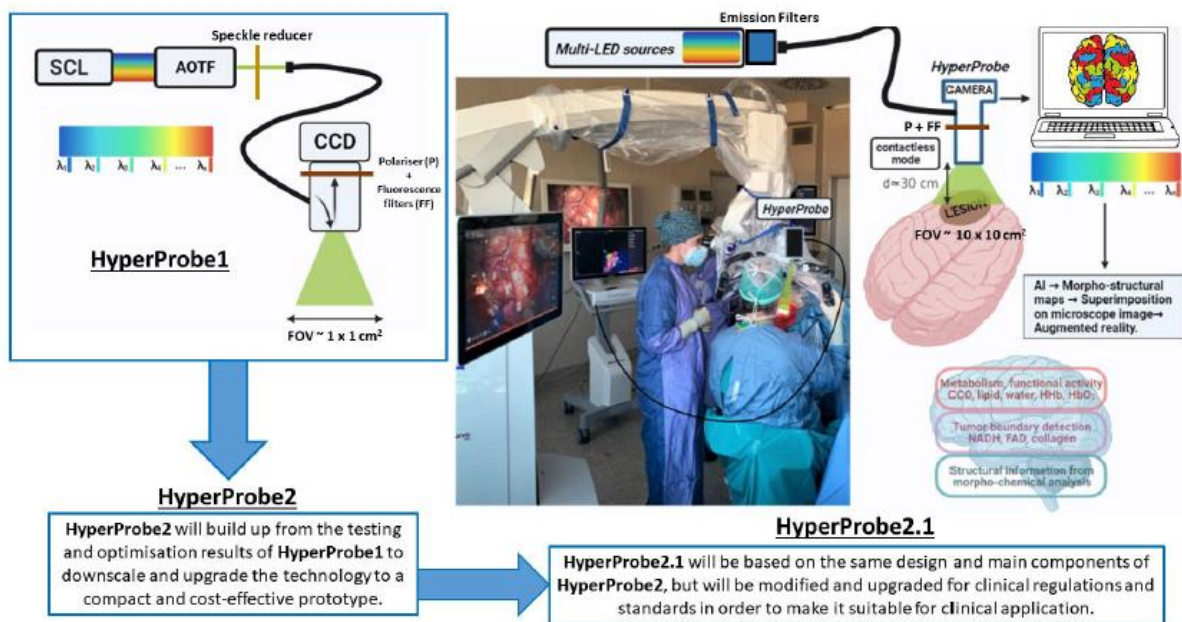


Figure 46 : Schéma des principaux dispositifs HyperProbe (HyperProbe 1 et HyperProbe2.1) et mise en œuvre du prototype clinique final (HyperProbe2.1) en salle d'opération.

III.2.2 Diffusion de l'IRM fonctionnelle cérébrale au niveau clinique

L'étude du cerveau a longtemps reposé sur l'analyse des lésions pour déduire des fonctions associées à différentes régions. Aujourd'hui, l'IRM fonctionnelle cérébrale s'impose comme une technique de pointe pour cartographier l'activité cérébrale en temps réel, offrant des résolutions spatiale et temporelle convenables à un coût raisonnable. L'IRMf détecte les changements métaboliques et vasculaires liés à l'activité neuronale en s'appuyant sur l'effet BOLD (Blood Oxygen Level Dependend). Cette technique a révolutionné les neurosciences ces dernières décennies permettant de mieux comprendre le fonctionnement du cerveau humain. Malgré son potentiel indéniable, l'IRMf n'est pas encore largement utilisée en routine clinique. Cela s'explique par le manque de standardisation des techniques d'acquisition et d'analyse, la complexité de l'analyse individuelle en contexte clinique par rapport à la recherche et le manque de reconnaissance et de la prise en charge par les systèmes de santé (O'Connor & Zeffiro, 2019). Dans ce contexte, ma recherche vise à combler ces lacunes en évaluant différentes méthodes d'acquisition et de traitement d'images d'IRMf dans le cadre clinique. L'objectif est de développer des protocoles standardisés et optimisés pour une analyse individuelle précise et fiable, permettant une meilleure intégration de l'IRMf dans la pratique clinique. Au CHU de Saint-Étienne, l'IRMf est principalement utilisée pour la prise en charge des tumeurs cérébrales, la chirurgie de l'épilepsie et la stimulation corticale motrice dans le traitement des douleurs neuropathiques centrales. Son intérêt principal réside dans l'aide à la décision chirurgicale pour les tumeurs cérébrales. L'IRMf permet de localiser le cortex fonctionnel à proximité de la tumeur, notamment le cortex sensori-moteur et les régions du langage. Cette information cruciale guide également le chirurgien dans la planification du geste opératoire en optimisant l'exérèse tumorale tout en préservant les fonctions neurologiques du patient. En standardisant et en optimisant les techniques d'acquisition et d'analyse, nous pourrions lever les freins à son adoption plus large et faire de l'IRMf un élément clé de la médecine personnalisée. Actuellement, seul l'examen de la motricité en IRMf est réellement reconnu et remboursé par la CCAM (Remnographie [IRM] fonctionnelle du cerveau pour étude des fonctions motrices, AAQN004). Il existe des nomenclatures pour l'étude de la vision et du langage mais qui ne donnent pas lieu à une prise en charge (AAQN900 et AAQN901). L'idée derrière ce projet est également de contribuer à faire évoluer ces positions.

Dans le cadre de cette recherche, nous proposons d'évaluer différentes chaînes de traitement d'images (pipelines) appliquées aux examens d'IRMf de routine clinique. L'objectif est d'identifier les stratégies d'analyse les plus performantes pour chaque type de pathologie étudiée. Notre démarche s'articulera, dans un premier temps, autour des axes suivants :

- Comparaison des tâches de langage : identifier la tâche de langage la plus efficace pour activer une région cérébrale spécifique.
- Évaluation de la sensibilité des acquisitions "au repos": déterminer la sensibilité de cette technique pour explorer l'activité cérébrale spontanée et comparer sa sensibilité à celle de l'IRMf d'activation.
- Impact des différentes méthodes de compensation des mouvements physiologiques sur l'estimation de l'activité cérébrale.
- Impact des différentes techniques de compensation des inhomogénéités de champ magnétique sur l'estimation de l'activité cérébrale.
- Impact des séquences d'acquisition sur les résultats d'IRMf ; notamment l'acquisition multiband qui a maintenant remplacé les acquisitions classiques.

En menant à bien ces investigations, nous visons à : optimiser les protocoles d'analyse d'IRMf pour chaque pathologie, améliorer la précision et la fiabilité des diagnostics d'IRMf, favoriser une interprétation plus fine et standardisée des images d'IRMf et contribuer à l'individualisation de la prise en charge des patients. Les résultats de ce projet permettront d'améliorer l'efficacité de l'IRMf dans le diagnostic et le suivi de diverses pathologies.

Pour caractériser les meilleures stratégies d'acquisition et les meilleures chaînes de traitement, nous utiliserons comme critères d'évaluation : la détectabilité de l'activité cérébrale, l'étendue et l'intensité des activations et le rapport signal sur bruit temporel (tSNR). La population étudiée sera constituée des patients ayant bénéficié d'un examen d'IRM fonctionnelle cérébrale à Saint Etienne depuis 1999 dans le cadre d'une étude monocentrique rétrospective pour améliorer la prise en charge. En effet, le CHU de Saint-Étienne a débuté des explorations cliniques en IRMf en 1999. A ce jour, 485 patients en ont bénéficié. Forts de cette expérience, nous prévoyons de poursuivre notre étude sur les 5 prochaines années (jusqu'en 2029), avec l'inclusion potentielle de 200 patients supplémentaires. Dans un premier temps, nous concentrerons nos analyses sur la période 2015-2023, qui correspond à l'utilisation de notre machine d'IRM précédente (Magnetom Prisma, Siemens). Durant cette période, 265 patients ont été examinés. Par la suite, nous étendrons nos analyses aux périodes antérieures et suivantes notamment pour évaluer l'impact du type de machine d'IRM utilisée, et plus précisément de l'intensité du champ magnétique, sur les résultats obtenus. La nouvelle installation a eu lieu en début d'année 2024 (Magnetom Cima.X, Siemens).

Ce projet a obtenu un renouvellement d'autorisation par le comité d'éthique stéphanois Terre d'Éthiques en 2024 avec le numéro IRBN932024/CHUSTE.

III.3 Etude collaboratives en neurosciences cliniques

III.3.1 Schizophrénie

De multiples projets de recherche sur les altérations cérébrales dans la schizophrénie, avec ou sans intervention thérapeutique, ont récemment débuté ou débiteront en 2024 au CHU de Saint-Étienne. Je joue un rôle particulièrement actif dans les études promues localement (Schizemo, Pepsy, Canapsy) qui résultent de la collaboration entre les Services de Radiologie et de Psychiatrie du CHU de Saint Etienne et qui sont financées par les PHRC. Les études collaboratives menées par d'autres CHU (Stimzo, Sticog, Stratidep, psycare, Propsoy) ont également été majoritairement financées par les PHRC, à l'exception de Propsoy, qui a reçu un financement du programme "France-2030 - Programmes et équipements prioritaires de recherche (PEPR)". J'assume la fonction de référent imagerie pour l'ensemble de ces études.

Etude SCHIZOEMO

L'étude SICHZOEMO (Bases Neuro-fonctionnelles du traitement des émotions : étude clinique, génétique, biologique et en imagerie fonctionnelle chez les patients atteints de schizophrénie et leurs apparentés sains en comparaison d'un groupe contrôle) est financée par les PHRC et promu par le CHU de Saint Etienne (Pr. Fakra) pour laquelle je suis particulièrement investi. Nous avons inclus 120 volontaires répartis dans trois groupes : 40 patients atteints de schizophrénie, 40 volontaires apparentés aux patients qui n'ont pas développé la maladie et 40 sujets contrôles. Le protocole d'IRM incluait de nombreuses explorations : une tâche fonctionnelle, rsfMRI, morphologie, DTI, spectroscopie et ASL. Les inclusions sont terminées et les analyses des données ont commencé.

La schizophrénie est une pathologie psychiatrique à forte composante génétique entraînant une perte d'autonomie et un retrait social. Il a pu être montré que le pronostic fonctionnel de cette maladie était en grande partie lié à la capacité de traitement de l'information émotionnelle. Cette altération émotionnelle est présente tout au long de la maladie (c'est-à-dire également pendant les phases de rémission) et, de surcroît, est retrouvée chez les sujets à haut risque de développer la pathologie, ainsi que les apparentés aux patients qui n'ont pas développé la maladie. Au total, ce trait serait, d'une part, lié au pronostic fonctionnel des patients et, d'autre part, constituerait un marqueur de la vulnérabilité génétique associée à la schizophrénie. Parallèlement, l'activité cérébrale des régions sous-tendant le traitement de l'information émotionnelle est, elle aussi, distinctement modifiée chez les patients. Toutefois, la présence de facteurs de confusion inhérents aux traitements et aux adaptations secondaires liés à la maladie limite la portée de ces constatations. Quelques études en imagerie fonctionnelle montrent des altérations dans le fonctionnement du système limbique chez les apparentés sains, mais ces résultats restent imprécis et contestés. Par ailleurs, aucune donnée ne permet d'identifier les facteurs génétiques (polymorphismes, expression quantitative des gènes) associés à ce profil cérébral de dysfonctionnement émotionnel. L'objectif principal de cette étude est de comparer l'activité cérébrale d'apparentés sains de patients schizophrènes à celle obtenue dans des groupes de volontaires sains et de patients schizophrènes dans les régions impliquées dans le traitement de l'information émotionnelle. Nous avons récemment validé un nouveau paradigme en IRMf ; la tâche VAAT (Variable Attention and Affective congruency Task), permettant d'explorer les circuits « bottom-up » et « top-down » impliqués dans le traitement des émotions (Comte et al., 2016). Nous avons déjà utilisé cette tâche avec succès dans plusieurs échantillons de patients schizophrènes (Cancel et al., 2016; Comte et al., 2018). L'étude d'apparentés sains contribuera à établir des marqueurs génétiques neuro-fonctionnels qui pourront s'avérer utiles dans le dépistage des sujets à risque. Aussi, la capacité de traitement de l'information émotionnelle étant solidement liée au pronostic fonctionnel, sa caractérisation tant sur le plan de l'imagerie que sur le plan génétique (et surtout de l'expression génétique) facilitera l'évaluation du pronostic des patients et pourra également aider dans les stratégies thérapeutiques à mettre en place, ainsi que leur suivi, voire contribuera à identifier de nouvelles cibles thérapeutiques.

Le traitement des images de cette cohorte sera notamment effectué par un interne de Psychiatrie en année recherche en 2025 (Bastien Grataloup) qui effectuera son Master 2 sur le sujet et dont la codirection sera assurée par le Pr. Fakra et moi-même.

Etude Pepsy

L'éruide Pepsy (Identification de marqueurs d'imagerie prédictifs de l'absence de rémission d'un premier épisode psychotique) est une étude dont le CHU de Saint Etienne est le promoteur, pour laquelle je suis particulièrement investi et qui est financée par les PHRC. Les inclusions devraient commencer en 2024.

Le premier épisode psychotique de la schizophrénie est une phase critique pour la prise en charge et le pronostic à long terme du patient. Cependant, environ 50% des patients ne répondent pas au traitement initial, ce qui retarde la rémission et altère les perspectives d'avenir. Ce projet vise à

identifier précocement les patients non-répondeurs au traitement du premier épisode psychotique grâce à des marqueurs d'imagerie cérébrale (IRM anatomique et connectivité structurelle). Il pourrait ainsi permettre une adaptation rapide de la prise en charge et une amélioration du pronostic à long terme des patients. Les points forts du projet reposent sur l'utilisation de marqueurs d'imagerie objectifs et quantifiables, l'inclusion d'une large population de patients (N=80) représentative de la réalité clinique et son caractère longitudinal de manière à évaluer l'évolution des marqueurs d'imagerie et leur impact sur le pronostic.

Etude CANNAPSY

L'étude CANNAPSY-STIM (Évaluation de l'effet de la stimulation transcrânienne à courant continu (tDCS) sur le trouble de l'usage de cannabis chez des patients schizophrènes) est une étude promue par le CHU de Saint Etienne, financée par les PHRC où je me suis investi sur son axe d'imagerie. L'investigateur principal est le Dr. A. Gay et nous faisons partie de la même équipe de recherche TAPE. Les inclusions devraient commencer en 2024.

L'addiction au cannabis représente une comorbidité fréquente dans la schizophrénie. Elle est associée à une augmentation de certains symptômes et à une moins bonne observance des traitements. L'efficacité des prises en charge validées dans l'addiction au cannabis reste limitée chez les sujets présentant une schizophrénie comorbide. Il apparaît donc nécessaire de développer de nouvelles stratégies de prise en charge. L'application de la tDCS a démontré des effets bénéfiques à la fois dans les troubles liés à l'usage de substances, dans la schizophrénie et dans une moindre mesure sur l'addiction à la nicotine chez des patients schizophrènes. Il s'agit d'une étude prospective, randomisée, contrôlée, en double aveugle, en 2 bras parallèles stimulation tDCS active vs. stimulation tDCS placebo. Les patients recevront 10 séances de tDCS sur 5 jours consécutifs à une fréquence de 2 séances par jour espacées d'au moins deux heures. La stimulation placebo se fera selon une procédure identique (repérage, puis port de l'appareil pendant 20 minutes) mais avec une stimulation réelle dispensée uniquement durant les 40 premières secondes. L'objectif principal est d'étudier la variation de la consommation de cannabis, exprimée en pourcentage, avant et après traitement par tDCS dans une cohorte de 110 patients atteints de schizophrénie. Un examen d'IRM est prévu avant et après tDCS et comprend des séquences morphologiques, de diffusion et d'IRMf au repos.

Etudes collaboratives sur la schizophrénie

Parmi les projets de recherche collaboratifs sur la schizophrénie, je suis plus investi dans le protocole STIMZO (Examining tDCS as an add-on treatment for persistent symptoms in schizophrenia) du Pr. Poulet (Hospices Civils de Lyon) de l'équipe PSYR2 (Troubles psychiatriques, Recherche en Neurosciences et Recherche Clinique) co-dirigée par le Pr. Fakra (CHU de Saint Etienne). Le rationnel de ce projet de recherche part de l'observation que malgré des progrès récents en pharmacothérapie au cours des 20 dernières années, un tiers des patients atteints de schizophrénie continue de faire l'expérience de symptômes résistants aux traitements antipsychotiques conventionnels tels que les hallucinations auditives ou les symptômes négatifs. Ces symptômes réfractaires sont associés à une détresse importante, une faible intégration sociale et une altération de la qualité de vie. Ils s'accompagnent également d'un risque élevé de rechute complète et d'hospitalisations répétées, conduisant à un pronostic péjoratif et à des coûts médico-économiques importants. Le développement d'approches alternatives pour améliorer ces symptômes, en association avec les médicaments antipsychotiques, constitue un objectif majeur pour les patients. Ainsi, ce projet vise à fournir la preuve de concept de la stimulation tDCS dans le traitement des symptômes résistants/persistants de la schizophrénie. Il s'agit d'une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo, multicentrique (9 centres : 8 en France, 1 à Monaco) où l'objectif principal de l'étude était d'évaluer les bénéfices de la tDCS dans le traitement des symptômes persistants chez les patients schizophrènes. Les objectifs secondaires sont d'ordre clinique (évaluation des effets de la tDCS sur différentes dimensions symptomatiques : hallucinations auditives, symptômes négatifs, dépression, qualité de vie), cognitif (étude des effets sur un test de mémoire source), et biologique (recherche de marqueurs prédictifs de réponse par IRMf et dosage sérique du BDNF). Les inclusions sont terminées avec 120

patients recrutés et le CHU de Saint Etienne est le deuxième centre recruteur après les Hospices civils de Lyon. Les données sont en cours d'analyse.

Ces dernières années, la recherche psychiatrique française connaît un essor remarquable, particulièrement dans le domaine de la schizophrénie. Le CHU de Saint-Étienne, sous la houlette du Pr. Fakra, s'apprête à inclure des patients dans plusieurs nouvelles études en 2024. Parmi les plus prometteuses, citons :

- **Sticog** (Analyse de l'efficacité et des biomarqueurs auditifs de la stimulation transcrânienne par courant continu direct fronto-temporale (tDCS) dans le ciblage des troubles cognitifs associés à la schizophrénie récente : protocole d'étude pour un essai multicentrique randomisé en double aveugle contrôlé par placebo, Pr. Dondé, CHU de Grenoble)
- **Stratidep** (MODélisation NEuro-COMPUTationnelle des EFFets de DEUX AntiDEpresseurs sur les TROUBLES de la MOTIVATION dans la DEPRESSION, Pr. Vinckier, GHU Paris)
- **Propsy** (Cohorte French-Minds, cohorte française longitudinale et multimodale de patients atteints de troubles majeurs de l'humeur, de troubles psychotiques, de troubles du spectre autistique et de témoins, Pr. Llorca, CHU de Clermont-Ferrand)

En tant que référent imagerie pour ces études au CHU de Saint-Étienne, je participe activement à l'élaboration des protocoles d'IRM et à la supervision des examens.

III.3.2 Apnée du sommeil et ses conséquences cérébrales chez le sujet âgé

L'apnée du sommeil est un trouble respiratoire fréquent, touchant plus de 2% des hommes (Marin, 1997). Cette pathologie se caractérise par des pauses respiratoires répétées durant la nuit, entraînant une désaturation en oxygène, une fragmentation du sommeil et une activation du système nerveux autonome. Chez l'adulte, l'apnée du sommeil est reconnue comme un facteur de risque cardiovasculaire et cérébrovasculaire (Marin et al., 2005). Les conséquences de l'apnée du sommeil chez le sujet âgé sont plus complexes et sujettes à débat. Certains suggèrent que l'hypoxie intermittente chronique pourrait avoir un effet protecteur contre les accidents cardiovasculaires graves (Redline et al., 2010). D'autres études montrent une surmortalité cardiovasculaire chez les patients apnéiques sévères non traités (Lavie et al., 2005). Des études récentes, dont la cohorte PROOF SYNAPSE, ont montré une association entre l'apnée du sommeil, même asymptomatique, et l'hypertension artérielle chez les sujets de plus de 65 ans (Roche et al., 2012). L'impact sur le cerveau est également étudié mais les résultats sont hétérogènes. Plusieurs études utilisant la technique d'imagerie cérébrale morphométrique VBM ont mis en évidence des diminutions de substance grise dans différentes régions cérébrales chez les patients apnéiques (Celle et al., 2009; O'Donoghue et al., 2005; Yaouhi et al., 2009). Cependant, les résultats sont disparates et les études présentent des limites méthodologiques importantes : petit effectif de patients, recrutement biaisé, variabilité des techniques d'imagerie et d'analyse, manque de prise en compte de l'âge. Pourtant l'âge est un facteur important à considérer dans l'étude de l'apnée du sommeil. La prévalence de la pathologie augmente avec l'âge et les conséquences cérébrales et cognitives semblent différer entre les adultes et les sujets âgés. Certaines études suggèrent un impact limité de l'apnée du sommeil sur la qualité de vie et les performances cognitives chez les sujets âgés, notamment en l'absence d'hypersomnolence sévère.

Une étude, portée par le Pr. F. Roche du Centre VISAS (Vieillissement, Système nerveux Autonome et troubles du Sommeil) et financée par un appel d'offre local au CHU de Saint Etienne cherche à comparer l'impact cérébral de l'apnée du sommeil chez deux groupes de sujets masculins :

Groupe 1 : patients apnéiques adultes (40-55 ans)

Groupe 2 : patients apnéiques âgés (70-85 ans)

Deux groupes contrôles appariés en âge et IMC seront également inclus :

Groupe 3 : sujets adultes sains (40-55 ans)

Groupe 4 : sujets âgés sains (70-85 ans)

Tous les participants ont bénéficié d'un bilan clinique, neuropsychologique (incluant tests de fonctions exécutives, attentionnelles et de mémoire) et polysomnographique complet. Le statut inflammatoire a été également évalué par dosage de la CRP.

Cette étude permettra de déterminer :

1. L'impact de l'âge sur l'atteinte cérébrale liée à l'apnée du sommeil
2. Les différences de volume de substance grise entre les groupes
3. Les corrélations entre les atteintes cérébrales et les fonctions cognitives
4. Le rôle de l'inflammation systémique dans les conséquences neurologiques de l'apnée du sommeil

Cent volontaires ont été inclus dans cette étude (25/groupe) monocentrique. J'ai supervisé la partie IRM et tous les sujets ont bénéficié d'un examen d'IRM incluant un 3D T1 à haute résolution pour le VBM, un FLAIR et une diffusion pour le bilan d'anoxie, DTI pour l'évaluation de la substance blanche et une séquence de perfusion longue durée (de type Dynamic Contrast Enhanced) de manière à estimer la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique. En effet, l'hypothèse de travail soutenue par le centre VISA repose sur le lien entre apnée du sommeil, inflammation cérébrale et hypoxie (Bironneau et al., 2020; Roche et al., 2024; Voirin et al., 2020). Les inclusions sont terminées et l'analyse des données est sur le point de débiter.

Bibliographie

- Abboud, S., Maidenbaum, S., Dehaene, S., & Amedi, A. (2015). A number-form area in the blind. *Nature Communications*, 6, 6026. <https://doi.org/10.1038/ncomms7026>
- Adams, H. P., Bendixen, B. H., Kappelle, L. J., Biller, J., Love, B. B., Gordon, D. L., & Marsh, E. E. (1993). Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*, 24(1), 35-41.
- Adolphs, R., Tranel, D., Damasio, H., & Damasio, A. R. (1995). Fear and the human amygdala. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 15(9), 5879-5891. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.15-09-05879.1995>
- Aliotta, E., Nourzadeh, H., Batchala, P. P., Schiff, D., Lopes, M. B., Druzgal, J. T., Mukherjee, S., & Patel, S. H. (2019). Molecular Subtype Classification in Lower-Grade Glioma with Accelerated DTI. *AJNR. American Journal of Neuroradiology*, 40(9), 1458-1463. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A6162>
- Alsop, D. C., Detre, J. A., Golay, X., Günther, M., Hendrikse, J., Hernandez-Garcia, L., Lu, H., MacIntosh, B. J., Parkes, L. M., Smits, M., van Osch, M. J. P., Wang, D. J. J., Wong, E. C., & Zaharchuk, G. (2015). Recommended implementation of arterial spin-labeled perfusion MRI for clinical applications : A consensus of the ISMRM perfusion study group and the European consortium for ASL in dementia. *Magnetic Resonance in Medicine*, 73(1), 102-116. <https://doi.org/10.1002/mrm.25197>
- Amadeo, M. B., Campus, C., & Gori, M. (2019). Impact of years of blindness on neural circuits underlying auditory spatial representation. *NeuroImage*, 191, 140-149. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2019.01.073>
- Amunts, K., Weiss, P. H., Mohlberg, H., Pieperhoff, P., Eickhoff, S., Gurd, J. M., Marshall, J. C., Shah, N. J., Fink, G. R., & Zilles, K. (2004). Analysis of neural mechanisms underlying verbal fluency in cytoarchitectonically defined stereotaxic space—The roles of Brodmann areas 44 and 45. *NeuroImage*, 22(1), 42-56. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2003.12.031>
- Andari, E., Duhamel, J.-R., Zalla, T., Herbrecht, E., Leboyer, M., & Sirigu, A. (2010). Promoting social behavior with oxytocin in high-functioning autism spectrum disorders. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 107(9), 4389-4394. <https://doi.org/10.1073/pnas.0910249107>
- Anticevic, A., Repovs, G., & Barch, D. M. (2012). Emotion effects on attention, amygdala activation, and functional connectivity in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 38(5), 967-980. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbq168>
- Appelros, P., Nydevik, I., & Viitanen, M. (2003). Poor outcome after first-ever stroke : Predictors for death, dependency, and recurrent stroke within the first year. *Stroke*, 34(1), 122-126. <https://doi.org/10.1161/01.str.0000047852.05842.3c>
- Arleo, A., & Gerstner, W. (2000). Spatial cognition and neuro-mimetic navigation : A model of hippocampal place cell activity. *Biological Cybernetics*, 83(3), 287-299. <https://doi.org/10.1007/s004220000171>
- Avril, S., Schneider, F., Boissier, C., & Li, Z.-Y. (2011). In vivo velocity vector imaging and time-resolved strain rate measurements in the wall of blood vessels using MRI. *Journal of Biomechanics*. <https://doi.org/10.1016/j.jbiomech.2010.12.010>
- Aznavour, N., & Zimmer, L. (2007). [18F]MPPF as a tool for the in vivo imaging of 5-HT1A receptors in animal and human brain. *Neuropharmacology*, 52(3), 695-707. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2006.09.023>
- Bach-y-Rita, P. (2004). Tactile sensory substitution studies. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1013, 83-91. <https://doi.org/10.1196/annals.1305.006>
- Bailer, U. F., & Kaye, W. H. (2011). Serotonin : Imaging findings in eating disorders. *Current Topics in Behavioral Neurosciences*, 6, 59-79. https://doi.org/10.1007/7854_2010_78
- Ballesta, S., Shi, W., Conen, K. E., & Padoa-Schioppa, C. (2020). Values encoded in orbitofrontal cortex are causally related to economic choices. *Nature*, 588(7838), 450-453. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2880-x>
- Bang, O. Y., Lee, P. H., Heo, K. G., Joo, U. S., Yoon, S. R., & Kim, S. Y. (2005). Specific DWI lesion patterns predict prognosis after acute ischaemic stroke within the MCA territory. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 76(9), 1222-1228. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2004.059998>
- Bar, M., Aminoff, E., Mason, M., & Fenske, M. (2007). The units of thought. *Hippocampus*, 17(6), 420-428.
- Baranowska, B., & Kochanowski, J. (2018). Neuroendocrine aspects of anorexia nervosa and bulimia nervosa. *Neuro Endocrinology Letters*, 39(3), 172-178.
- Barbarich-Marsteller, N. C., Foltin, R. W., & Walsh, B. T. (2011). Does anorexia nervosa resemble an addiction? *Current Drug Abuse Reviews*, 4(3), 197-200. <https://doi.org/10.2174/1874473711104030197>
- Barber, P. A., Demchuk, A. M., Zhang, J., & Buchan, A. M. (2000). Validity and reliability of a quantitative computed tomography score in predicting outcome of hyperacute stroke before thrombolytic therapy. ASPECTS Study Group. Alberta Stroke Programme Early CT Score. *Lancet*, 355(9216), 1670-1674.
- Barch, D. M., Carter, C. S., Braver, T. S., Sabb, F. W., MacDonald, A., 3rd, Noll, D. C., & Cohen, J. D. (2001). Selective deficits in prefrontal cortex function in medication-naïve patients with schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 58(3), 280-288.
- Barch, D. M., Sheline, Y. I., Csernansky, J. G., & Snyder, A. Z. (2003). Working memory and prefrontal cortex dysfunction : Specificity to schizophrenia compared with major depression. *Biological Psychiatry*, 53(5), 376-384.
- Barker, A. T. (1991). An introduction to the basic principles of magnetic nerve stimulation. *Journal of Clinical Neurophysiology: Official Publication of the American Electroencephalographic Society*, 8(1), 26-37. <https://doi.org/10.1097/00004691-199101000-00005>
- Beaulieu-Lefebvre, M., Schneider, F. C., Kupers, R., & Ptito, M. (2011). Odor Perception and Odor Awareness in Congenital Blindness. *Brain Research Bulletin*. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2010.12.014>
- Behrens, S. C., Tesch, J., Sun, P. J. B., Starke, S., Black, M. J., Schneider, H., Pruccoli, J., Zipfel, S., & Giel, K. E. (2023). Virtual Reality Exposure to a Healthy Weight Body Is a Promising Adjunct Treatment for Anorexia Nervosa. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 92(3), 170-179. <https://doi.org/10.1159/000530932>
- Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. (1991). *The New England Journal of Medicine*, 325(7), 445-453.
- Berridge, K. C. (2009). « Liking » and « wanting » food rewards : Brain substrates and roles in eating disorders. *Physiology & Behavior*, 97(5), 537-550. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2009.02.044>
- Bironneau, V., Tamisier, R., Trzepizur, W., Andriantsitohaina, R., Berger, M., Goupil, F., Joyeux-Faure, M., Jullian-Desayes, I., Launois, S., Le Vaillant, M., Martinez, M.-C., Roche, F., Pépin, J.-L., & Gagnadoux, F. (2020). Sleep apnoea and endothelial dysfunction : An individual patient data meta-analysis. *Sleep Medicine Reviews*, 52, 101309. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2020.101309>
- Bisdas, S., Charyasz-Leks, E., Roder, C., Tatagiba, M. S., Ernemann, U., & Klose, U. (2016). Evidence of Resting-state Activity in Propofol-anesthetized Patients with Intracranial Tumors. *Academic Radiology*, 23(2), 192-199. <https://doi.org/10.1016/j.acra.2015.10.013>

- Biswal, B. B., Van Kylen, J., & Hyde, J. S. (1997). Simultaneous assessment of flow and BOLD signals in resting-state functional connectivity maps. *NMR Biomed*, *10*(4-5), 165-170.
- Bladin, C. F., Chambers, B. R., & Donnan, G. A. (1993). Confusing stroke terminology : Watershed or borderzone infarction? *Stroke*, *24*(3), 477-478.
- Bland, J. M., & Altman, D. G. (1986). Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet (London, England)*, *1*(8476), 307-310.
- Blautzik, J., Vetter, C., Peres, I., Gutyrchik, E., Keeser, D., Berman, A., Kirsch, V., Mueller, S., Pöppel, E., Reiser, M., Roenneberg, T., & Meindl, T. (2013). Classifying fMRI-derived resting-state connectivity patterns according to their daily rhythmicity. *NeuroImage*, *71*, 298-306. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.08.010>
- Blechert, J., Meule, A., Busch, N. A., & Ohla, K. (2014). Food-pics : An image database for experimental research on eating and appetite. *Frontiers in Psychology*, *5*, 617. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2014.00617>
- Bogousslavsky, J., & Regli, F. (1992). Centrum ovale infarcts : Subcortical infarction in the superficial territory of the middle cerebral artery. *Neurology*, *42*(10), 1992-1998.
- Bonita, R. (1992). Epidemiology of stroke. *Lancet (London, England)*, *339*(8789), 342-344. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(92\)91658-u](https://doi.org/10.1016/0140-6736(92)91658-u)
- Brett, M., Johnsrude, I. S., & Owen, A. M. (2002). The problem of functional localization in the human brain. *Nature Reviews Neuroscience*, *3*(3), 243-249. <https://doi.org/10.1038/nrn756>
- Brett, M., Leff, A. P., Rorden, C., & Ashburner, J. (2001). Spatial normalization of brain images with focal lesions using cost function masking. *NeuroImage*, *14*(2), 486-500. <https://doi.org/10.1006/nimg.2001.0845>
- Brierley, J. B., & Excell, B. J. (1966). The effects of profound systemic hypotension upon the brain of M. rhesus : Physiological and pathological observations. *Brain: A Journal of Neurology*, *89*(2), 269-298.
- Burgess, P. W., & Shallice, T. (1996). Response suppression, initiation and strategy use following frontal lobe lesions. *Neuropsychologia*, *34*(4), 263-272.
- Burklen, K. (1924). *Blinden psychologie*. Leipzig: verlag von johann ambrosius barth.
- Butler, R. M., & Heimberg, R. G. (2020). Exposure therapy for eating disorders : A systematic review. *Clinical Psychology Review*, *78*, 101851. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2020.101851>
- Calder, A. J., Keane, J., Manes, F., Antoun, N., & Young, A. W. (2000). Impaired recognition and experience of disgust following brain injury. *Nature Neuroscience*, *3*(11), 1077-1078. <https://doi.org/10.1038/80586>
- Call, C., Walsh, B. T., & Attia, E. (2013). From DSM-IV to DSM-5 : Changes to eating disorder diagnoses. *Current Opinion in Psychiatry*, *26*(6), 532-536. <https://doi.org/10.1097/YCO.0b013e328365a321>
- Callicott, J. H., Bertolino, A., Mattay, V. S., Langheim, F. J., Duyn, J., Coppola, R., Goldberg, T. E., & Weinberger, D. R. (2000). Physiological dysfunction of the dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia revisited. *Cerebral Cortex (New York, N.Y.: 1991)*, *10*(11), 1078-1092.
- Callicott, J. H., Mattay, V. S., Verchinski, B. A., Marenco, S., Egan, M. F., & Weinberger, D. R. (2003). Complexity of prefrontal cortical dysfunction in schizophrenia : More than up or down. *The American Journal of Psychiatry*, *160*(12), 2209-2215.
- Cancel, A., Comte, M., Boutet, C., Schneider, F. C., Rousseau, P.-F., Boukezzi, S., Gay, A., Sigaud, T., Massoubre, C., Berna, F., Zendjidjian, X. Y., Azorin, J.-M., Blin, O., & Fakra, E. (2016). Childhood trauma and emotional processing circuits in schizophrenia : A functional connectivity study. *Schizophrenia Research*. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2016.12.003>
- Cannestra, A. F., Pouratian, N., Forage, J., Bookheimer, S. Y., Martin, N. A., & Toga, A. W. (2004). Functional magnetic resonance imaging and optical imaging for dominant-hemisphere perisylvian arteriovenous malformations. *Neurosurgery*, *55*(4), 804-812; discussion 812-814. <https://doi.org/10.1227/01.neu.0000137654.27826.71>
- Caras, A., Muge, L., Miller, W. K., Mansour, T. R., Schroeder, J., & Medhkour, A. (2020). Usefulness and Impact of Intraoperative Imaging for Glioma Resection on Patient Outcome and Extent of Resection : A Systematic Review and Meta-Analysis. *World Neurosurgery*, *134*, 98-110. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2019.10.072>
- Caredda, C., Cohen, J. E., Mahieu-Williams, L., Sablong, R., Sdika, M., Schneider, F. C., Picart, T., Guyotat, J., & Montcel, B. (2024). A priori free spectral unmixing with periodic absorbance changes : Application for auto-calibrated intraoperative functional brain mapping. *Biomedical Optics Express*, *15*(1), 387-412. <https://doi.org/10.1364/BOE.491292>
- Caredda, C., Mahieu-Williams, L., Sablong, R., Sdika, M., Schneider, F. C., Guyotat, J., & Montcel, B. (2021). Intraoperative Resting-State Functional Connectivity Based on RGB Imaging. *Diagnostics (Basel, Switzerland)*, *11*(11), 2067. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11112067>
- Caredda, C., Van Reeth, E., Mahieu-Williams, L., Sablong, R., Sdika, M., Schneider, F. C., Picart, T., Guyotat, J., & Montcel, B. (2023). Intraoperative identification of functional brain areas with RGB imaging using statistical parametric mapping : Simulation and clinical studies. *NeuroImage*, *278*, 120286. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2023.120286>
- Carter, C. S., Braver, T. S., Barch, D. M., Botvinick, M. M., Noll, D., & Cohen, J. D. (1998). Anterior cingulate cortex, error detection, and the online monitoring of performance. *Science (New York, N.Y.)*, *280*(5364), 747-749. <https://doi.org/10.1126/science.280.5364.747>
- Castellano, A., Cirillo, S., Bello, L., Riva, M., & Falini, A. (2017). Functional MRI for Surgery of Gliomas. *Current Treatment Options in Neurology*, *19*(10), 34. <https://doi.org/10.1007/s11940-017-0469-y>
- Castellano, A., Donatavi, M., Rudà, R., De Nuzzio, G., Riva, M., Iadanza, A., Bertero, L., Rucco, M., Bello, L., Soffietti, R., & Falini, A. (2016). Evaluation of low-grade glioma structural changes after chemotherapy using DTI-based histogram analysis and functional diffusion maps. *European Radiology*, *26*(5), 1263-1273. <https://doi.org/10.1007/s00330-015-3934-6>
- Cave, C. B., & Squire, L. R. (1991). Equivalent impairment of spatial and nonspatial memory following damage to the human hippocampus. *Hippocampus*, *1*(3), 329-340. <https://doi.org/10.1002/hipo.450010323>
- Caviness, V. S., Makris, N., Montinaro, E., Sahin, N. T., Bates, J. F., Schwamm, L., Caplan, D., & Kennedy, D. N. (2002). Anatomy of stroke, Part I: An MRI-based topographic and volumetric System of analysis. *Stroke*, *33*(11), 2549-2556. <https://doi.org/10.1161/01.str.0000036083.90045.08>
- Cecchetti, L., Ricciardi, E., Handjaras, G., Kupers, R., Ptito, M., & Pietrini, P. (2016). Congenital blindness affects diencephalic but not mesencephalic structures in the human brain. *Brain Structure & Function*, *221*(3), 1465-1480. <https://doi.org/10.1007/s00429-014-0984-5>
- Celle, S., Peyron, R., Faillenot, I., Pichot, V., Alabdullah, M., Gaspoz, J.-M., Laurent, B., Barthélémy, J.-C., & Roche, F. (2009). Undiagnosed sleep-related breathing disorders are associated with focal brainstem atrophy in the elderly. *Human Brain Mapping*, *30*(7), 2090-2097. <https://doi.org/10.1002/hbm.20650>
- Cesa, G. L., Manzoni, G. M., Bacchetta, M., Castelnuovo, G., Conti, S., Gaggioli, A., Mantovani, F., Molinari, E., Cárdenas-López, G., & Riva, G. (2013). Virtual Reality for Enhancing the Cognitive Behavioral Treatment of Obesity With Binge Eating Disorder : Randomized Controlled Study With One-Year Follow-up. *Journal of Medical Internet Research*, *15*(6), e2441. <https://doi.org/10.2196/jmir.2441>
- Chance, B., Zhuang, Z., UnAh, C., Alter, C., & Lipton, L. (1993). Cognition-activated low-frequency modulation of light absorption in human brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *90*(8), 3770-3774. <https://doi.org/10.1073/pnas.90.8.3770>
- Chebat, D.-R., Chen, J.-K., Schneider, F., Ptito, A., Kupers, R., & Ptito, M. (2007). Alterations in right posterior hippocampus in early blind individuals. *Neuroreport*, *18*(4), 329-333. <https://doi.org/10.1097/WNR.0b013e328202b70f8>
- Chebat, D.-R., Schneider, F. C., Kupers, R., & Ptito, M. (2011). Navigation with a sensory substitution device in congenitally blind individuals. *Neuroreport*, *22*(7), 342-347. <https://doi.org/10.1097/WNR.0b013e3283462def>
- Chebat, D.-R., Schneider, F. C., & Ptito, M. (2020a). Neural Networks Mediating Perceptual Learning in Congenital Blindness. *Scientific Reports*, *10*(1), 495. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-57217-w>

- Chebat, D.-R., Schneider, F. C., & Pfito, M. (2020b). Spatial Competence and Brain Plasticity in Congenital Blindness via Sensory Substitution Devices. *Frontiers in Neuroscience*, *14*. <https://doi.org/10.3389/fnins.2020.00815>
- Chebat, D.-R., Schneider, F. C., & Pfito, M. (2020c). Spatial Competence and Brain Plasticity in Congenital Blindness via Sensory Substitution Devices. *Frontiers in Neuroscience*, *14*. <https://doi.org/10.3389/fnins.2020.00815>
- Cheng, B., Forkert, N. D., Zavaglia, M., Hilgetag, C. C., Golsari, A., Siemonsen, S., Fiehler, J., Pedraza, S., Puig, J., Cho, T.-H., Alawneh, J., Baron, J.-C., Ostergaard, L., Gerloff, C., & Thomalla, G. (2014). Influence of stroke infarct location on functional outcome measured by the modified rankin scale. *Stroke*, *45*(6), 1695-1702. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.114.005152>
- Chmiel, J., Gladka, A., & Leszek, J. (2023). The Effect of Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) on Anorexia Nervosa : A Narrative Review. *Nutrients*, *15*(20), 4455. <https://doi.org/10.3390/nu15204455>
- Ciążyńska, J., & Maciaszek, J. (2022). Various Types of Virtual Reality-Based Therapy for Eating Disorders : A Systematic Review. *Journal of Clinical Medicine*, *11*(17), Article 17. <https://doi.org/10.3390/jcm11174956>
- Clus, D., Larsen, M. E., Lemey, C., & Berrouiguet, S. (2018). The Use of Virtual Reality in Patients with Eating Disorders : Systematic Review. *Journal of Medical Internet Research*, *20*(4), e7898. <https://doi.org/10.2196/jmir.7898>
- Cochereau, J., Deverduin, J., Herbet, G., Charroud, C., Boyer, A., Moritz-Gasser, S., Le Bars, E., Molino, F., Bonafé, A., Menjot de Champfleury, N., & Duffau, H. (2016). Comparison between resting state fMRI networks and responsive cortical stimulations in glioma patients. *Human Brain Mapping*, *37*(11), 3721-3732. <https://doi.org/10.1002/hbm.23270>
- Cohen, L. G., Celnik, P., Pascual-Leone, A., Corwell, B., Falz, L., Dambrosia, J., Honda, M., Sadato, N., Gerloff, C., Catalá, M. D., & Hallett, M. (1997). Functional relevance of cross-modal plasticity in blind humans. *Nature*, *389*(6647), 180-183. <https://doi.org/10.1038/38278>
- Collantoni, E., Michelon, S., Tenconi, E., Degortes, D., Titton, F., Manara, R., Clementi, M., Pinato, C., Forzan, M., Cassina, M., Santonastaso, P., & Favaro, A. (2016). Functional connectivity correlates of response inhibition impairment in anorexia nervosa. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, *247*, 9-16. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2015.11.008>
- Collette, F., Van der Linden, M., Delfiore, G., Degueldre, C., Luxen, A., & Salmon, E. (2001). The Functional Anatomy of Inhibition Processes Investigated with the Hayling Task. *NeuroImage*, *14*(2), 258-267. <https://doi.org/10.1006/nimg.2001.0846>
- Comte, M., Schön, D., Coull, J. T., Reynaud, E., Khalfa, S., Belzeaux, R., Ibrahim, E. C., Guedj, E., Blin, O., Weinberger, D. R., & Fakra, E. (2016). Dissociating Bottom-Up and Top-Down Mechanisms in the Cortico-Limbic System during Emotion Processing. *Cerebral Cortex (New York, N.Y.: 1991)*, *26*(1), 144-155. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhu185>
- Comte, M., Zendjidian, X. Y., Coull, J. T., Cancel, A., Boutet, C., Schneider, F. C., Sage, T., Lazerges, P.-E., Jaafari, N., Ibrahim, E. C., Azorin, J.-M., Blin, O., & Fakra, E. (2018). Impaired cortico-limbic functional connectivity in schizophrenia patients during emotion processing. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, *13*(4), 381-390. <https://doi.org/10.1093/scan/nsx083>
- Corbetta, M., Kincade, J. M., Ollinger, J. M., McAvoy, M. P., & Shulman, G. L. (2000). Voluntary orienting is dissociated from target detection in human posterior parietal cortex. *Nature Neuroscience*, *3*(3), 292-297. <https://doi.org/10.1038/73009>
- Crane, J., & Milner, B. (2005). What went where? Impaired object-location learning in patients with right hippocampal lesions. *Hippocampus*, *15*(2), 216-231. <https://doi.org/10.1002/hipo.20043>
- Cremers, H., van Tol, M.-J., Roelofs, K., Aleman, A., Zitman, F. G., van Buchem, M. A., Veltman, D. J., & van der Wee, N. J. A. (2011). Extraversion is linked to volume of the orbitofrontal cortex and amygdala. *PLoS One*, *6*(12), e28421. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0028421>
- Curtis, V. A., Bullmore, E. T., Brammer, M. J., Wright, I. C., Williams, S. C., Morris, R. G., Sharma, T. S., Murray, R. M., & McGuire, P. K. (1998). Attenuated frontal activation during a verbal fluency task in patients with schizophrenia. *The American Journal of Psychiatry*, *155*(8), 1056-1063.
- Dai, W., Shankaranarayanan, A., & Alsop, D. C. (2013). Volumetric measurement of perfusion and arterial transit delay using hadamard encoded continuous arterial spin labeling. *Magnetic Resonance in Medicine*, *69*(4), 1014-1022. <https://doi.org/10.1002/mrm.24335>
- Dalton, B., Maloney, E., Rennalls, S. J., Bartholdy, S., Kekic, M., McClelland, J., Campbell, I. C., Schmidt, U., & O'Daly, O. G. (2021). A pilot study exploring the effect of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) treatment on cerebral blood flow and its relation to clinical outcomes in severe enduring anorexia nervosa. *Journal of Eating Disorders*, *9*(1), 84. <https://doi.org/10.1186/s40337-021-00420-w>
- Davarian, F., Faeghi, F., Shahzadi, S., & Farshifar, Z. (2017). Diffusion Tensor Imaging for Glioma Grading : Analysis of Fiber Density Index. *Basic and Clinical Neuroscience*, *8*(1), 13-18. <https://doi.org/10.15412/J.BCN.03080102>
- Davis, F. C., Johnstone, T., Mazzulla, E. C., Oler, J. A., & Whalen, P. J. (2010). Regional response differences across the human amygdaloid complex during social conditioning. *Cerebral Cortex (New York, N.Y.: 1991)*, *20*(3), 612-621. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhp126>
- De Volder, A. G., Bol, A., Blin, J., Robert, A., Arno, P., Grandin, C., Michel, C., & Veraart, C. (1997). Brain energy metabolism in early blind subjects : Neural activity in the visual cortex. *Brain Research*, *750*(1-2), 235-244. [https://doi.org/10.1016/s0006-8993\(96\)01352-2](https://doi.org/10.1016/s0006-8993(96)01352-2)
- De Witt Hamer, P. C., Robles, S. G., Zwinderman, A. H., Duffau, H., & Berger, M. S. (2012). Impact of intraoperative stimulation brain mapping on glioma surgery outcome : A meta-analysis. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, *30*(20), 2559-2565. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.38.4818>
- Deco, G., Rolls, E. T., & Romo, R. (2009). Stochastic dynamics as a principle of brain function. *Progress in Neurobiology*, *88*(1), 1-16. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2009.01.006>
- de Haan, B., & Karnath, H.-O. (2018). A hitchhiker's guide to lesion-behaviour mapping. *Neuropsychologia*, *115*, 5-16. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2017.10.021>
- DeKosky, S. T., & Marek, K. (2003). Looking backward to move forward : Early detection of neurodegenerative disorders. *Science (New York, N.Y.)*, *302*(5646), 830-834. <https://doi.org/10.1126/science.1090349>
- Della Puppa, A., Munari, M., Gardiman, M. P., & Volpin, F. (2019). Combined Fluorescence Using 5-Aminolevulinic Acid and Fluorescein Sodium at Glioblastoma Border : Intraoperative Findings and Histopathologic Data About 3 Newly Diagnosed Consecutive Cases. *World Neurosurgery*, *122*, e856-e863. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2018.10.163>
- de Margerie-Mellon, C., Turc, G., Tisserand, M., Naggara, O., Calvet, D., Legrand, L., Meder, J.-F., Mas, J.-L., Baron, J.-C., & Oppenheim, C. (2013). Can DWI-ASPECTS substitute for lesion volume in acute stroke? *Stroke*, *44*(12), 3565-3567. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.113.003047>
- Derdeyn, C. P., Khosla, A., Videen, T. O., Fritsch, S. M., Carpenter, D. L., Grubb, R. L., & Powers, W. J. (2001). Severe hemodynamic impairment and border zone—Region infarction. *Radiology*, *220*(1), 195-201. <https://doi.org/10.1148/radiology.220.1.r01jl09195>
- Detre, J. A., Leigh, J. S., Williams, D. S., & Koretsky, A. P. (1992). Perfusion imaging. *Magnetic Resonance in Medicine*, *23*(1), 37-45. <https://doi.org/10.1002/mrm.1910230106>
- Di Luca, M., Baker, M., Corradetti, R., Kettenmann, H., Mendlewicz, J., Olesen, J., Ragan, I., & Westphal, M. (2011). Consensus document on European brain research. *The European Journal of Neuroscience*, *33*(5), 768-818. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2010.07596.x>
- Dirnagl, U., Iadecola, C., & Moskowitz, M. A. (1999). Pathobiology of ischaemic stroke : An integrated view. *Trends in Neurosciences*, *22*(9), 391-397.

- Donnan, G. A., & Davis, S. M. (2002). Neuroimaging, the ischaemic penumbra, and selection of patients for acute stroke therapy. *The Lancet. Neurology*, *1*(7), 417-425.
- Donnan, G. A., Norrving, B., Bamford, J. M., & Bogousslavsky, J. (1993). Subcortical Infarction: Classification and Terminology. *Cerebrovascular Diseases*, *3*(4), 248-251. <https://doi.org/10.1159/000108710>
- Doraiswamy, P. M., Krishnan, K. R., Figiel, G. S., Husain, M. M., Boyko, O. B., Rockwell, W. J., & Ellinwood, E. H. (1990). A brain magnetic resonance imaging study of pituitary gland morphology in anorexia nervosa and bulimia. *Biological Psychiatry*, *28*(2), 110-116. [https://doi.org/10.1016/0006-3223\(90\)90628-f](https://doi.org/10.1016/0006-3223(90)90628-f)
- Doty, R. L., Shaman, P., & Dann, M. (1984). Development of the University of Pennsylvania Smell Identification Test: A standardized microencapsulated test of olfactory function. *Physiology & Behavior*, *32*(3), 489-502. [https://doi.org/10.1016/0031-9384\(84\)90269-5](https://doi.org/10.1016/0031-9384(84)90269-5)
- Drewnowski, A., Pierce, B., & Halmi, K. A. (1988). Fat aversion in eating disorders. *Appetite*, *10*(2), 119-131. [https://doi.org/10.1016/0195-6663\(88\)90063-3](https://doi.org/10.1016/0195-6663(88)90063-3)
- Duffau, H., Capelle, L., Denvil, D., Sichez, N., Gatignol, P., Lopes, M., Mitchell, M.-C., Sichez, J.-P., & Van Effenterre, R. (2003). Functional recovery after surgical resection of low grade gliomas in eloquent brain: Hypothesis of brain compensation. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, *74*(7), 901-907. <https://doi.org/10.1136/jnnp.74.7.901>
- Ekstrom, A. D., Kahana, M. J., Caplan, J. B., Fields, T. A., Isham, E. A., Newman, E. L., & Fried, I. (2003). Cellular networks underlying human spatial navigation. *Nature*, *425*(6954), 184-188. <https://doi.org/10.1038/nature01964>
- El-Serougy, L., Abdel Razek, A. A. K., Ezzat, A., Eldawoody, H., & El-Morsy, A. (2016). Assessment of diffusion tensor imaging metrics in differentiating low-grade from high-grade gliomas. *The Neuroradiology Journal*, *29*(5), 400-407. <https://doi.org/10.1177/1971400916665382>
- Elst, P.-P., Javerliat, C., Villenave, S., & Lavoué, G. (2024). Demonstrating Nebula: Dynamic Multi-Scents in 6DoF Virtual Reality. *2024 IEEE Conference on Virtual Reality and 3D User Interfaces Abstracts and Workshops (VRW)*, 1174-1175. <https://doi.org/10.1109/VRW62533.2024.00381>
- Estour, B., Germain, N., Diconne, E., Frere, D., Cottet-Emard, J.-M., Carrot, G., Lang, F., & Galusca, B. (2010). Hormonal profile heterogeneity and short-term physical risk in restrictive anorexia nervosa. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, *95*(5), 2203-2210. <https://doi.org/10.1210/jc.2009-2608>
- Estour, B., Marouani, N., Sigaud, T., Lang, F., Fakra, E., Ling, Y., Diamondé, A., Minnion, J. S., Galusca, B., & Germain, N. (2017). Differentiating constitutional thinness from anorexia nervosa in DSM 5 era. *Psychoneuroendocrinology*, *84*, 94-100. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2017.06.015>
- Fanselow, M. S., & Dong, H.-W. (2010). Are the dorsal and ventral hippocampus functionally distinct structures? *Neuron*, *65*(1), 7-19. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2009.11.031>
- Farah, M. J. (1994). Neuropsychological inference with an interactive brain: A critique of the "locality" assumption. *Behavioral and Brain Sciences*, *17*(1), 43-61. <https://doi.org/10.1017/S0140525X00033306>
- Feigenbaum, J. D., & Morris, R. G. (2004). Allocentric versus egocentric spatial memory after unilateral temporal lobectomy in humans. *Neuropsychology*, *18*(3), 462-472. <https://doi.org/10.1037/0894-4105.18.3.462>
- Feinberg, D. A., Beckett, A., & Chen, L. (2013). Arterial spin labeling with simultaneous multi-slice echo planar imaging. *Magnetic Resonance in Medicine*, *70*(6), 1500-1506. <https://doi.org/10.1002/mrm.24994>
- Fernández-Seara, M. A., Edlow, B. L., Hoang, A., Wang, J., Feinberg, D. A., & Detre, J. A. (2008). Minimizing acquisition time of arterial spin labeling at 3T. *Magnetic Resonance in Medicine*, *59*(6), 1467-1471. <https://doi.org/10.1002/mrm.21633>
- Fernstrom, M. H., Weltzin, T. E., Neuberger, S., Srinivasagam, N., & Kaye, W. H. (1994). Twenty-four-hour food intake in patients with anorexia nervosa and in healthy control subjects. *Biological Psychiatry*, *36*(10), 696-702. [https://doi.org/10.1016/0006-3223\(94\)91179-7](https://doi.org/10.1016/0006-3223(94)91179-7)
- Fink, J. N., Selim, M. H., Kumar, S., Voetsch, B., Fong, W. C., & Caplan, L. R. (2005). Insular cortex infarction in acute middle cerebral artery territory stroke: Predictor of stroke severity and vascular lesion. *Archives of Neurology*, *62*(7), 1081-1085. <https://doi.org/10.1001/archneur.62.7.1081>
- Foerde, K., Steinglass, J. E., Shohamy, D., & Walsh, B. T. (2015). Neural mechanisms supporting maladaptive food choices in anorexia nervosa. *Nature Neuroscience*, *18*(11), 1571-1573. <https://doi.org/10.1038/nn.4136>
- Fortin, M., Voss, P., Lord, C., Lassonde, M., Pruessner, J., Saint-Amour, D., Rainville, C., & Lepore, F. (2008). Wayfinding in the blind: Larger hippocampal volume and supranormal spatial navigation. *Brain: A Journal of Neurology*, *131*(Pt 11), 2995-3005. <https://doi.org/10.1093/brain/awn250>
- Fox, M. D., & Raichle, M. E. (2007). Spontaneous fluctuations in brain activity observed with functional magnetic resonance imaging. *Nature Reviews Neuroscience*, *8*(9), 700-711. <https://doi.org/10.1038/nrn2201>
- Fox, M. D., Snyder, A. Z., Vincent, J. L., Corbetta, M., Van Essen, D. C., & Raichle, M. E. (2005). The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *102*(27), 9673-9678.
- Frank, G. K., Bailer, U. F., Henry, S. E., Drevets, W., Meltzer, C. C., Price, J. C., Mathis, C. A., Wagner, A., Hoge, J., Ziolkowski, S., Barbarich-Marsteller, N., Weissfeld, L., & Kaye, W. H. (2005). Increased dopamine D2/D3 receptor binding after recovery from anorexia nervosa measured by positron emission tomography and [¹¹C]raclopride. *Biological Psychiatry*, *58*(11), 908-912. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.05.003>
- Frank, G. K. W., Shott, M. E., Stoddard, J., Swindle, S., & Pryor, T. L. (2021). Association of Brain Reward Response With Body Mass Index and Ventral Striatal-Hypothalamic Circuitry Among Young Women With Eating Disorders. *JAMA Psychiatry*, *78*(10), 1123-1133. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2021.1580>
- Frank, J. B. (2022). Psychiatrists Are From Mars; Neurologists Are From Missouri: Clinical Neuroscience and the Future of Psychiatry. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, *210*(4), 231-234. <https://doi.org/10.1097/NMD.0000000000001467>
- Frank, R. J., Damasio, H., & Grabowski, T. J. (1997). Brainvox: An interactive, multimodal visualization and analysis system for neuroanatomical imaging. *NeuroImage*, *5*(1), 13-30. <https://doi.org/10.1006/nimg.1996.0250>
- Frankel, R. J., & Jenkins, J. S. (1975). Hypothalamic-pituitary function in anorexia nervosa. *Acta Endocrinologica*, *78*(2), 209-221. <https://doi.org/10.1530/acta.0.0780209>
- Franquet, A., Avril, S., Le Riche, R., Badel, P., Schneider, F. C., Boissier, C., & Favre, J.-P. (2013). Identification of the in vivo elastic properties of common carotid arteries from MRI: A study on subjects with and without atherosclerosis. *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*. <https://doi.org/10.1016/j.jmbbm.2013.03.016>
- Franquet, A., Avril, S., Le Riche, R., Badel, P., Schneider, F., Li, Z., Boissier, C., & Favre, J. (2013). A new method for the in vivo identification of mechanical properties in arteries from cine MRI images: Theoretical framework and validation. *IEEE Transactions on Medical Imaging*. <https://doi.org/10.1109/TMI.2013.2257828>
- Fransson, P. (2006). How default is the default mode of brain function? Further evidence from intrinsic BOLD signal fluctuations. *Neuropsychologia*, *44*(14), 2836-2845.
- Freedman, D. J., Riesenhuber, M., Poggio, T., & Miller, E. K. (2001). Categorical representation of visual stimuli in the primate prefrontal cortex. *Science (New York, N.Y.)*, *291*(5502), 312-316. <https://doi.org/10.1126/science.291.5502.312>
- frey, rt, woods, dl, knights, rt, & scabini, d. (1987). *Defining functional areas with averaged CT scans*. *13*, 1266. https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Defining%20functional%20cortical%20areas%20with%20%27averaged%27%20CT%20scans&journal=Soc.%20Neurosci.%20Abstr.&volume=13&publication_year=1987&author=Frey%2CR&author=Woods%2CDL&author=Knight%2CRT&author=Scabini%2CD
- Friston, K. J., Holmes, A. P., Poline, J. B., Grasby, P. J., Williams, S. C., Frackowiak, R. S., & Turner, R. (1995). Analysis of fMRI time-series revisited. *Neuroimage*, *2*(1), 45-53.

- Gagnon, L., Kupers, R., Schneider, F. C., & Ptito, M. (2010). Tactile maze solving in congenitally blind individuals. *Neuroreport*, *21*(15), 989-992. <https://doi.org/10.1097/WNR.0b013e32833eaaf9>
- Galusca, B., Costes, N., Zito, N. G., Peyron, R., Bossu, C., Lang, F., Le Bars, D., & Estour, B. (2008). Organic background of restrictive-type anorexia nervosa suggested by increased serotonin 1A receptor binding in right frontotemporal cortex of both lean and recovered patients: [18F]MPFP PET scan study. *Biological Psychiatry*, *64*(11), 1009-1013. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.06.006>
- Galusca, B., Traverse, B., Costes, N., Massoubre, C., Le Bars, D., Estour, B., Germain, N., & Redouté, J. (2020). Decreased cerebral opioid receptors availability related to hormonal and psychometric profile in restrictive-type anorexia nervosa. *Psychoneuroendocrinology*, *118*, 104711. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2020.104711>
- Gamer, M., Zurowski, B., & Büchel, C. (2010). Different amygdala subregions mediate valence-related and attentional effects of oxytocin in humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *107*(20), 9400-9405. <https://doi.org/10.1073/pnas.1000985107>
- Gasser, T., Sandalcioglu, E., Schoch, B., Gizewski, E., Forsting, M., Stolke, D., & Wiedemayer, H. (2005). Functional magnetic resonance imaging in anesthetized patients: A relevant step toward real-time intraoperative functional neuroimaging. *Neurosurgery*, *57*(1 Suppl), 94-99; discussion 94-99. <https://doi.org/10.1227/01.neu.0000163488.91335.c5>
- Genovese, C. R., Lazar, N. A., & Nichols, T. (2002). Thresholding of statistical maps in functional neuroimaging using the false discovery rate. *Neuroimage*, *15*(4), 870-878.
- Gerard, I. J., Kersten-Oertel, M., Hall, J. A., Sirhan, D., & Collins, D. L. (2020). Brain Shift in Neuronavigation of Brain Tumors: An Updated Review of Intra-Operative Ultrasound Applications. *Frontiers in Oncology*, *10*, 618837. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.618837>
- Gérard, N., Pieters, G., Goffin, K., Bormans, G., & Van Laere, K. (2011). Brain type 1 cannabinoid receptor availability in patients with anorexia and bulimia nervosa. *Biological Psychiatry*, *70*(8), 777-784. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2011.05.010>
- Gerritsen, J. K. W., Arends, L., Klimek, M., Dirven, C. M. F., & Vincent, A. J.-P. E. (2019). Impact of intraoperative stimulation mapping on high-grade glioma surgery outcome: A meta-analysis. *Acta Neurochirurgica*, *161*(1), 99-107. <https://doi.org/10.1007/s00701-018-3732-4>
- Giannoni, L., Marradi, M., Marchetti, M., Degl'Innocenti, D. R., Ezhov, I., Caredda, C., Gautheron, A., Fort, F., Schneider, F., Berhouma, M., Bonaudo, C., Picart, T., Lange, F., Krischak, K., Gordebeke, P., Alfieri, D., Rückert, D., Montcel, B., Puppa, A. D., ... Pavone, F. S. (2023). HyperProbe consortium: Innovate tumour neurosurgery with innovative photonic solutions. *Diffuse Optical Spectroscopy and Imaging IX*, 12628, 80-87. <https://doi.org/10.1117/12.2670764>
- Giroux, P., Sirigu, A., Schneider, F., & Dubernard, J. M. (2001). Cortical reorganization in motor cortex after graft of both hands. *Nature Neuroscience*, *4*(7), 691-692. <https://doi.org/10.1038/89472>
- Glahn, D. C., Ragland, J. D., Abramoff, A., Barrett, J., Laird, A. R., Bearden, C. E., & Velligan, D. I. (2005). Beyond hypofrontality: A quantitative meta-analysis of functional neuroimaging studies of working memory in schizophrenia. *Human Brain Mapping*, *25*(1), 60-69. <https://doi.org/10.1002/hbm.20138>
- Golledge, J., Greenhalgh, R. M., & Davies, A. H. (2000). The symptomatic carotid plaque. *Stroke; a Journal of Cerebral Circulation*, *31*(3), 774-781.
- González, R. G., Lev, M. H., Goldmacher, G. V., Smith, W. S., Payabvash, S., Harris, G. J., Halpern, E. F., Koroshetz, W. J., Camargo, E. C. S., Dillon, W. P., & Furie, K. L. (2012). Improved outcome prediction using CT angiography in addition to standard ischemic stroke assessment: Results from the STOPStroke study. *PLoS One*, *7*(1), e30352. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0030352>
- Good, C. D., Johnsrude, I. S., Ashburner, J., Henson, R. N., Friston, K. J., & Frackowiak, R. S. (2001). A voxel-based morphometric study of ageing in 465 normal adult human brains. *NeuroImage*, *14*(1 Pt 1), 21-36. <https://doi.org/10.1006/nimg.2001.0786>
- Gordon, I., Zagoory-Sharon, O., Leckman, J. F., & Feldman, R. (2010). Oxytocin and the Development of Parenting in Humans. *Biological Psychiatry*, *68*(4), 377-382. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2010.02.005>
- Gori, M., Cappagli, G., Baud-Bovy, G., & Finocchietti, S. (2017). Shape Perception and Navigation in Blind Adults. *Frontiers in Psychology*, *8*, 10. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2017.00010>
- Gori, M., Sandini, G., Martinoli, C., & Burr, D. C. (2014). Impairment of auditory spatial localization in congenitally blind human subjects. *Brain: A Journal of Neurology*, *137*(Pt 1), 288-293. <https://doi.org/10.1093/brain/awt311>
- Graci, V., Elliott, D. B., & Buckley, J. G. (2010). Utility of peripheral visual cues in planning and controlling adaptive gait. *Optometry and Vision Science: Official Publication of the American Academy of Optometry*, *87*(1), 21-27. <https://doi.org/10.1097/OPX.0b013e3181c1d547>
- Grady, C. L., McIntosh, A. R., Beig, S., Keightley, M. L., Burian, H., & Black, S. E. (2003). Evidence from Functional Neuroimaging of a Compensatory Prefrontal Network in Alzheimer's Disease. *Journal of Neuroscience*, *23*(3), 986-993. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.23-03-00986.2003>
- Grange, R., Grange, S., Lutz, N., Garnier, P., Marinescu, D., Varvat, J., Barral, F. G., Boutet, C., & Schneider, F. C. (2022). Internal border zone injury predicts the functional outcome of acute MCA stroke patients. *Journal of Neuroradiology*. <https://doi.org/10.1016/j.neurad.2022.03.012>
- Grange, S., Grange, R., Garnier, P., Varvat, J., Marinescu, D., Barral, F.-G., Boutet, C., & Schneider, F. C. (2020a). Boundary and vulnerability estimation of the internal borderzone using ischemic stroke lesion mapping. *Scientific Reports*, *10*(1), 1662. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-58480-y>
- Grange, S., Grange, R., Garnier, P., Varvat, J., Marinescu, D., Barral, F.-G., Boutet, C., & Schneider, F. C. (2020b). Boundary and vulnerability estimation of the internal borderzone using ischemic stroke lesion mapping. *Scientific Reports*, *10*(1), 1662. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-58480-y>
- Grønholdt, M. L., Nordestgaard, B. G., Schroeder, T. V., Vorstrup, S., & Silleesen, H. (2001). Ultrasonic echolucent carotid plaques predict future strokes. *Circulation*, *104*(1), 68-73.
- Günther, M., Oshio, K., & Feinberg, D. A. (2005). Single-shot 3D imaging techniques improve arterial spin labeling perfusion measurements. *Magnetic Resonance in Medicine*, *54*(2), 491-498. <https://doi.org/10.1002/mrm.20580>
- Gusnard, D. A., Raichle, M. E., & Raichle, M. E. (2001). Searching for a baseline: Functional imaging and the resting human brain. *Nat Rev Neurosci*, *2*(10), 685-694.
- Guyotat, J., Signorelli, F., Isnard, J., Stan, H., Mohammadi, R., Schneider, F., & Bret, P. (2001). [Perioperative cortical stimulation of language fields under local anesthesia in preparation to excision of tumors of the dominant hemisphere]. *Neuro-Chirurgie*, *47*(6), 523-532; discussion 533.
- Håberg, A., Kvistad, K. A., Unsgård, G., & Haraldseth, O. (2004). Preoperative blood oxygen level-dependent functional magnetic resonance imaging in patients with primary brain tumors: Clinical application and outcome. *Neurosurgery*, *54*(4), 902-914; discussion 914-915.
- Harikumar, A., Solovyeva, K. P., Misiura, M., Iraj, A., Plis, S. M., Pearlson, G. D., Turner, J. A., & Calhoun, V. D. (2023). Revisiting Functional Dysconnectivity: A Review of Three Model Frameworks in Schizophrenia. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, *23*(12), 937-946. <https://doi.org/10.1007/s11910-023-01325-8>
- Harvey, P. O., Le Bastard, G., Pochon, J. B., Levy, R., Allilaire, J. F., Dubois, B., & Fossati, P. (2004). Executive functions and updating of the contents of working memory in unipolar depression. *Journal of Psychiatric Research*, *38*(6), 567-576. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2004.03.003>
- Hasher, L., Zacks, R. T., & May, C. P. (1999). Inhibitory control, circadian arousal, and age. In *Attention and performance XVII: Cognitive regulation of performance: Interaction of theory and application* (p. 653-675). The MIT Press.
- Hecht, D. (2010). Transcranial direct current stimulation in the treatment of anorexia. *Medical Hypotheses*, *74*(6), 1044-1047. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2009.12.032>

- Heimler, B., Striem-Amit, E., & Amedi, A. (2015). Origins of task-specific sensory-independent organization in the visual and auditory brain: Neuroscience evidence, open questions and clinical implications. *Current Opinion in Neurobiology*, 35, 169-177. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2015.09.001>
- Heine, L., Bahri, M. A., Cavaliere, C., Soddu, A., Laureys, S., Ptito, M., & Kupers, R. (2015). Prevalence of increases in functional connectivity in visual, somatosensory and language areas in congenital blindness. *Frontiers in Neuroanatomy*, 9, 86. <https://doi.org/10.3389/fnana.2015.00086>
- Heinsius, T., Bogousslavsky, J., & Van Melle, G. (1998). Large infarcts in the middle cerebral artery territory. Etiology and outcome patterns. *Neurology*, 50(2), 341-350.
- Herholz, K. (1996). Neuroimaging in anorexia nervosa. *Psychiatry Research*, 62(1), 105-110. [https://doi.org/10.1016/0165-1781\(96\)02990-3](https://doi.org/10.1016/0165-1781(96)02990-3)
- Hill, M. D., Rowley, H. A., Adler, F., Eliasziw, M., Furlan, A., Higashida, R. T., Wechsler, L. R., Roberts, H. C., Dillon, W. P., Fischbein, N. J., Firszt, C. M., Schulz, G. A., Buchan, A. M., & PROACT-II Investigators. (2003). Selection of acute ischemic stroke patients for intra-arterial thrombolysis with pro-urokinase by using ASPECTS. *Stroke; a Journal of Cerebral Circulation*, 34(8), 1925-1931. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000082483.37127.D0>
- Hirsch, J., Ruge, M. I., Kim, K. H., Correa, D. D., Victor, J. D., Relkin, N. R., Labar, D. R., Krol, G., Bilsky, M. H., Souweidane, M. M., DeAngelis, L. M., & Gutin, P. H. (2000). An integrated functional magnetic resonance imaging procedure for preoperative mapping of cortical areas associated with tactile, motor, language, and visual functions. *Neurosurgery*, 47(3), 711-721; discussion 721-722.
- Hoang, D. H., Pagnier, A., Cousin, E., Guichardet, K., Schiff, I., Icher, C., Dilharreguy, B., Grill, J., Frappaz, D., Berger, C., Schneider, F., Dubois-Teklali, F., & Krainik, A. (2019). Anatomic-functional study of the cerebellum in working memory in children treated for medulloblastoma. *Journal of Neuroradiology. Journal De Neuroradiologie*. <https://doi.org/10.1016/j.neurad.2019.01.093>
- Hopfinger, J. B., Buonocore, M. H., & Mangun, G. R. (2000). The neural mechanisms of top-down attentional control. *Nature Neuroscience*, 3(3), 284-291. <https://doi.org/10.1038/72999>
- Howard, R., Trend, P., & Russell, R. W. (1987). Clinical features of ischemia in cerebral arterial border zones after periods of reduced cerebral blood flow. *Archives of Neurology*, 44(9), 934-940.
- Hummel, T., Sekinger, B., Wolf, S. R., Pauli, E., & Kobal, G. (1997). « Sniffin » sticks: Olfactory performance assessed by the combined testing of odor identification, odor discrimination and olfactory threshold. *Chemical Senses*, 22(1), 39-52. <https://doi.org/10.1093/chemse/22.1.39>
- Islam, M. A., Fagundo, A. B., Arcelus, J., Agüera, Z., Jiménez-Murcia, S., Fernández-Real, J. M., Tinahones, F. J., de la Torre, R., Botella, C., Frühbeck, G., Casanueva, F. F., Menchón, J. M., & Fernandez-Aranda, F. (2015). Olfaction in eating disorders and abnormal eating behavior: A systematic review. *Frontiers in Psychology*, 6, 1431. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2015.01431>
- Ius, T., Mazzucchi, E., Tomasino, B., Pualetto, G., Sabatino, G., Della Pepa, G. M., La Rocca, G., Battistella, C., Olivi, A., & Skrap, M. (2021). Multimodal integrated approaches in low grade glioma surgery. *Scientific Reports*, 11(1), 9964. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-87924-2>
- Jacob, C., Rainville, C., Trognon, A., & Rivasseau-Jonveaux, T. (2018). Navigation spatiale: Quels enjeux pour la neuropsychologie? *Revue de neuropsychologie*, 10(2), 150-158. <https://doi.org/10.1684/nrp.2018.0460>
- Jansen, A., Menke, R., Sommer, J., Förster, A. F., Bruchmann, S., Hempleman, J., Weber, B., & Knecht, S. (2006). The assessment of hemispheric lateralization in functional MRI--robustness and reproducibility. *NeuroImage*, 33(1), 204-217. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.06.019>
- Javerliat, C., Elst, P.-P., Saive, A.-L., Baert, P., & Lavoué, G. (2022). Nebula: An Affordable Open-Source and Autonomous Olfactory Display for VR Headsets. *Proceedings of the 28th ACM Symposium on Virtual Reality Software and Technology*, 1-8. <https://doi.org/10.1145/3562939.3565617>
- Jiang, T., Soussignan, R., Carrier, E., & Royet, J.-P. (2019). Dysfunction of the Mesolimbic Circuit to Food Odors in Women With Anorexia and Bulimia Nervosa: A fMRI Study. *Frontiers in Human Neuroscience*, 13, 117. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2019.00117>
- Juurmaa, J. (1965). *An Analysis of the Components of Orientation Ability and Mental: Manipulation of Spatial Relationships*. (Institute of Occupational Health.)
- Kapur, S., Phillips, A. G., & Insel, T. R. (2012). Why has it taken so long for biological psychiatry to develop clinical tests and what to do about it? *Molecular Psychiatry*, 17(12), 1174-1179. <https://doi.org/10.1038/mp.2012.105>
- Karin, O., Raz, M., & Alon, U. (2021). An opponent process for alcohol addiction based on changes in endocrine gland mass. *iScience*, 24(3), 102127. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2021.102127>
- Kaye, W. H., Fudge, J. L., & Paulus, M. (2009). New insights into symptoms and neurocircuit function of anorexia nervosa. *Nature Reviews. Neuroscience*, 10(8), 573-584. <https://doi.org/10.1038/nrn2682>
- Kee, K. S., Green, M. F., Mintz, J., & Brekke, J. S. (2003). Is emotion processing a predictor of functional outcome in schizophrenia? *Schizophrenia Bulletin*, 29(3), 487-497. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.schbul.a007021>
- Keetels, M., & Vroomen, J. (2012). Perception of Synchrony between the Senses. In M. M. Murray & M. T. Wallace (Éds.), *The Neural Bases of Multisensory Processes*. CRC Press/Taylor & Francis. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK92837/>
- Kim, D.-E., Park, J.-H., Schellingerhout, D., Ryu, W.-S., Lee, S.-K., Jang, M. U., Jeong, S.-W., Na, J.-Y., Park, J. E., Lee, E. J., Cho, K.-H., Kim, J.-T., Kim, B. J., Han, M.-K., Lee, J., Cha, J.-K., Kim, D.-H., Lee, S. J., Ko, Y., ... Bae, H.-J. (2019). Mapping the Supratentorial Cerebral Arterial Territories Using 1160 Large Artery Infarcts. *JAMA Neurology*, 76(1), 72-80. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2018.2808>
- Kim, S. G., & Tsekos, N. V. (1997). Perfusion imaging by a flow-sensitive alternating inversion recovery (FAIR) technique: Application to functional brain imaging. *Magnetic Resonance in Medicine*, 37(3), 425-435. <https://doi.org/10.1002/mrm.1910370321>
- Kim, T., Shin, W., Zhao, T., Beall, E. B., Lowe, M. J., & Bae, K. T. (2013). Whole brain perfusion measurements using arterial spin labeling with multiband acquisition. *Magnetic Resonance in Medicine*, 70(6), 1653-1661. <https://doi.org/10.1002/mrm.24880>
- Kinnaird, E., Stewart, C., & Tchanturia, K. (2018). Taste sensitivity in anorexia nervosa: A systematic review. *The International Journal of Eating Disorders*, 51(8), 771-784. <https://doi.org/10.1002/eat.22886>
- Kodumuri, N., Sebastian, R., Davis, C., Posner, J., Kim, E. H., Tippett, D. C., Wright, A., & Hillis, A. E. (2016). The association of insular stroke with lesion volume. *NeuroImage: Clinical*, 11(Supplement C), 41-45. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2016.01.007>
- Kraemer, W. J., & Ratamess, N. A. (2005). Hormonal responses and adaptations to resistance exercise and training. *Sports Medicine (Auckland, N.Z.)*, 35(4), 339-361. <https://doi.org/10.2165/00007256-200535040-00004>
- Krishnan, R., Raabe, A., Hattingen, E., Szelényi, A., Yahya, H., Hermann, E., Zimmermann, M., & Seifert, V. (2004). Functional magnetic resonance imaging-integrated neuronavigation: Correlation between lesion-to-motor cortex distance and outcome. *Neurosurgery*, 55(4), 904-914; discussion 914-915.
- Kullmann, S., Giel, K. E., Teufel, M., Thiel, A., Zipfel, S., & Preissl, H. (2014). Aberrant network integrity of the inferior frontal cortex in women with anorexia nervosa. *NeuroImage: Clinical*, 4, 615-622. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2014.04.002>
- Kupers, R., Beaulieu-Lefebvre, M., Schneider, F. C., Kassuba, T., Paulson, O. B., Siebner, H. R., & Ptito, M. (2011). Neural correlates of olfactory processing in congenital blindness. *Neuropsychologia*, 49(7), 2037-2044. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2011.03.033>
- Kupers, R., Chebat, D. R., Madsen, K. H., Paulson, O. B., & Ptito, M. (2010). Neural correlates of virtual route recognition in congenital blindness. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 107(28), 12716-12721. <https://doi.org/10.1073/pnas.1006199107>

- Kupers, R., & Ptito, M. (2014). Compensatory plasticity and cross-modal reorganization following early visual deprivation. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *41*, 36-52. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2013.08.001>
- Kupers, R., Schneider, F. C. G., Christensen, R., Naert, A., Husted, H., Paulson, O. B., & Kehlet, H. (2009). No evidence for generalized increased postoperative responsiveness to pain : A combined behavioral and serial functional magnetic resonance imaging study. *Anesthesia and Analgesia*, *109*(2), 600-606. <https://doi.org/10.1213/ane.0b013e3181ac1866>
- Lang, E. W., Daffertshofer, M., Daffertshofer, A., Wirth, S. B., Chesnut, R. M., & Hennerici, M. (1995). Variability of vascular territory in stroke. Pitfalls and failure of stroke pattern interpretation. *Stroke*, *26*(6), 942-945.
- Laredo, C., Zhao, Y., Rudilosso, S., Renú, A., Pariente, J. C., Chamorro, Á., & Urra, X. (2018). Prognostic Significance of Infarct Size and Location : The Case of Insular Stroke. *Scientific Reports*, *8*(1), 1-10. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-27883-3>
- Larkman, D. J., Hajnal, J. V., Herlihy, A. H., Coutts, G. A., Young, I. R., & Ehnholm, G. (2001). Use of multicoil arrays for separation of signal from multiple slices simultaneously excited. *Journal of Magnetic Resonance Imaging: JMRI*, *13*(2), 313-317. [https://doi.org/10.1002/1522-2586\(200102\)13:2<313::aid-jmri1045>3.0.co;2-w](https://doi.org/10.1002/1522-2586(200102)13:2<313::aid-jmri1045>3.0.co;2-w)
- Lavie, P., Lavie, L., & Herer, P. (2005). All-cause mortality in males with sleep apnoea syndrome : Declining mortality rates with age. *European Respiratory Journal*, *25*(3), 514-520. <https://doi.org/10.1183/09031936.05.00051504>
- Lee, C. C., Ward, H. A., Sharbrough, F. W., Meyer, F. B., Marsh, W. R., Raffel, C., So, E. L., Cascino, G. D., Shin, C., Xu, Y., Riederer, S. J., & Jack, C. R. (1999). Assessment of functional MR imaging in neurosurgical planning. *AJNR. American Journal of Neuroradiology*, *20*(8), 1511-1519.
- Lee, H.-J., Macbeth, A. H., Pagani, J. H., & Young, W. S. (2009). Oxytocin : The great facilitator of life. *Progress in Neurobiology*, *88*(2), 127-151. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2009.04.001>
- Lee, M. H., Smyser, C. D., & Shimony, J. S. (2012). Resting-State fMRI : A Review of Methods and Clinical Applications. *American Journal of Neuroradiology*. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A3263>
- Lehéricy, S., Duffau, H., Cornu, P., Capelle, L., Pidoux, B., Carpentier, A., Auliac, S., Clemenceau, S., Sichez, J. P., Bitar, A., Valery, C. A., Van Effenterre, R., Faillot, T., Srour, A., Fohanno, D., Philippon, J., Le Bihan, D., & Marsault, C. (2000). Correspondence between functional magnetic resonance imaging somatotopy and individual brain anatomy of the central region : Comparison with intraoperative stimulation in patients with brain tumors. *Journal of Neurosurgery*, *92*(4), 589-598. <https://doi.org/10.3171/jns.2000.92.4.0589>
- Leporé, N., Shi, Y., Lepore, F., Fortin, M., Voss, P., Chou, Y.-Y., Lord, C., Lassonde, M., Dinov, I. D., Toga, A. W., & Thompson, P. M. (2009). Pattern of hippocampal shape and volume differences in blind subjects. *NeuroImage*, *46*(4), 949-957. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.01.071>
- Lev, M. H., Segal, A. Z., Farkas, J., Hossain, S. T., Putman, C., Hunter, G. J., Budzik, R., Harris, G. J., Buonanno, F. S., Ezzeddine, M. A., Chang, Y., Koroshetz, W. J., Gonzalez, R. G., & Schwamm, L. H. (2001). Utility of perfusion-weighted CT imaging in acute middle cerebral artery stroke treated with intra-arterial thrombolysis : Prediction of final infarct volume and clinical outcome. *Stroke*, *32*(9), 2021-2028.
- Levy, W. H. (1872). *Blindness and the Blind : Or, a Treatise on the Science of Typhology*. (Chapman and Hall).
- Li, X., Wang, D., Auerbach, E. J., Moeller, S., Ugurbil, K., & Metzger, G. J. (2015). Theoretical and experimental evaluation of multi-band EPI for high-resolution whole brain pCASL Imaging. *NeuroImage*, *106*, 170-181. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2014.10.029>
- Light, K. C., Grewen, K. M., & Amico, J. A. (2005). More frequent partner hugs and higher oxytocin levels are linked to lower blood pressure and heart rate in premenopausal women. *Biological Psychology*, *69*(1), 5-21. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2004.11.002>
- Likova, L. T., Mei, M., Mineff, K. N., & Nicholas, S. C. (2019). Learning face perception without vision : Rebound learning effect and hemispheric differences in congenital vs late-onset blindness. *IS&T International Symposium on Electronic Imaging*, *2019*, 2371-23713. <https://doi.org/10.2352/ISSN.2470-1173.2019.12.HVEI-237>
- Liu, D., Sun, W., Scalzo, F., Xiong, Y., Zhang, X., Qiu, Z., Zhu, W., Ma, M., Liu, W., Xu, G., Lu, G., Liebeskind, D. S., & Liu, X. (2016). Early Magnetic Resonance Imaging Predicts Early Neurological Deterioration in Acute Middle Cerebral Artery Minor Stroke. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases: The Official Journal of National Stroke Association*, *25*(2), 469-474. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2015.10.021>
- Liu, H., Buckner, R. L., Talukdar, T., Tanaka, N., Madsen, J. R., & Stufflebeam, S. M. (2009). Task-free presurgical mapping using functional magnetic resonance imaging intrinsic activity. *Journal of Neurosurgery*, *111*(4), 746-754. <https://doi.org/10.3171/2008.10.JNS08846>
- Lloyd, D. M., Shore, D. I., Spence, C., & Calvert, G. A. (2003). Multisensory representation of limb position in human premotor cortex. *Nature Neuroscience*, *6*(1), 17-18. <https://doi.org/10.1038/nn991>
- Lloyd, E. C., Shehzad, Z., Schebendach, J., Bakkour, A., Xue, A. M., Assaf, N. F., Jilani, R., Walsh, B. T., Steinglass, J., & Foerde, K. (2020). Food Folio by Columbia Center for Eating Disorders : A Freely Available Food Image Database. *Frontiers in Psychology*, *11*, 585044. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2020.585044>
- Loomis, J. M., Klatzky, R. L., Golledge, R. G., Cicinelli, J. G., Pellegrino, J. W., & Fry, P. A. (1993). Nonvisual navigation by blind and sighted : Assessment of path integration ability. *Journal of Experimental Psychology. General*, *122*(1), 73-91. <https://doi.org/10.1037//0096-3445.122.1.73>
- Lorenzetti, V., Lubman, D. I., Velakoulis, D., & Yücel, M. (2010). Pituitary gland volume among heroin users stabilised on substitution pharmacotherapy. *Drug and Alcohol Dependence*, *110*(1-2), 164-166. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2010.02.012>
- Louis, D. N., Perry, A., Wesseling, P., Brat, D. J., Cree, I. A., Figarella-Branger, D., Hawkins, C., Ng, H. K., Pfister, S. M., Reifenberger, G., Soffietti, R., von Deimling, A., & Ellison, D. W. (2021). The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System : A summary. *Neuro-Oncology*, *23*(8), 1231-1251. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noab106>
- Lu, G., Qin, X., Wang, D., Chen, Z. G., & Fei, B. (2015). Estimation of Tissue Optical Parameters with Hyperspectral Imaging and Spectral Unmixing. *Proceedings of SPIE--the International Society for Optical Engineering*, *9417*, 94170Q. <https://doi.org/10.1117/12.2082299>
- Lukas, M., & Neumann, I. D. (2014). Social preference and maternal defeat-induced social avoidance in virgin female rats : Sex differences in involvement of brain oxytocin and vasopressin. *Journal of Neuroscience Methods*, *234*, 101-107. <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2014.03.013>
- Luna, L. P., Sherbaf, F. G., Sair, H. I., Mukherjee, D., Oliveira, I. B., & Köhler, C. A. (2021). Can Preoperative Mapping with Functional MRI Reduce Morbidity in Brain Tumor Resection? A Systematic Review and Meta-Analysis of 68 Observational Studies. *Radiology*, *300*(2), 338-349. <https://doi.org/10.1148/radiol.2021204723>
- Maguire, E. A., Frackowiak, R. S., & Frith, C. D. (1997). Recalling routes around london : Activation of the right hippocampus in taxi drivers. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, *17*(18), 7103-7110. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.17-18-07103.1997>
- Maguire, E. A., Gadian, D. G., Johnsrude, I. S., Good, C. D., Ashburner, J., Frackowiak, R. S., & Frith, C. D. (2000). Navigation-related structural change in the hippocampi of taxi drivers. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *97*(8), 4398-4403. <https://doi.org/10.1073/pnas.070039597>
- Mai, Y., Zhang, X., Li, Z., Wu, X., Zeng, B., Fang, Y., Zou, L., Zhao, J., & Hummel, T. (2020). Olfaction is a Marker of Severity but Not Diagnosis in Anorexia Nervosa : A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neuropsychology Review*, *30*(2), 251-266. <https://doi.org/10.1007/s11065-020-09438-4>
- Maller, J. J., Thomson, R. H., Ng, A., Mann, C., Eager, M., Ackland, H., Fitzgerald, P. B., Egan, G., & Rosenfeld, J. V. (2016). Brain

- morphometry in blind and sighted subjects. *Journal of Clinical Neuroscience: Official Journal of the Neurosurgical Society of Australasia*, 33, 89-95. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2016.01.040>
- Mangla, R., Kolar, B., Almast, J., & Ekholm, S. E. (2011). Border zone infarcts: Pathophysiology and imaging characteristics. *Radiographics: A Review Publication of the Radiological Society of North America, Inc*, 31(5), 1201-1214. <https://doi.org/10.1148/rg.315105014>
- Manoach, D. S. (2003). Prefrontal cortex dysfunction during working memory performance in schizophrenia: Reconciling discrepant findings. *Schizophrenia Research*, 60(2-3), 285-298.
- Manoach, D. S., Gollub, R. L., Benson, E. S., Searl, M. M., Goff, D. C., Halpern, E., Saper, C. B., & Rauch, S. L. (2000). Schizophrenic subjects show aberrant fMRI activation of dorsolateral prefrontal cortex and basal ganglia during working memory performance. *Biological Psychiatry*, 48(2), 99-109. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(00\)00227-4](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(00)00227-4)
- Manoach, D. S., Press, D. Z., Thangaraj, V., Searl, M. M., Goff, D. C., Halpern, E., Saper, C. B., & Warach, S. (1999). Schizophrenic subjects activate dorsolateral prefrontal cortex during a working memory task, as measured by fMRI. *Biological Psychiatry*, 45(9), 1128-1137. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(98\)00318-7](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(98)00318-7)
- Margo, C. E., Harman, L. E., & Smith, D. B. (2013). Blindness and the age of enlightenment: Diderot's letter on the blind. *JAMA Ophthalmology*, 131(1), 98-102. <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2013.559>
- Marin, jm. (1997). Prevalence of sleep apnoea syndrome in the Spanish adult population—PubMed. *Int J Epidemiol*, 26(2), 381:6. <https://doi.org/10.1093/ije/26.2.381>
- Marin, J. M., Carrizo, S. J., Vicente, E., & Agusti, A. G. (2005). Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: An observational study. *The Lancet*, 365(9464), 1046-1053. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)71141-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)71141-7)
- Mason, M. F., Norton, M. I., Van Horn, J. D., Wegner, D. M., Grafton, S. T., & Macrae, C. N. (2007). Wandering minds: The default network and stimulus-independent thought. *Science (New York, N.Y.)*, 315(5810), 393-395. <https://doi.org/10.1126/science.1131295>
- Matteau, I., Kupers, R., Ricciardi, E., Pietrini, P., & Ptito, M. (2010). Beyond visual, aural and haptic movement perception: hMT+ is activated by electrocutaneous motion stimulation of the tongue in sighted and in congenitally blind individuals. *Brain Research Bulletin*, 82(5-6), 264-270. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2010.05.001>
- May, C. P., Hasher, L., & Kane, M. J. (1999). The role of interference in memory span. *Memory & Cognition*, 27(5), 759-767. <https://doi.org/10.3758/bf03198529>
- Mazoyer, B., Zago, L., Jobard, G., Crivello, F., Joliot, M., Percey, G., Mellet, E., Petit, L., & Tzourio-Mazoyer, N. (2014). Gaussian mixture modeling of hemispheric lateralization for language in a large sample of healthy individuals balanced for handedness. *PLoS One*, 9(6), e101165. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0101165>
- McClelland, J., Kekic, M., Bozhilova, N., Nestler, S., Dew, T., Van den Eynde, F., David, A. S., Rubia, K., Campbell, I. C., & Schmidt, U. (2016). A Randomised Controlled Trial of Neuronavigated Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) in Anorexia Nervosa. *PLoS One*, 11(3), e0148606. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0148606>
- McGhie, A., & Chapman, J. (1961). Disorders of attention and perception in early schizophrenia. *The British Journal of Medical Psychology*, 34, 103-116. <https://doi.org/10.1111/j.2044-8341.1961.tb00936.x>
- Mendrek, A., Kiehl, K. A., Smith, A. M., Irwin, D., Forster, B. B., & Liddle, P. F. (2005). Dysfunction of a distributed neural circuitry in schizophrenia patients during a working-memory performance. *Psychological Medicine*, 35(2), 187-196. <https://doi.org/10.1017/s0033291704003228>
- Menon, V., Palaniyappan, L., & Supekar, K. (2023). Integrative Brain Network and Salience Models of Psychopathology and Cognitive Dysfunction in Schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 94(2), 108-120. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2022.09.029>
- Merabet, M., Germain, N., Redouté, J., Boutet, C., Costes, N., Ptito, M., Galusca, B., & Schneider, F. C. (2023). Structure-function relationship of the pituitary gland in anorexia nervosa and intense physical activity. *Brain Structure & Function*. <https://doi.org/10.1007/s00429-023-02739-3>
- Mesfin, F. B., & Al-Dhahir, M. A. (2024). Gliomas. In *StatPearls Publishing*. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441874/>
- Miller, E. K. (2000). The prefrontal cortex and cognitive control. *Nature Reviews Neuroscience*, 1(1), 59-65. <https://doi.org/10.1038/35036228>
- Misra, M., & Klibanski, A. (2014). Endocrine consequences of anorexia nervosa. *The Lancet. Diabetes & Endocrinology*, 2(7), 581-592. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(13\)70180-3](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(13)70180-3)
- Moeller, S., Yacoub, E., Olman, C. A., Auerbach, E., Strupp, J., Harel, N., & Ugurbil, K. (2010). Multiband multislice GE-EPI at 7 tesla, with 16-fold acceleration using partial parallel imaging with application to high spatial and temporal whole-brain fMRI. *Magnetic Resonance in Medicine*, 63(5), 1144-1153. <https://doi.org/10.1002/mrm.22361>
- Momjian-Mayor, I., & Baron, J.-C. (2005). The Pathophysiology of Watershed Infarction in Internal Carotid Artery Disease. *Stroke*, 36(3), 567-577. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000155727.82242.e1>
- Morcom, A. M., & Fletcher, P. C. (2007). Does the brain have a baseline? Why we should be resisting a rest. *NeuroImage*, 37(4), 1073-1082. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.09.013>
- Morris, L. S., Kundu, P., Dowell, N., Mechelmans, D. J., Favre, P., Irvine, M. A., Robbins, T. W., Daw, N., Bullmore, E. T., Harrison, N. A., & Voon, V. (2016). Fronto-striatal organization: Defining cortical and microstructural substrates of behavioural flexibility. *Cortex*, 74, 118-133. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2015.11.004>
- Mueller, C., Kallert, S., Renner, B., Stiassny, K., Temmel, A. F. P., Hummel, T., & Kobal, G. (2003). Quantitative assessment of gustatory function in a clinical context using impregnated « taste strips ». *Rhinology*, 41(1), 2-6.
- Nandalur, K. R., Hardie, A. D., Raghavan, P., Schipper, M. J., Baskurt, E., & Kramer, C. M. (2007). Composition of the stable carotid plaque: Insights from a multidetector computed tomography study of plaque volume. *Stroke; a Journal of Cerebral Circulation*, 38(3), 935-940. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000257995.74834.92>
- Nanjappa, M., Troalen, T., Pfeuffer, J., Maréchal, B., Hilbert, T., Kober, T., Schneider, F. C., Croisille, P., & Viallon, M. (2021). Comparison of 2D simultaneous multi-slice and 3D GRASE readout schemes for pseudo-continuous arterial spin labeling of cerebral perfusion at 3 T. *Magma (New York, N.Y.)*, 34(3), 437-450. <https://doi.org/10.1007/s10334-020-00888-8>
- Niimi, J., Eddy, A. I., Overington, A. R., Heenan, S. P., Silcock, P., Bremer, P. J., & Delahunty, C. M. (2014). Aroma-taste interactions between a model cheese aroma and five basic tastes in solution. *Food Quality and Preference*, 31, 1-9. <https://doi.org/10.1016/j.foodqual.2013.05.017>
- Nitsche, M. A., Cohen, L. G., Wassermann, E. M., Priori, A., Lang, N., Antal, A., Paulus, W., Hummel, F., Boggio, P. S., Fregni, F., & Pascual-Leone, A. (2008). Transcranial direct current stimulation: State of the art 2008. *Brain Stimulation*, 1(3), 206-223. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2008.06.004>
- Noble, A. C. (1996). Taste-aroma interactions. *Trends in Food Science & Technology*, 7(12), 439-444. [https://doi.org/10.1016/S0924-2244\(96\)10044-3](https://doi.org/10.1016/S0924-2244(96)10044-3)
- Noppeney, U. (2007). The effects of visual deprivation on functional and structural organization of the human brain. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 31(8), 1169-1180. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2007.04.012>
- Norman, L. J., & Thaler, L. (2019). Retinotopic-like maps of spatial sound in primary « visual » cortex of blind human echolocators. *Proceedings. Biological Sciences*, 286(1912), 20191910. <https://doi.org/10.1098/rspb.2019.1910>
- O'Connor, E. E., & Zeffiro, T. A. (2019). Why is Clinical fMRI in a Resting State? *Frontiers in Neurology*, 10, 420. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00420>
- O'Donoghue, F. J., Briellmann, R. S., Rochford, P. D., Abbott, D. F., Pell, G. S., Chan, C. H. P., Tarquinio, N., Jackson, G. D., & Pierce, R. J. (2005). Cerebral Structural Changes in Severe Obstructive Sleep Apnea. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 171(10), 1185-1190. <https://doi.org/10.1164/rccm.200406-7380C>

- Ogawa, S., Lee, T. M., Kay, A. R., & Tank, D. W. (1990). Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 87(24), 9868-9872.
- O'Keefe, J., & Conway, D. H. (1978). Hippocampal place units in the freely moving rat : Why they fire where they fire. *Experimental Brain Research*, 31(4), 573-590. <https://doi.org/10.1007/BF00239813>
- Oppenheim, C., Touzé, E., Leclerc, X., Schmitt, E., Bonneville, F., Vandermarq, P., Gerardin, E., Toussaint, J. F., Mas, J. L., & Méder, J. F. (2008). [High resolution MRI of carotid atherosclerosis : Looking beyond the arterial lumen]. *Journal De Radiologie*, 89(3 Pt 1), 293-301.
- Ovsepian, S. V. (2019). The dark matter of the brain. *Brain Structure & Function*, 224(3), 973-983. <https://doi.org/10.1007/s00429-019-01835-7>
- Paldino, M. J., Desjardins, A., Friedman, H. S., Vredenburg, J. J., & Barboriak, D. P. (2012). A change in the apparent diffusion coefficient after treatment with bevacizumab is associated with decreased survival in patients with recurrent glioblastoma multiforme. *The British Journal of Radiology*, 85(1012), 382-389. <https://doi.org/10.1259/bjr/24774491>
- Pallud, J., Mandonnet, E., Corns, R., Dezamis, E., Parraga, E., Zanella, M., & Spina, G. (2017). Technical principles of direct bipolar electrostimulation for cortical and subcortical mapping in awake craniotomy. *Neuro-Chirurgie*, 63(3), 158-163. <https://doi.org/10.1016/j.neuchi.2016.12.004>
- Palomero-Gallagher, N., Kedo, O., Mohlberg, H., Zilles, K., & Amunts, K. (2020). Multimodal mapping and analysis of the cyto- and receptorarchitecture of the human hippocampus. *Brain Structure & Function*, 225(3), 881-907. <https://doi.org/10.1007/s00429-019-02022-4>
- Parente, M., & Plaza, A. (2010). Survey of geometric and statistical unmixing algorithms for hyperspectral images. *2010 2nd Workshop on Hyperspectral Image and Signal Processing: Evolution in Remote Sensing*, 1-4. <https://doi.org/10.1109/WHISPERS.2010.5594929>
- Park, H.-J., Lee, J. D., Kim, E. Y., Park, B., Oh, M.-K., Lee, S., & Kim, J.-J. (2009). Morphological alterations in the congenital blind based on the analysis of cortical thickness and surface area. *NeuroImage*, 47(1), 98-106. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.03.076>
- Passini, R., Proulx, G., & Rainville, C. (1990). The Spatio-Cognitive Abilities of the Visually Impaired Population. *Environment and Behavior*, 22(1), 91-118. <https://doi.org/10.1177/0013916590221005>
- Patla, A. E., & Greig, M. (2006). Any way you look at it, successful obstacle negotiation needs visually guided on-line foot placement regulation during the approach phase. *Neuroscience Letters*, 397(1-2), 110-114. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2005.12.016>
- Petrovic, P., Kalisch, R., Singer, T., & Dolan, R. J. (2008). Oxytocin attenuates affective evaluations of conditioned faces and amygdala activity. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 28(26), 6607-6615. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4572-07.2008>
- Peyron, R., Frot, M., Schneider, F., Garcia-Larrea, L., Mertens, P., Barral, F. G., Sindou, M., Laurent, B., & Mauguière, F. (2002). Role of operculinsular cortices in human pain processing : Converging evidence from PET, fMRI, dipole modeling, and intracerebral recordings of evoked potentials. *NeuroImage*, 17(3), 1336-1346.
- Peyron, R., Schneider, F., Faillenot, I., Convers, P., Barral, F.-G., Garcia-Larrea, L., & Laurent, B. (2004). An fMRI study of cortical representation of mechanical allodynia in patients with neuropathic pain. *Neurology*, 63(10), 1838-1846.
- Phan, T. G., Donnan, G. A., Koga, M., Mitchell, L. A., Molan, M., Fitt, G., Chong, W., Holt, M., & Reutens, D. C. (2006). The ASPECTS template is weighted in favor of the striatocapsular region. *NeuroImage*, 31(2), 477-481. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.12.059>
- Phillips, M. L., Drevets, W. C., Rauch, S. L., & Lane, R. (2003). Neurobiology of emotion perception I : The neural basis of normal emotion perception. *Biological Psychiatry*, 54(5), 504-514. [https://doi.org/10.1016/s0006-3223\(03\)00168-9](https://doi.org/10.1016/s0006-3223(03)00168-9)
- Phillips, M. L., Ladouceur, C. D., & Drevets, W. C. (2008). A neural model of voluntary and automatic emotion regulation : Implications for understanding the pathophysiology and neurodevelopment of bipolar disorder. *Molecular Psychiatry*, 13(9), 829, 833-857. <https://doi.org/10.1038/mp.2008.65>
- Pillai, J. J. (2010). The evolution of clinical functional imaging during the past 2 decades and its current impact on neurosurgical planning. *AJNR. American Journal of Neuroradiology*, 31(2), 219-225. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A1845>
- Pollock, J. M., Tan, H., Kraft, R. A., Whitlow, C. T., Burdette, J. H., & Maldjian, J. A. (2009). Arterial spin-labeled MR perfusion imaging : Clinical applications. *Magnetic Resonance Imaging Clinics of North America*, 17(2), 315-338. <https://doi.org/10.1016/j.mric.2009.01.008>
- Poucet, B., Lenck-Santini, P.-P., Paz-Villagrán, V., & Save, E. (2003). Place cells, neocortex and spatial navigation : A short review. *Journal of Physiology, Paris*, 97(4-6), 537-546. <https://doi.org/10.1016/j.jphysparis.2004.01.011>
- Poujois, A., Schneider, F. C., Faillenot, I., Camdessanché, J.-P., Vandenberghe, N., Thomas-Antérion, C., & Antoine, J.-C. (2012). Brain plasticity in the motor network is correlated with disease progression in amyotrophic lateral sclerosis. *Human brain mapping*. <https://doi.org/10.1002/hbm.22070>
- Pruessner, J. C., Li, L. M., Serles, W., Pruessner, M., Collins, D. L., Kabani, N., Lupien, S., & Evans, A. C. (2000). Volumetry of hippocampus and amygdala with high-resolution MRI and three-dimensional analysis software : Minimizing the discrepancies between laboratories. *Cerebral Cortex (New York, N.Y.: 1991)*, 10(4), 433-442. <https://doi.org/10.1093/cercor/10.4.433>
- Ptito, M., Bleau, M., Djerourou, I., Paré, S., Schneider, F. C., & Chebat, D.-R. (2021). Brain-Machine Interfaces to Assist the Blind. *Frontiers in Human Neuroscience*, 15, 638887. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2021.638887>
- Ptito, M., Matteau, I., Zhi Wang, A., Paulson, O. B., Siebner, H. R., & Kupers, R. (2012). Crossmodal recruitment of the ventral visual stream in congenital blindness. *Neural Plasticity*, 2012, 304045. <https://doi.org/10.1155/2012/304045>
- Ptito, M., Schneider, F. C. G., Paulson, O. B., & Kupers, R. (2008). Alterations of the visual pathways in congenital blindness. *Experimental Brain Research. Experimentelle Hirnforschung. Expérimentation Cérébrale*, 187(1), 41-49. <https://doi.org/10.1007/s00221-008-1273-4>
- Puy, L., Barbay, M., Roussel, M., Canaple, S., Lamy, C., Arnoux, A., Leclercq, C., Mas, J.-L., Tasseel-Ponche, S., Constans, J.-M., Godefroy, O., & Group, Grec. S. (2018). Neuroimaging Determinants of Poststroke Cognitive Performance. *Stroke*. <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/STROKEAHA.118.021981>
- Radeloff, D., Willmann, K., Otto, L., Lindner, M., Putnam, K., Leeuwen, S. V., Kaye, W. H., Poustka, F., & Wagner, A. (2014). High-fat taste challenge reveals altered striatal response in women recovered from bulimia nervosa : A pilot study. *The World Journal of Biological Psychiatry: The Official Journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry*, 15(4), 307-316. <https://doi.org/10.3109/15622975.2012.671958>
- Raichle, M. E., MacLeod, A. M., Snyder, A. Z., Powers, W. J., Gusnard, D. A., & Shulman, G. L. (2001). A default mode of brain function. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 98(2), 676-682.
- Raichle, M. E., & Snyder, A. Z. (2007). A default mode of brain function : A brief history of an evolving idea. *NeuroImage*, 37(4), 1083-1090; discussion 1097-9.
- Raj, M. A., Creech, J. A., & Rogol, A. D. (2023). Female Athlete Triad. In *StatPearls*. StatPearls Publishing. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430787/>
- Råstam, M., Bjure, J., Vestergren, E., Uvebrant, P., Gillberg, I. C., Wentz, E., & Gillberg, C. (2001). Regional cerebral blood flow in weight-restored anorexia nervosa : A preliminary study. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 43(4), 239-242. <https://doi.org/10.1017/s0012162201000457>
- Redline, S., Yenokyan, G., Gottlieb, D. J., Shahar, E., O'Connor, G. T., Resnick, H. E., Diener-West, M., Sanders, M. H., Wolf, P. A., Geraghty, E. M., Ali, T., Lebowitz, M., & Punjabi, N. M. (2010). Obstructive Sleep Apnea-Hypopnea and Incident Stroke. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 182(2), 269-277. <https://doi.org/10.1164/rccm.200911-1746OC>
- Rego, M. D. (2016). Counterpoint : Clinical neuroscience is not ready for clinical use. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, 208(4), 312-313. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.115.170878>

- Rehman, A. U., & Qureshi, S. A. (2021). A review of the medical hyperspectral imaging systems and unmixing algorithms' in biological tissues. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, 33, 102165. <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2020.102165>
- Reynolds, A. M., Peters, D. M., Vendemia, J. M. C., Smith, L. P., Sweet, R. C., Baylis, G. C., Krotish, D., & Fritz, S. L. (2014). Neuronal injury in the motor cortex after chronic stroke and lower limb motor impairment: A voxel-based lesion symptom mapping study. *Neural Regeneration Research*, 9(7), 766-772. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.131589>
- Reynolds, C. F., Lewis, D. A., Detre, T., Schatzberg, A. F., & Kupfer, D. J. (2009). The Future of Psychiatry as Clinical Neuroscience. *Academic medicine: journal of the Association of American Medical Colleges*, 84(4), 446-450. <https://doi.org/10.1097/ACM.0b013e31819a8052>
- Roche, F., Briançon-Marjollet, A., Dematteis, M., Baldazza, M., Gonthier, B., Bertholon, F., Perek, N., & Pépin, J.-L. (2024). Early Increase in Blood-Brain Barrier Permeability in a Murine Model Exposed to Fifteen Days of Intermittent Hypoxia. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(5), Article 5. <https://doi.org/10.3390/ijms25053065>
- Roche, F., Pépin, J.-L., Achour-Crawford, E., Tamisier, R., Pichot, V., Celle, S., Maudoux, D., Chouchou, F., Ntougou-Assoumou, H. G., Lévy, P., & Barthélémy, J. C. (2012). At 68 years, unrecognised sleep apnoea is associated with elevated ambulatory blood pressure. *European Respiratory Journal*, 40(3), 649-656. <https://doi.org/10.1183/09031936.00162710>
- Rodriguez, P. F. (2010). Human navigation that requires calculating heading vectors recruits parietal cortex in a virtual and visually sparse water maze task in fMRI. *Behavioral Neuroscience*, 124(4), 532-540. <https://doi.org/10.1037/a0020231>
- Rolls, E. T. (2014). Emotion and decision-making explained: A précis. *Cortex; a Journal Devoted to the Study of the Nervous System and Behavior*, 59, 185-193. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2014.01.020>
- Rolls, E. T. (2015). Taste, olfactory, and food reward value processing in the brain. *Progress in Neurobiology*, 127-128, 64-90. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2015.03.002>
- Rolls, E. T. (2019). Chapter 7—Taste and smell processing in the brain. In R. L. Doty (Ed.), *Handbook of Clinical Neurology* (Vol. 164, p. 97-118). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63855-7.00007-1>
- Rolls, E. T., & Xiang, J. Z. (2006). Spatial view cells in the primate hippocampus and memory recall. *Reviews in the Neurosciences*, 17(1-2), 175-200. <https://doi.org/10.1515/revneuro.2006.17.1-2.175>
- Rombaux, P., Huart, C., De Volder, A. G., Cuevas, I., Renier, L., Duprez, T., & Grandin, C. (2010). Increased olfactory bulb volume and olfactory function in early blind subjects. *Neuroreport*, 21(17), 1069-1073. <https://doi.org/10.1097/WNR.0b013e31832833fcb8a>
- Rorden, C., & Brett, M. (2000). Stereotaxic display of brain lesions. *Behavioural Neurology*, 12(4), 191-200. <https://doi.org/10.1155/2000/421719>
- Rorden, C., & Karnath, H.-O. (2004). Using human brain lesions to infer function: A relic from a past era in the fMRI age? *Nature Reviews Neuroscience*, 5(10), 813-819. <https://doi.org/10.1038/nrn1521>
- Ross, D. A., Travis, M. J., & Arbuckle, M. R. (2015). The future of psychiatry as clinical neuroscience: Why not now? *JAMA Psychiatry*, 72(5), 413-414. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2014.3199>
- Ross, R. (1999). Atherosclerosis is an inflammatory disease. *American Heart Journal*, 138(5 Pt 2), S419-420.
- Roux, F. E., Ibarrola, D., Tremoulet, M., Lazorthes, Y., Henry, P., Sol, J. C., & Berry, I. (2001). Methodological and technical issues for integrating functional magnetic resonance imaging data in a neuronavigational system. *Neurosurgery*, 49(5), 1145-1156; discussion 1156-1157.
- Royer, A., Schneider, F. C. G., Grosseclin, A., Pellet, J., Barral, F.-G., Laurent, B., Brouillet, D., & Lang, F. (2009). Brain activation during executive processes in schizophrenia. *Psychiatry Research*, 173(3), 170-176. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2009.02.009>
- Rubia, K., Russell, T., Bullmore, E. T., Soni, W., Brammer, M. J., Simmons, A., Taylor, E., Andrew, C., Giampietro, V., & Sharma, T. (2001). An fMRI study of reduced left prefrontal activation in schizophrenia during normal inhibitory function. *Schizophrenia Research*, 52(1), 47-55. [https://doi.org/10.1016/S0920-9964\(00\)00173-0](https://doi.org/10.1016/S0920-9964(00)00173-0)
- Sadowski, E. A., Bennett, L. K., Chan, M. R., Wentland, A. L., Garrett, A. L., Garrett, R. W., & Djamali, A. (2007). Nephrogenic systemic fibrosis: Risk factors and incidence estimation. *Radiology*, 243(1), 148-157. <https://doi.org/10.1148/radiol.2431062144>
- Saenz, M., Lewis, L. B., Huth, A. G., Fine, I., & Koch, C. (2008). Visual Motion Area MT+/V5 Responds to Auditory Motion in Human Sight-Recovery Subjects. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 28(20), 5141-5148. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0803-08.2008>
- Sair, H. I., Yahyavi-Firouz-Abadi, N., Calhoun, V. D., Airan, R. D., Agarwal, S., Intrapromkul, J., Choe, A. S., Gujar, S. K., Caffo, B., Lindquist, M. A., & Pillai, J. J. (2015). Presurgical brain mapping of the language network in patients with brain tumors using resting-state fMRI: Comparison with task fMRI. *Human Brain Mapping*, n/a-n/a. <https://doi.org/10.1002/hbm.23075>
- Salles, C. (2006). 16—Odour-taste interactions in flavour perception. In A. Voilley & P. Etiévant (Éds.), *Flavour in Food* (p. 345-368). Woodhead Publishing. <https://doi.org/10.1533/9781845691400.3.345>
- Sanai, N., & Berger, M. S. (2018). Surgical oncology for gliomas: The state of the art. *Nature Reviews Clinical Oncology*, 15(2), 112-125. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2017.171>
- Sauvaget, A., Trojak, B., Bulteau, S., Jiménez-Murcia, S., Fernández-Aranda, F., Wolz, I., Menchón, J. M., Achab, S., Vanelle, J.-M., & Grall-Bronnec, M. (2015). Transcranial direct current stimulation (tDCS) in behavioral and food addiction: A systematic review of efficacy, technical, and methodological issues. *Frontiers in Neuroscience*, 9, 349. <https://doi.org/10.3389/fnins.2015.00349>
- Schaefer, P. W., Pulli, B., Copen, W. A., Hirsch, J. A., Leslie-Mazwi, T., Schwamm, L. H., Wu, O., González, R. G., & Yoo, A. J. (2014). Combining MRI with NIHSS Thresholds to Predict Outcome in Acute Ischemic Stroke: Value for Patient Selection. *AJNR American Journal of Neuroradiology*. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A4103>
- Scheithauer, B. W., Kovacs, K. T., Jariwala, L. K., Randall, R. V., & Ryan, N. (1988). Anorexia nervosa: An immunohistochemical study of the pituitary gland. *Mayo Clinic Proceedings*, 63(1), 23-28. [https://doi.org/10.1016/s0025-6196\(12\)62660-3](https://doi.org/10.1016/s0025-6196(12)62660-3)
- Schiemanck, S. K., Post, M. W. M., Kwakkel, G., Witkamp, T. D., Kappelle, L. J., & Prevo, A. J. H. (2005). Ischemic lesion volume correlates with long-term functional outcome and quality of life of middle cerebral artery stroke survivors. *Restorative Neurology and Neuroscience*, 23(3-4), 257-263.
- Schilling, K. G., Nath, V., Hansen, C., Parvathaneni, P., Blaber, J., Gao, Y., Neher, P., Aydogan, D. B., Shi, Y., Ocampo-Pineda, M., Schiavi, S., Daducci, A., Girard, G., Barakovic, M., Rafael-Patino, J., Romascano, D., Rensonnet, G., Pizzolato, M., Bates, A., ... Landman, B. A. (2019). Limits to anatomical accuracy of diffusion tractography using modern approaches. *NeuroImage*, 185, 1-11. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2018.10.029>
- Schilling, K. G., Rheault, F., Petit, L., Hansen, C. B., Nath, V., Yeh, F.-C., Girard, G., Barakovic, M., Rafael-Patino, J., Yu, T., Fische-Gomez, E., Pizzolato, M., Ocampo-Pineda, M., Schiavi, S., Canales-Rodríguez, E. J., Daducci, A., Granziera, C., Innocenti, G., Thiran, J.-P., ... Descoteaux, M. (2021). Tractography dissection variability: What happens when 42 groups dissect 14 white matter bundles on the same dataset? *NeuroImage*, 243, 118502. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2021.118502>
- Schinazi, V. R., Nardi, D., Newcombe, N. S., Shipley, T. F., & Epstein, R. A. (2013). Hippocampal size predicts rapid learning of a cognitive map in humans. *Hippocampus*, 23(6), 515-528. <https://doi.org/10.1002/hipo.22111>
- Schinazi, V. R., Thrash, T., & Chebat, D.-R. (2016). Spatial navigation by congenitally blind individuals. *Wiley Interdisciplinary Reviews. Cognitive Science*, 7(1), 37-58. <https://doi.org/10.1002/wcs.1375>
- Schneider, F. C., Paillet, M., Faillenot, I., Vassal, F., Guyotat, J., Barral, F.-G., & Boutet, C. (2015). Presurgical Assessment of the Sensorimotor Cortex Using Resting-State fMRI. *AJNR American Journal of Neuroradiology*. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A4472>
- Schneider, F. C., Royer, A., Grosseclin, A., Pellet, J., Barral, F.-G., Laurent, B., Brouillet, D., & Lang, F. (2010). Modulation of the default

- mode network is task-dependant in chronic schizophrenia patients. *Schizophrenia Research*. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2010.11.013>
- Schröder, J., Cheng, B., Ebinger, M., Köhrmann, M., Wu, O., Kang, D.-W., Liebeskind, D. S., Tourdias, T., Singer, O. C., Christensen, S., Campbell, B., Luby, M., Warach, S., Fiehler, J., Fiebach, J. B., Gerloff, C., Thomalla, G., & STIR and VISTA Imaging Investigators. (2014). Validity of acute stroke lesion volume estimation by diffusion-weighted imaging-Alberta Stroke Program Early Computed Tomographic Score depends on lesion location in 496 patients with middle cerebral artery stroke. *Stroke*, *45*(12), 3583-3588. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.114.006694>
- Scoville, W. B., & Milner, B. (1957). Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, *20*(1), 11-21. <https://doi.org/10.1136/jnnp.20.1.11>
- Seo, H.-S., Iannilli, E., Hummel, C., Okazaki, Y., Buschhüter, D., Gerber, J., Krammer, G. E., van Lengerich, B., & Hummel, T. (2013). A salty-congruent odor enhances saltiness: Functional magnetic resonance imaging study. *Human Brain Mapping*, *34*(1), 62-76. <https://doi.org/10.1002/hbm.21414>
- Setsompop, K., Cohen-Adad, J., Gagoski, B. A., Raij, T., Yendiki, A., Keil, B., Wedeen, V. J., & Wald, L. L. (2012). Improving diffusion MRI using simultaneous multi-slice echo planar imaging. *NeuroImage*, *63*(1), 569-580. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.06.033>
- Sgambato-Faure, V., & Tremblay, L. (2018). Dopamine and serotonin modulation of motor and non-motor functions of the non-human primate striato-pallidal circuits in normal and pathological states. *Journal of Neural Transmission (Vienna, Austria: 1996)*, *125*(3), 485-500. <https://doi.org/10.1007/s00702-017-1693-z>
- Signorelli, F., Guyotat, J., Isnard, J., Schneider, F., Mohammedi, R., & Bret, P. (2001). The value of cortical stimulation applied to the surgery of malignant gliomas in language areas. *Neurological Sciences: Official Journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*, *22*(1), 3-10.
- Signorelli, F., Guyotat, J., Mottolese, C., Schneider, F., D'Acunzi, G., & Isnard, J. (2004). Intraoperative electrical stimulation mapping as an aid for surgery of intracranial lesions involving motor areas in children. *Child's Nervous System: ChNS: Official Journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery*, *20*(6), 420-426. <https://doi.org/10.1007/s00381-004-0961-z>
- Signorelli, F., Guyotat, J., Schneider, F., Isnard, J., & Bret, P. (2003). Technical refinements for validating functional MRI-based neuronavigation data by electrical stimulation during cortical language mapping. *Minimally Invasive Neurosurgery: MIN*, *46*(5), 265-268. <https://doi.org/10.1055/s-2003-44454>
- Smeets, M. A. M., Schifferstein, H. N. J., Boelema, S. R., & Lensvelt-Mulders, G. (2008). The Odor Awareness Scale: A new scale for measuring positive and negative odor awareness. *Chemical Senses*, *33*(8), 725-734. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjn038>
- Smith, J. S., Chang, E. F., Lamborn, K. R., Chang, S. M., Prados, M. D., Cha, S., Tihan, T., Vandenberg, S., McDermott, M. W., & Berger, M. S. (2008). Role of extent of resection in the long-term outcome of low-grade hemispheric gliomas. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, *26*(8), 1338-1345. <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.13.9337>
- Sohel, A. J., Shutter, M. C., Patel, P., & Molla, M. (2024). Fluoxetine. In *StatPearls*. StatPearls Publishing. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459223/>
- Spence, C. (2022a). Factors affecting odour-induced taste enhancement. *Food Quality and Preference*, *96*, 104393. <https://doi.org/10.1016/j.foodqual.2021.104393>
- Spence, C. (2022b). Searching for perceptual similarity within, and between, the (chemical) senses. *I-Perception*, *13*(5), 20416695221124154. <https://doi.org/10.1177/20416695221124154>
- Sperber, C., & Karnath, H.-O. (2016). Topography of acute stroke in a sample of 439 right brain damaged patients. *NeuroImage: Clinical*, *10*(Supplement C), 124-128. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2015.11.012>
- Sperry, R. W., Gazzaniga, M. S., & Bogen, J. E. (1969). *Interhemispheric relationships: The neocortical commissures; syndromes of hemisphere disconnection*. <https://philpapers.org/rec/SPEIRT-2>
- Stein, B. E., Stanford, T. R., & Rowland, B. A. (2020). Multisensory Integration and the Society for Neuroscience: Then and Now. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, *40*(1), 3-11. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0737-19.2019>
- Steinglass, J. E., Fei, W., Foerde, K., Touzeau, C., Ruggiero, J., Lloyd, C., Attia, E., Wang, Y., & Walsh, B. T. (2023). Change in food choice during acute treatment and the effect on longer-term outcome in patients with anorexia nervosa. *Psychological Medicine*, 1-9. <https://doi.org/10.1017/S0033291723002933>
- Steven, M. S., Hansen, P. C., & Blakemore, C. (2006). Activation of color-selective areas of the visual cortex in a blind synesthete. *Cortex; A Journal Devoted to the Study of the Nervous System and Behavior*, *42*(2), 304-308. [https://doi.org/10.1016/s0010-9452\(08\)70356-3](https://doi.org/10.1016/s0010-9452(08)70356-3)
- Stevenson, R. J., Mahmut, M. K., Horstmann, A., & Hummel, T. (2020). The Aetiology of Olfactory Dysfunction and Its Relationship to Diet Quality. *Brain Sciences*, *10*(11), 769. <https://doi.org/10.3390/brainsci10110769>
- Stopa, B. M., Senders, J. T., Broekman, M. L. D., Vangel, M., & Golby, A. J. (2020). Preoperative functional MRI use in neurooncology patients: A clinician survey. *Neurosurgical Focus*, *48*(2), E11. <https://doi.org/10.3171/2019.11.FOCUS19779>
- Strelow, E. R. (1985). What is needed for a theory of mobility: Direct perception and cognitive maps--lessons from the blind. *Psychological Review*, *92*(2), 226-248.
- Striem-Amit, E., & Amedi, A. (2014). Visual cortex extrastriate body-selective area activation in congenitally blind people « seeing » by using sounds. *Current Biology: CB*, *24*(6), 687-692. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2014.02.010>
- Striem-Amit, E., Cohen, L., Dehaene, S., & Amedi, A. (2012). Reading with sounds: Sensory substitution selectively activates the visual word form area in the blind. *Neuron*, *76*(3), 640-652. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2012.08.026>
- Stummer, W., Reulen, H.-J., Meinel, T., Pichlmeier, U., Schumacher, W., Tonn, J.-C., Rohde, V., Opper, F., Turowski, B., Woiciechowsky, C., Franz, K., Pietsch, T., & ALA-Glioma Study Group. (2008). Extent of resection and survival in glioblastoma multiforme: Identification of and adjustment for bias. *Neurosurgery*, *62*(3), 564-576; discussion 564-576. <https://doi.org/10.1227/01.neu.0000317304.31579.17>
- Sulter, G., Steen, C., & De Keyser, J. (1999). Use of the Barthel index and modified Rankin scale in acute stroke trials. *Stroke; a Journal of Cerebral Circulation*, *30*(8), 1538-1541.
- Summerfield, J. J., Lepsien, J., Gitelman, D. R., Mesulam, M. M., & Nobre, A. C. (2006). Orienting attention based on long-term memory experience. *Neuron*, *49*(6), 905-916. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2006.01.021>
- Supa, M., Cotzin, M., & Dallenbach, K. M. (1944). « Facial vision »: The perception of obstacles by the blind. *The American Journal of Psychology*, *57*(2), 133-183.
- Syarifuddin, A., Septier, C., Salles, C., & Thomas-Danguin, T. (2022). Reducing Sodium Content in Cheeses While Increasing Salty Taste and Fat Perception Using Aroma. *Frontiers in Nutrition*, *9*, 873427. <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.873427>
- Tamura, A., Yamamoto, Y., Nagakane, Y., Takezawa, H., Koizumi, T., Makita, N., & Makino, M. (2013a). The relationship between neurological worsening and lesion patterns in patients with acute middle cerebral artery stenosis. *Cerebrovascular Diseases (Basel, Switzerland)*, *35*(3), 268-275. <https://doi.org/10.1159/000348313>
- Tamura, A., Yamamoto, Y., Nagakane, Y., Takezawa, H., Koizumi, T., Makita, N., & Makino, M. (2013b). The relationship between neurological worsening and lesion patterns in patients with acute middle cerebral artery stenosis. *Cerebrovascular Diseases (Basel, Switzerland)*, *35*(3), 268-275. <https://doi.org/10.1159/000348313>
- Tanriverdi, F., Unluhizarci, K., Kocyigit, I., Tuna, I. S., Karaca, Z., Durak, A. C., Selcuklu, A., Casanueva, F. F., & Kelestimur, F. (2008). Brief communication: Pituitary volume and function in competing and retired male boxers. *Annals of Internal Medicine*, *148*(11), 827-831. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-148-11-200806030-00005>
- Tatu, L., Moulin, T., Bogousslavsky, J., & Duvernoy, H. (1998). Arterial territories of the human brain: Cerebral hemispheres. *Neurology*, *50*(6), 1699-1708.
- Taylor, S. F., Kang, J., Brege, I. S., Tso, I. F., Hosanagar, A., & Johnson, T. D. (2012). Meta-analysis of functional neuroimaging studies of

- emotion perception and experience in schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 71(2), 136-145. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2011.09.007>
- The Handbook of Multisensory Processes. (2004). The MIT Press. <https://doi.org/10.7551/mitpress/3422.001.0001>
- Théoret, H., Merabet, L., & Pascual-Leone, A. (2004). Behavioral and neuroplastic changes in the blind: Evidence for functionally relevant cross-modal interactions. *Journal of Physiology-Paris*, 98(1), 221-233. <https://doi.org/10.1016/j.jphysparis.2004.03.009>
- Thinus-Blanc, C., & Gaunet, F. (1997). Representation of space in blind persons: Vision as a spatial sense? *Psychological Bulletin*, 121(1), 20-42. <https://doi.org/10.1037/0033-2909.121.1.20>
- Tie, Y., Rigolo, L., Norton, I. H., Huang, R. Y., Wu, W., Orringer, D., Mukundan, S., Jr, & Golby, A. J. (2013). Defining language networks from resting-state fMRI for surgical planning—a feasibility study. *Human Brain Mapping*. <https://doi.org/10.1002/hbm.22231>
- Tiefenbach, J., Lu, V. M., Metzler, A. R., Palejwala, A., Haider, S., Ivan, M. E., Komotar, R. J., & Shah, A. H. (2024). The use of advanced neuroimaging modalities in the evaluation of low-grade glioma in adults: A literature review. *Neurosurgical Focus*, 56(2), E3. <https://doi.org/10.3171/2023.11.FOCUS23649>
- Tieleman, A., Deblaere, K., Van Roost, D., Van Damme, O., & Achten, E. (2009). Preoperative fMRI in tumour surgery. *European Radiology*, 19(10), 2523-2534. <https://doi.org/10.1007/s00330-009-1429-z>
- Timpone, V. M., Lev, M. H., Kamalian, S., Morais, L. T., Franceschi, A. M., Souza, L., & Schaefer, P. W. (2015). Percentage insula ribbon infarction of >50% identifies patients likely to have poor clinical outcome despite small DWI infarct volume. *AJNR. American Journal of Neuroradiology*, 36(1), 40-45. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A4091>
- Titova, O. E., Hjorth, O. C., Schiöth, H. B., & Brooks, S. J. (2013). Anorexia nervosa is linked to reduced brain structure in reward and somatosensory regions: A meta-analysis of VBM studies. *BMC Psychiatry*, 13, 110. <https://doi.org/10.1186/1471-244X-13-110>
- Tomaiuolo, F., Campana, S., Collins, D. L., Fonov, V. S., Ricciardi, E., Sartori, G., Pietrini, P., Kupers, R., & Ptito, M. (2014). Morphometric changes of the corpus callosum in congenital blindness. *PLoS One*, 9(9), e107871. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0107871>
- Tosoni, A., Galati, G., Romani, G. L., & Corbetta, M. (2008). Sensory-motor mechanisms in human parietal cortex underlie arbitrary visual decisions. *Nature Neuroscience*, 11(12), 1446-1453. <https://doi.org/10.1038/nn.2221>
- Transforming brain surgery by advancing functional-guided neuronavigational imaging | HyperProbe Project | Fact Sheet | HORIZON. (s. d.). [CORDIS | European Commission. Consulté 5 juillet 2024, à l'adresse https://cordis.europa.eu/project/id/101071040](https://cordis.europa.eu/project/id/101071040)
- Tremblay, L., Worbe, Y., Thobois, S., Sgambato-Faure, V., & Féger, J. (2015). Selective dysfunction of basal ganglia subterritories: From movement to behavioral disorders. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 30(9), 1155-1170. <https://doi.org/10.1002/mds.26199>
- Uhlhaas, P. J., & Singer, W. (2012). Neuronal dynamics and neuropsychiatric disorders: Toward a translational paradigm for dysfunctional large-scale networks. *Neuron*, 75(6), 963-980. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2012.09.004>
- Underhill, H. R., Yuan, C., Zhao, X.-Q., Kraiss, L. W., Parker, D. L., Saam, T., Chu, B., Takaya, N., Liu, F., Polissar, N. L., Neradilek, B., Raichlen, J. S., Cain, V. A., Waterton, J. C., Hamar, W., & Hatsukami, T. S. (2008). Effect of rosuvastatin therapy on carotid plaque morphology and composition in moderately hypercholesterolemic patients: A high-resolution magnetic resonance imaging trial. *American Heart Journal*, 155(3), 584.e1-8. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2007.11.018>
- Usdan, L. S., Khaodhiar, L., & Apovian, C. M. (2008). The endocrinopathies of anorexia nervosa. *Endocrine Practice: Official Journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*, 14(8), 1055-1063. <https://doi.org/10.4158/EP.14.8.1055>
- Van den Eynde, F., Claudino, A. M., Mogg, A., Horrell, L., Stahl, D., Ribeiro, W., Uher, R., Campbell, I., & Schmidt, U. (2010). Repetitive transcranial magnetic stimulation reduces cue-induced food craving in bulimic disorders. *Biological Psychiatry*, 67(8), 793-795. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2009.11.023>
- Van den Eynde, F., Guillaume, S., Broadbent, H., Campbell, I. C., & Schmidt, U. (2013). Repetitive transcranial magnetic stimulation in anorexia nervosa: A pilot study. *European Psychiatry: The Journal of the Association of European Psychiatrists*, 28(2), 98-101. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2011.06.002>
- van den Elshout, R., Scheenen, T. W. J., Driessen, C. M. L., Smeenk, R. J., Meijer, F. J. A., & Henssen, D. (2022). Diffusion imaging could aid to differentiate between glioma progression and treatment-related abnormalities: A meta-analysis. *Insights into Imaging*, 13(1), 158. <https://doi.org/10.1186/s13244-022-01295-4>
- Vassal, F., Schneider, F., Boutet, C., Jean, B., Sontheimer, A., & Lemaire, J.-J. (2016). Combined DTI Tractography and Functional MRI Study of the Language Connectome in Healthy Volunteers: Extensive Mapping of White Matter Fascicles and Cortical Activations. *PLoS One*, 11(3), e0152614. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0152614>
- Vassal, F., Schneider, F., & Nuti, C. (2013). Intraoperative use of diffusion tensor imaging-based tractography for resection of gliomas located near the pyramidal tract: Comparison with subcortical stimulation mapping and contribution to surgical outcomes. *British Journal of Neurosurgery*. <https://doi.org/10.3109/02688697.2013.771730>
- Vassal, F., Schneider, F., Sontheimer, A., Lemaire, J.-J., & Nuti, C. (2013). Intraoperative visualisation of language fascicles by diffusion tensor imaging-based tractography in glioma surgery. *Acta Neurochirurgica*, 155(3), 437-448. <https://doi.org/10.1007/s00701-012-1580-1>
- Vidorreta, M., Wang, Z., Rodríguez, I., Pastor, M. A., Detre, J. A., & Fernández-Seara, M. A. (2013). Comparison of 2D and 3D single-shot ASL perfusion fMRI sequences. *NeuroImage*, 66, 662-671. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.10.087>
- Viellard, J., Bouali-Benazzouz, R., Benazzouz, A., & Fossat, P. (2024). Modulating Neural Circuits of Pain in Preclinical Models: Recent Insights for Future Therapeutics. *Cells*, 13(12), 997. <https://doi.org/10.3390/cells13120997>
- Voirin, A.-C., Perek, N., & Roche, F. (2020). Inflammatory stress induced by a combination of cytokines (IL-6, IL-17, TNF- α) leads to a loss of integrity on bEnd.3 endothelial cells in vitro BBB model. *Brain Research*, 1730, 146647. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2020.146647>
- Vora, N. A., Shook, S. J., Schumacher, H. C., Tievsky, A. L., Albers, G. W., Wechsler, L. R., & Gupta, R. (2011). A 5-item scale to predict stroke outcome after cortical middle cerebral artery territory infarction: Validation from results of the Diffusion and Perfusion Imaging Evaluation for Understanding Stroke Evolution (DEFUSE) Study. *Stroke; a Journal of Cerebral Circulation*, 42(3), 645-649. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.110.596312>
- Wang, X., Lam, W. W. M., Fan, Y. H., Graham, C. A., Rainer, T. H., & Wong, K. S. (2006). Topographic Patterns of Small Subcortical Infarcts Associated with MCA Stenosis: A Diffusion-Weighted MRI Study. *Journal of Neuroimaging*, 16(3), 266-271. <https://doi.org/10.1111/j.1552-6569.2006.00027.x>
- Weinstein, A., & Weinstein, Y. (2014). Exercise addiction- diagnosis, bio-psychological mechanisms and treatment issues. *Current Pharmaceutical Design*, 20(25), 4062-4069. <https://doi.org/10.2174/1381612811319990614>
- Weisberg, S. M., & Ekstrom, A. D. (2021). Hippocampal volume and navigational ability: The map(ping) is not to scale. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 126, 102-112. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2021.03.012>
- Weiss, E. M., Golaszewski, S., Mottaghy, F. M., Hofer, A., Hausmann, A., Kemmler, G., Kremser, C., Brinkhoff, C., Felber, S. R., & Wolfgang Fleischhacker, W. (2003). Brain activation patterns during a selective attention test—A functional MRI study in healthy volunteers and patients with schizophrenia. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 123(1), 1-15. [https://doi.org/10.1016/S0925-4927\(03\)00019-2](https://doi.org/10.1016/S0925-4927(03)00019-2)
- Weller, M., van den Bent, M., Preusser, M., Le Rhun, E., Tonn, J. C., Minniti, G., Bendszus, M., Balana, C., Chinot, O., Dirven, L., French, P., Hegi, M. E., Jakola, A. S., Platten, M., Roth, P., Rudà, R., Short, S.,

- Smits, M., Taphoorn, M. J. B., ... Wick, W. (2021). EANO guidelines on the diagnosis and treatment of diffuse gliomas of adulthood. *Nature Reviews. Clinical Oncology*, 18(3), 170-186. <https://doi.org/10.1038/s41571-020-00447-z>
- Whitlock, J. R., Sutherland, R. J., Witter, M. P., Moser, M.-B., & Moser, E. I. (2008). Navigating from hippocampus to parietal cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 105(39), 14755-14762. <https://doi.org/10.1073/pnas.0804216105>
- Wilson, D. A., Best, A. R., & Sullivan, R. M. (2004). Plasticity in the olfactory system: Lessons for the neurobiology of memory. *The Neuroscientist: A Review Journal Bringing Neurobiology, Neurology and Psychiatry*, 10(6), 513-524. <https://doi.org/10.1177/1073858404267048>
- Wilton, M., Stancak, A., Giesbrecht, T., Thomas, A., & Kirkham, T. (2019). Intensity expectation modifies gustatory evoked potentials to sweet taste: Evidence of bidirectional assimilation in early perceptual processing. *Psychophysiology*, 56(3), e13299. <https://doi.org/10.1111/psyp.13299>
- Worchel, P., & Ammons, C. (1953). The course of learning in the perception of obstacles. *American Journal of Psychology*.
- Worchel, P., Mauney, J., & Andrew, J. (1950). The perception of obstacles by the blind. *J.J.o.E.P.*, 40(6), 746.
- Xue, A. M., Foerde, K., Walsh, B. T., Steinglass, J. E., Shohamy, D., & Bakkour, A. (2022). Neural Representations of Food-Related Attributes in the Human Orbitofrontal Cortex during Choice Deliberation in Anorexia Nervosa. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 42(1), 109-120. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0958-21.2021>
- Yang, C., Wu, S., Lu, W., Bai, Y., & Gao, H. (2014). Anatomic differences in early blindness: A deformation-based morphometry MRI study. *Journal of Neuroimaging: Official Journal of the American Society of Neuroimaging*, 24(1), 68-73. <https://doi.org/10.1111/j.1552-6569.2011.00686.x>
- Yaouhi, K., Bertran, F., Clochon, P., Mézenge, F., Denise, P., Foret, J., Eustache, F., & Desgranges, B. (2009). A combined neuropsychological and brain imaging study of obstructive sleep apnea. *Journal of Sleep Research*, 18(1), 36-48. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2869.2008.00705.x>
- Yong, S. W., Bang, O. Y., Lee, P. H., & Li, W. Y. (2006). Internal and cortical border-zone infarction: Clinical and diffusion-weighted imaging features. *Stroke*, 37(3), 841-846. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000202590.75972.39>
- Yoo, A. J., Verduzco, L. A., Schaefer, P. W., Hirsch, J. A., Rabinov, J. D., & González, R. G. (2009). MRI-based selection for intra-arterial stroke therapy: Value of pretreatment diffusion-weighted imaging lesion volume in selecting patients with acute stroke who will benefit from early recanalization. *Stroke*, 40(6), 2046-2054. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.108.541656>
- Yoo, A. J., Zaidat, O. O., Chaudhry, Z. A., Berkhemer, O. A., González, R. G., Goyal, M., Demchuk, A. M., Menon, B. K., Mualem, E., Ueda, D., Buell, H., Sit, S. P., Bose, A., & Penumbra Pivotal and Penumbra Imaging Collaborative Study (PICS) Investigators. (2014). Impact of pretreatment noncontrast CT Alberta Stroke Program Early CT Score on clinical outcome after intra-arterial stroke therapy. *Stroke*, 45(3), 746-751. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.113.004260>
- Yoon, W., Kim, S. K., Park, M. S., Baek, B. H., & Lee, Y. Y. (2017). Predictive Factors for Good Outcome and Mortality After Stent-Retriever Thrombectomy in Patients With Acute Anterior Circulation Stroke. *Journal of Stroke*, 19(1), 97-103. <https://doi.org/10.5853/jos.2016.00675>
- Yoshida, M., Takayanagi, Y., Inoue, K., Kimura, T., Young, L. J., Onaka, T., & Nishimori, K. (2009). Evidence that oxytocin exerts anxiolytic effects via oxytocin receptor expressed in serotonergic neurons in mice. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 29(7), 2259-2271. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5593-08.2009>
- Yu, S., Zhang, Y., Shen, C., & Shao, F. (2023). Efficacy of pharmacotherapies for bulimia nervosa: A systematic review and meta-analysis. *BMC Pharmacology & Toxicology*, 24(1), 72. <https://doi.org/10.1186/s40360-023-00713-7>
- Yung, A. R., & McGorry, P. D. (1996). The prodromal phase of first-episode psychosis: Past and current conceptualizations. *Schizophrenia Bulletin*, 22(2), 353-370. <https://doi.org/10.1093/schbul/22.2.353>
- Zaidi, S. F., Aghaebrahim, A., Urra, X., Jumaa, M. A., Jankowitz, B., Hammer, M., Nogueira, R., Horowitz, M., Reddy, V., & Jovin, T. G. (2012). Final infarct volume is a stronger predictor of outcome than recanalization in patients with proximal middle cerebral artery occlusion treated with endovascular therapy. *Stroke*, 43(12), 3238-3244. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.112.671594>
- Zak, P. J., Kurzban, R., & Matzner, W. T. (2005). Oxytocin is associated with human trustworthiness. *Hormones and Behavior*, 48(5), 522-527. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2005.07.009>
- Zastrow, A., Kaiser, S., Stippich, C., Walther, S., Herzog, W., Tchanturia, K., Belger, A., Weisbrod, M., Treasure, J., & Friederich, H.-C. (2009). Neural correlates of impaired cognitive-behavioral flexibility in anorexia nervosa. *The American Journal of Psychiatry*, 166(5), 608-616. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2008.08050775>
- Zennadi, M. M., Ptito, M., Redouté, J., Costes, N., Boutet, C., Germain, N., Galusca, B., & Schneider, F. C. (2024). MRI atlas of the pituitary gland in young female adults. *Brain Structure & Function*, 229(4), 1001-1010. <https://doi.org/10.1007/s00429-024-02779-3>
- Zhu, L. L., Lindenberg, R., Alexander, M. P., & Schlaug, G. (2010). Lesion load of the corticospinal tract predicts motor impairment in chronic stroke. *Stroke*, 41(5), 910-915. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.109.577023>