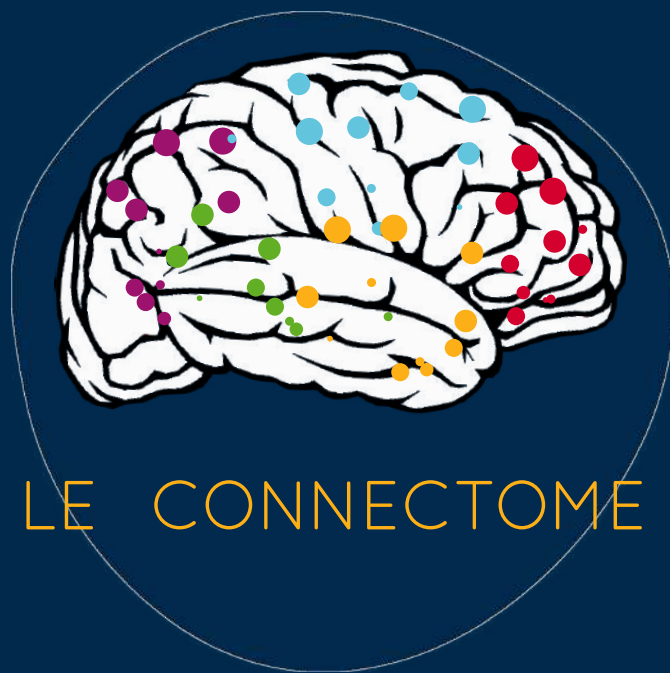


A small icon of a brain with circuitry patterns inside, positioned to the left of the title text.

# MÉTHODE D'ANALYSE DE LA CONNECTIVITÉ CÉRÉBRALE

Julie Coloigner  
22/09/2021

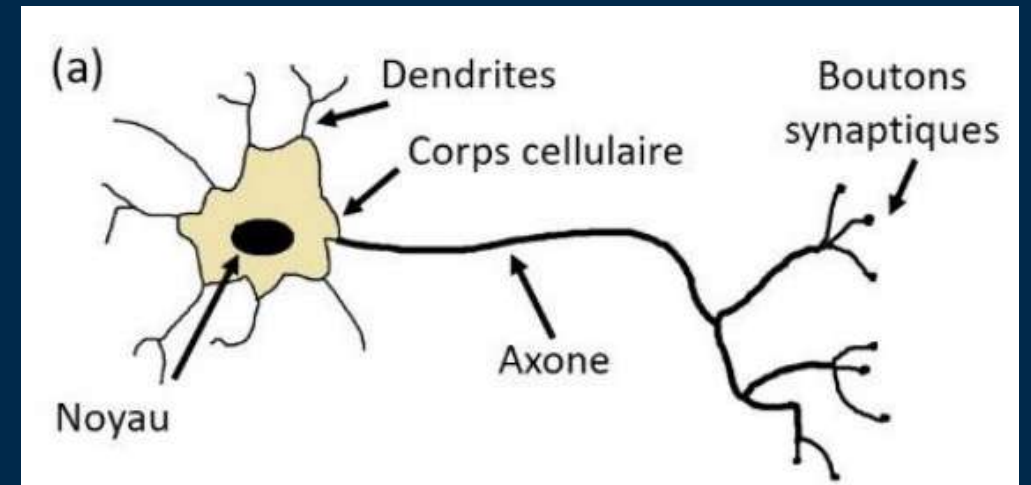
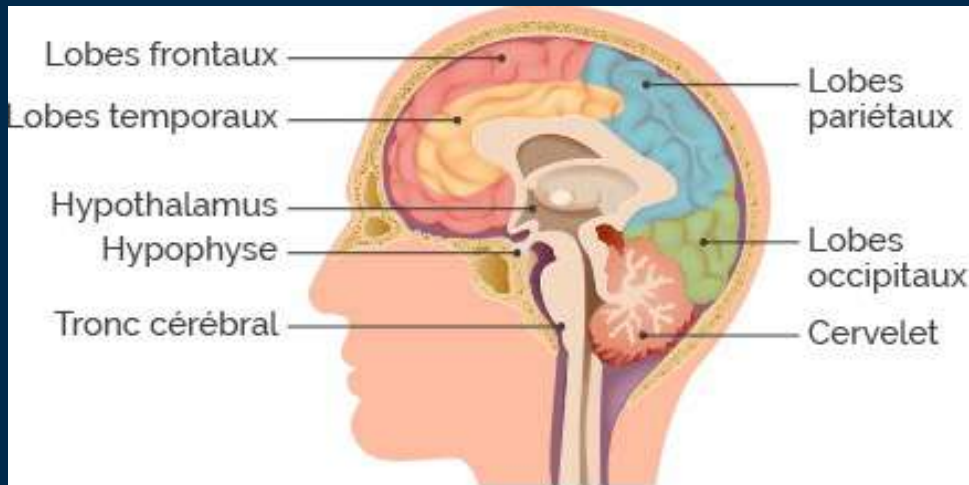


# 1 INTRODUCTION : LE CONNECTOME



# INTRODUCTION SUR LE CONNECTOME

## LE CONNECTOME

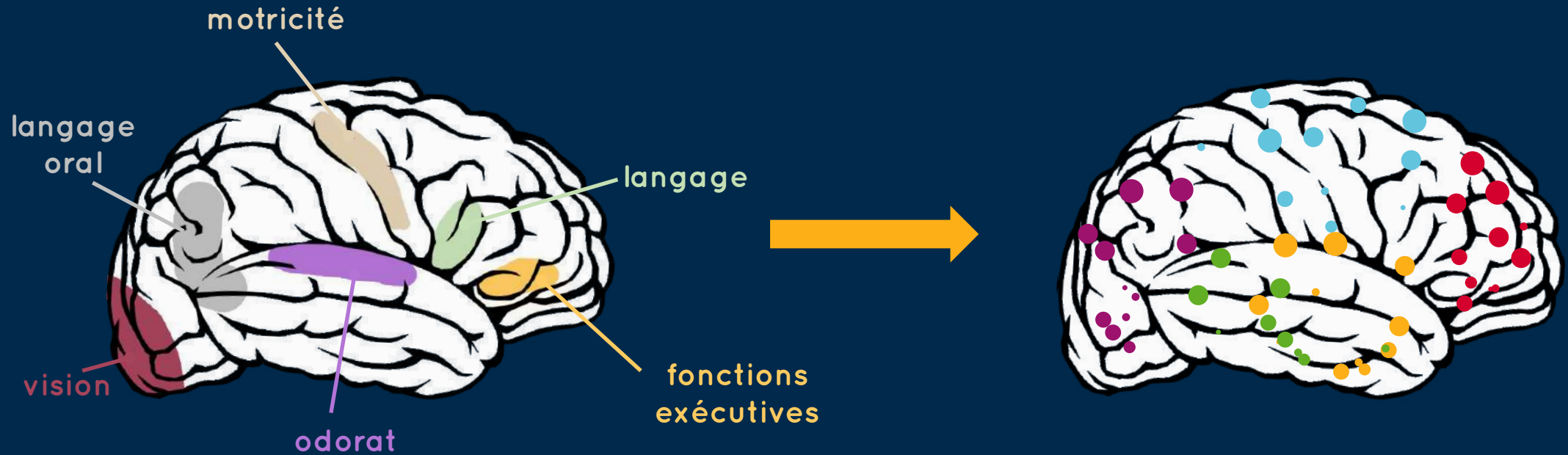


- o Tissu cérébral : composé de neurones et cellules gliales.
- o Neurones assurent le rôle de traitement et de transmission de l'information neurones.
- o Communication entre neurones par le biais des axones et connections synaptiques.
- o Les axones sont entourés d'une gaine de myéline et sont regroupés sous forme de faisceaux de fibres nerveuses.
- o Substance blanche (forte densité de ces fibres nerveuses)/substance grise (corps cellulaires des neurones)



# INTRODUCTION SUR LE CONNECTOME

## LE CONNECTOME

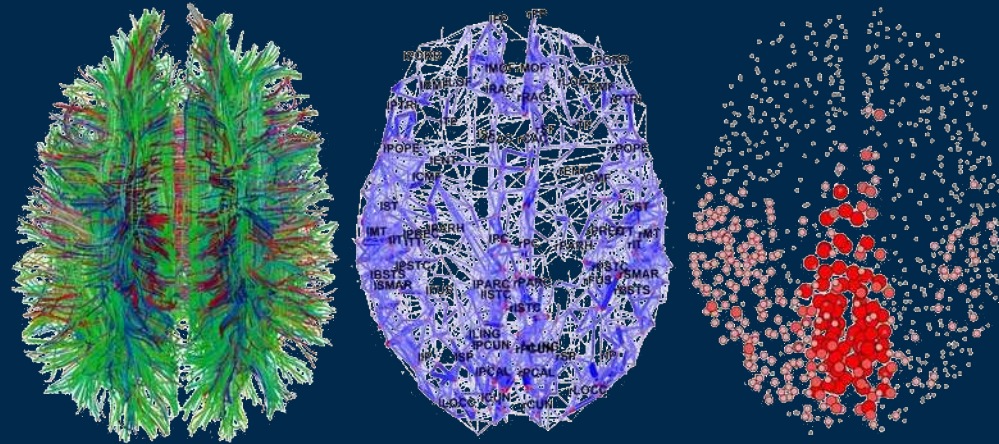


- o Cerveau : réseau complexe de neurones
- o Cette cartographie complète des connexions cérébrales, appelée Connectome, est nécessaire pour comprendre le fonctionnement du cerveau et les altérations cognitives engendrées par les maladies.
- o Le connectome représente l'organisation structurelle et fonctionnelle du cerveau
- o Human Connectome Project : données IRMf et IRMd (2009-aujourd'hui, NIH)



# INTRODUCTION: CONNECTOME

## RÉSEAU COMPLEXE



[Hagmann et al., 2008]

- o Analyses de connectivité : méthodes dont le but est d'identifier et de quantifier les connections entre les régions cérébrales
- o « Connectomics » : méthodes prometteuses pour comprendre les effets du développement et de la vieillesse ainsi que certaines pathologies cérébrales.
- o (1) Evolution des technologies d'imagerie permettant de mesurer le système nerveux (fMRI et dMRI)
- o (2) Utilisation de concepts mathématiques de la science des réseaux complexes

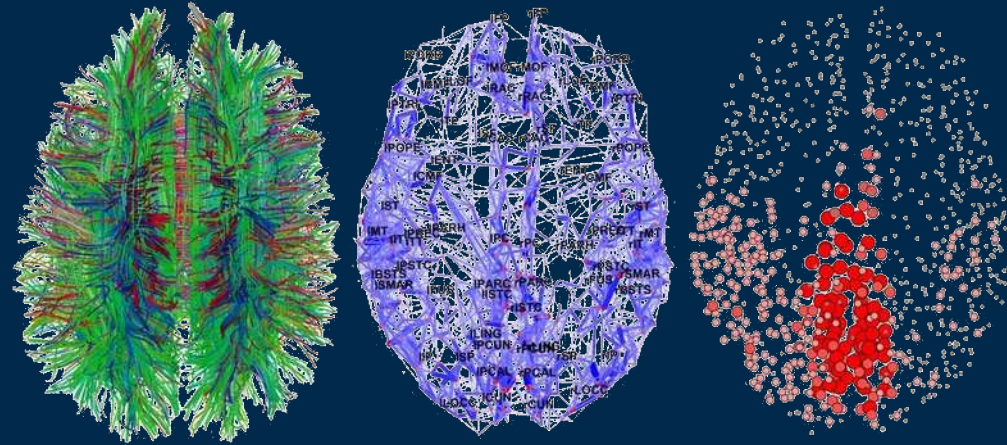
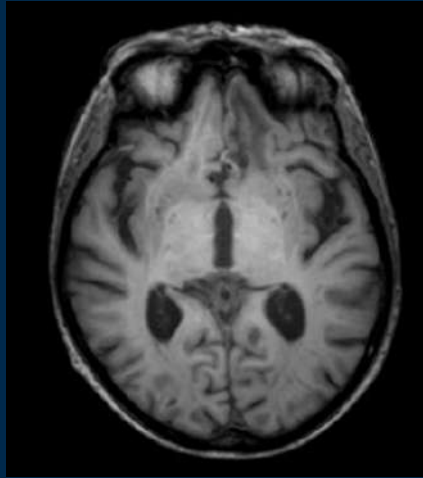
2

## TECHNIQUES DE MESURES DE LA CONNECTIVITÉ



# TECHNIQUES

## DIFFÉRENTS TYPES



[Hagmann et al., 2008]

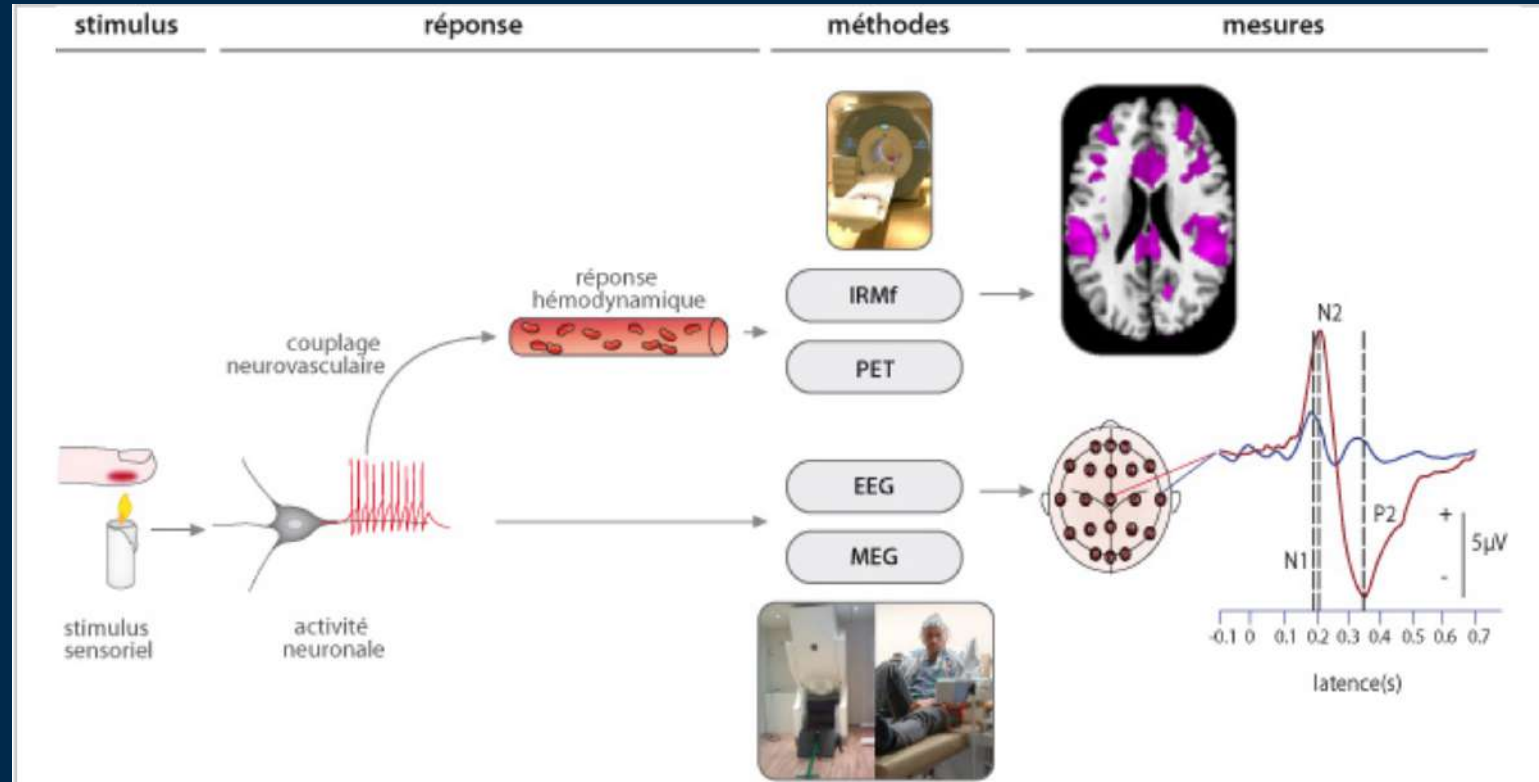
- o Imagerie anatomique cérébrale : mise en évidence des structures cérébrales et leurs modifications éventuelles : lésions, tumeurs, hémorragies...
- o Imagerie fonctionnelle cérébrale étudie le cerveau en fonctionnement : aspect dynamique.
- o Imagerie de diffusion : estime les connections cérébrales





# TECHNIQUES

## DIFFÉRENTS TYPES



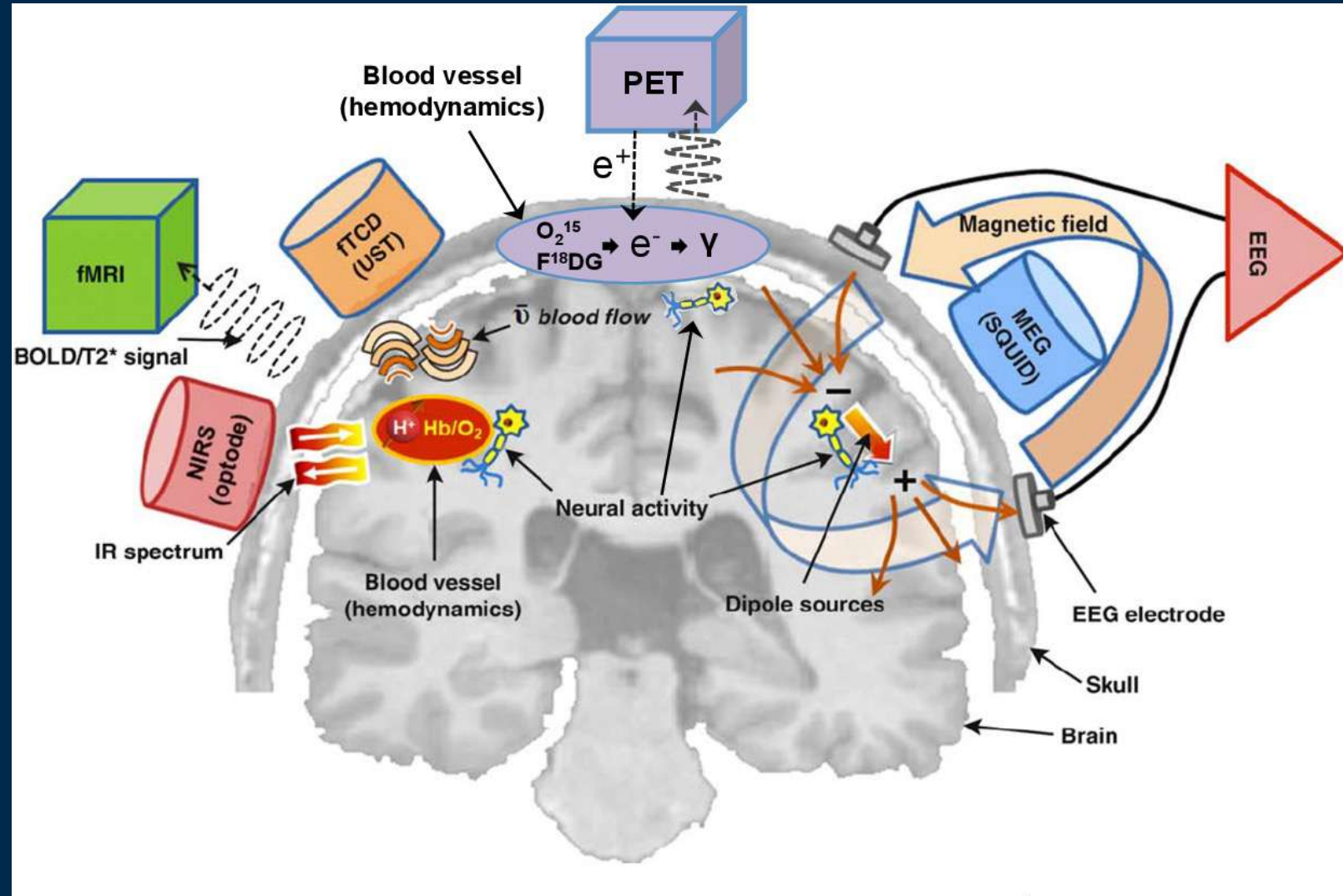
- o Couplage neurovasculaire :  $\uparrow$  activité neuronale  $\rightarrow$  modifications au niveau vasculaire : le taux d'oxygénation du sang, le volume, le débit sanguin ainsi qu'une réponse hémodynamique (lente et localisée)
- o Les méthodes d'imagerie mesurent ce phénomène.





# TECHNIQUES

## DIFFÉRENTS TYPES

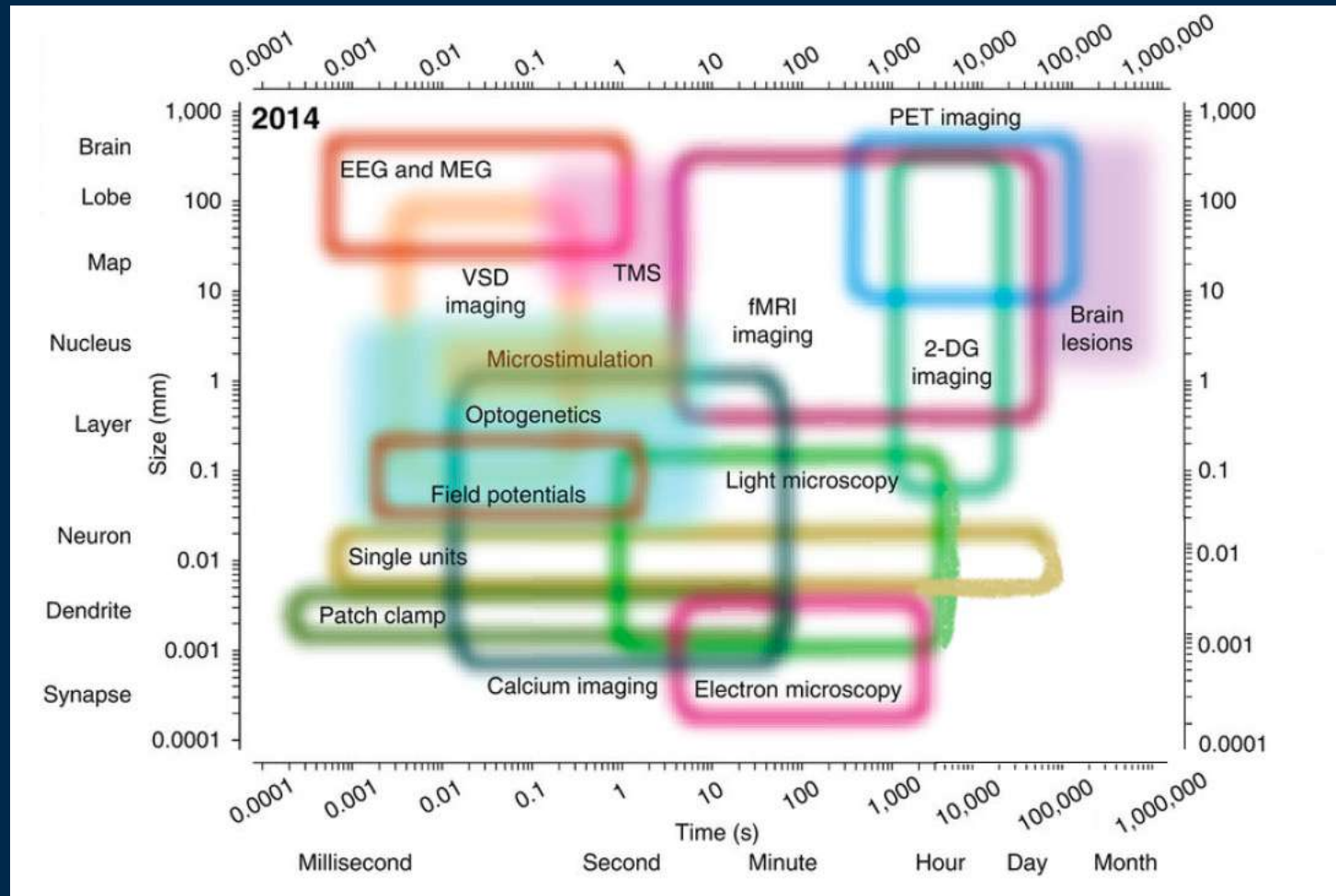


[Boyer et al., 2016]



# TECHNIQUES

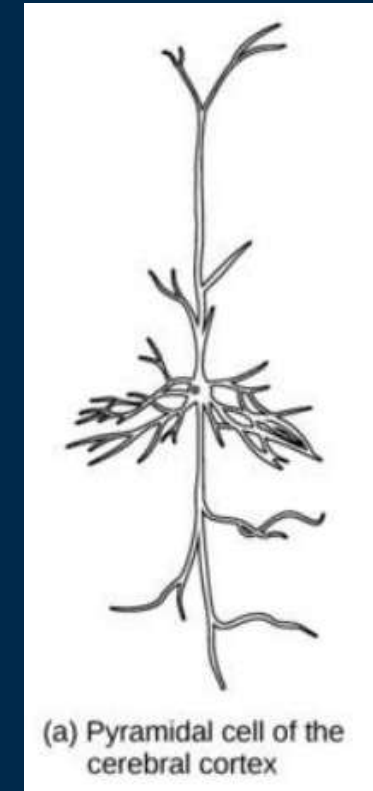
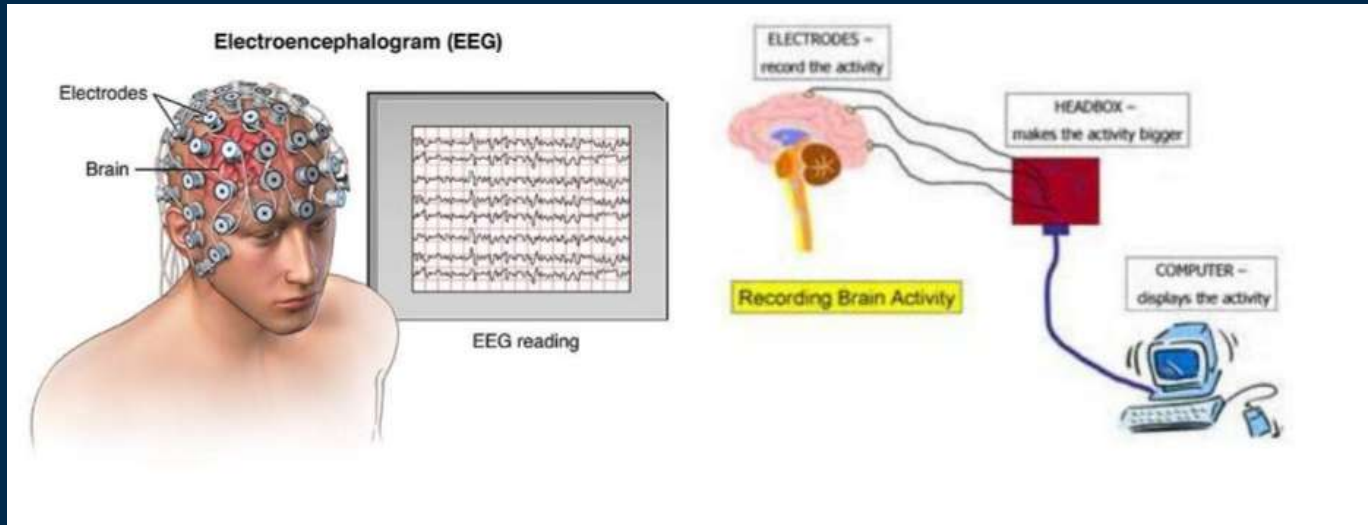
## DIFFÉRENTS TYPES





# INTRODUCTION À EEG

## SIGNAL EEG

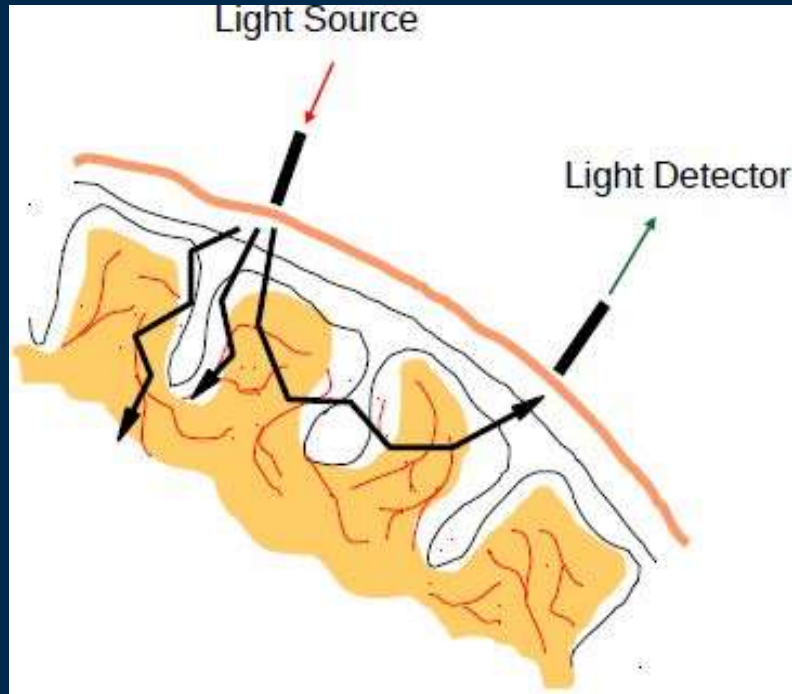


- EEG mesure différence de potentiel d'action et donc l'activité électrique cérébrale
- Transmission synaptique neuronale est la principale cause des fluctuations de potentiels électriques enregistrées sur l'EEG



# INTRODUCTION À NIRS

## SIGNAL NIRS : SPECTROSCOPIE PROCHE INFRAROUGE



[Presentation NIRX]

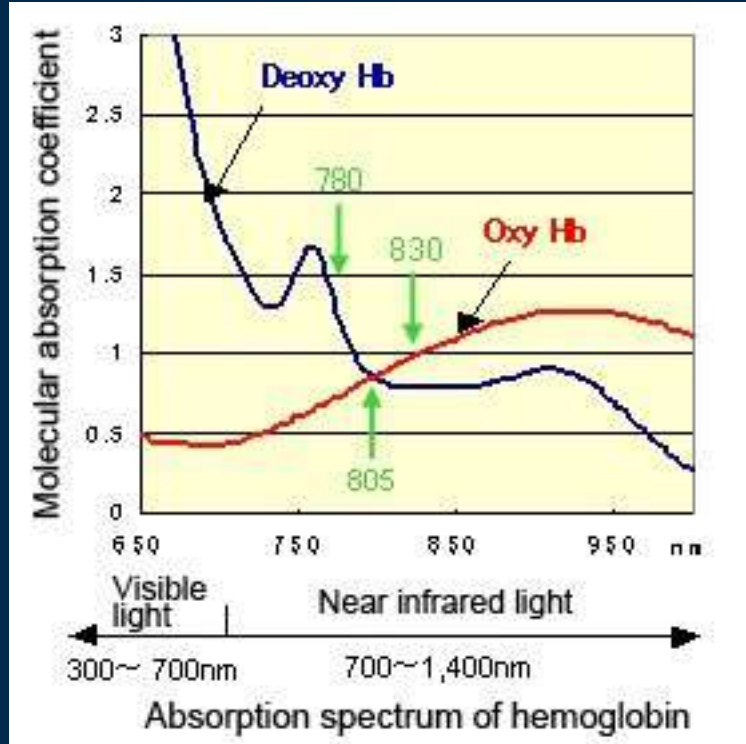
- o fNIRS mesure les changements relatifs en oxy-, deoxy and total hemoglobine
- o Système portable
- o Bonne résolution temporelle et faible profondeur de pénétration (cortex superficiel)





# INTRODUCTION À NIRS

## SIGNAL NIRS



Neural activation



Metabolic demand



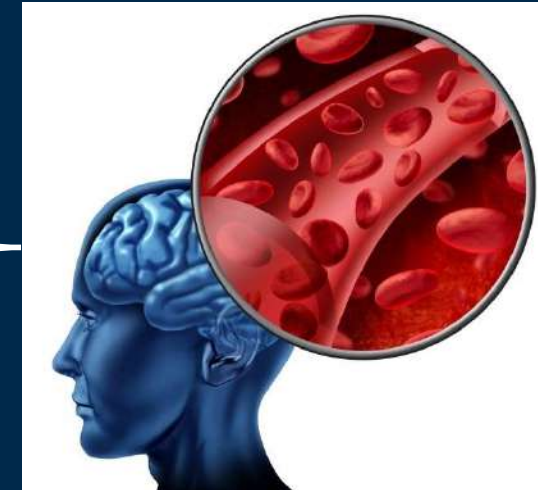
Increased blood flow



**Increase in oxy-hemoglobin**

&

**Wash-out of  
deoxy-hemoglobin**

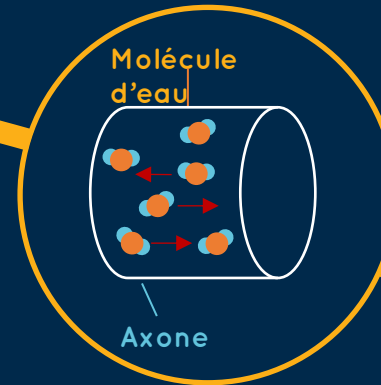
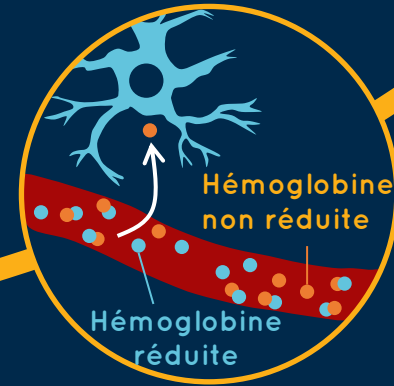


- Oxy-, and deoxy- hémoglobines ont des spectres d'absorption différents.
- En recueillant les rayons réfléchis et en analysant leurs longueurs d'onde, il est possible de mesurer les proportions de sang oxygéné.



# TECHNIQUES

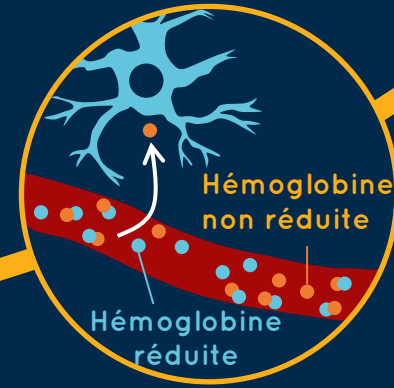
## NEUROIMAGERIE





# TECHNIQUES

## IRM FONCTIONNELLE



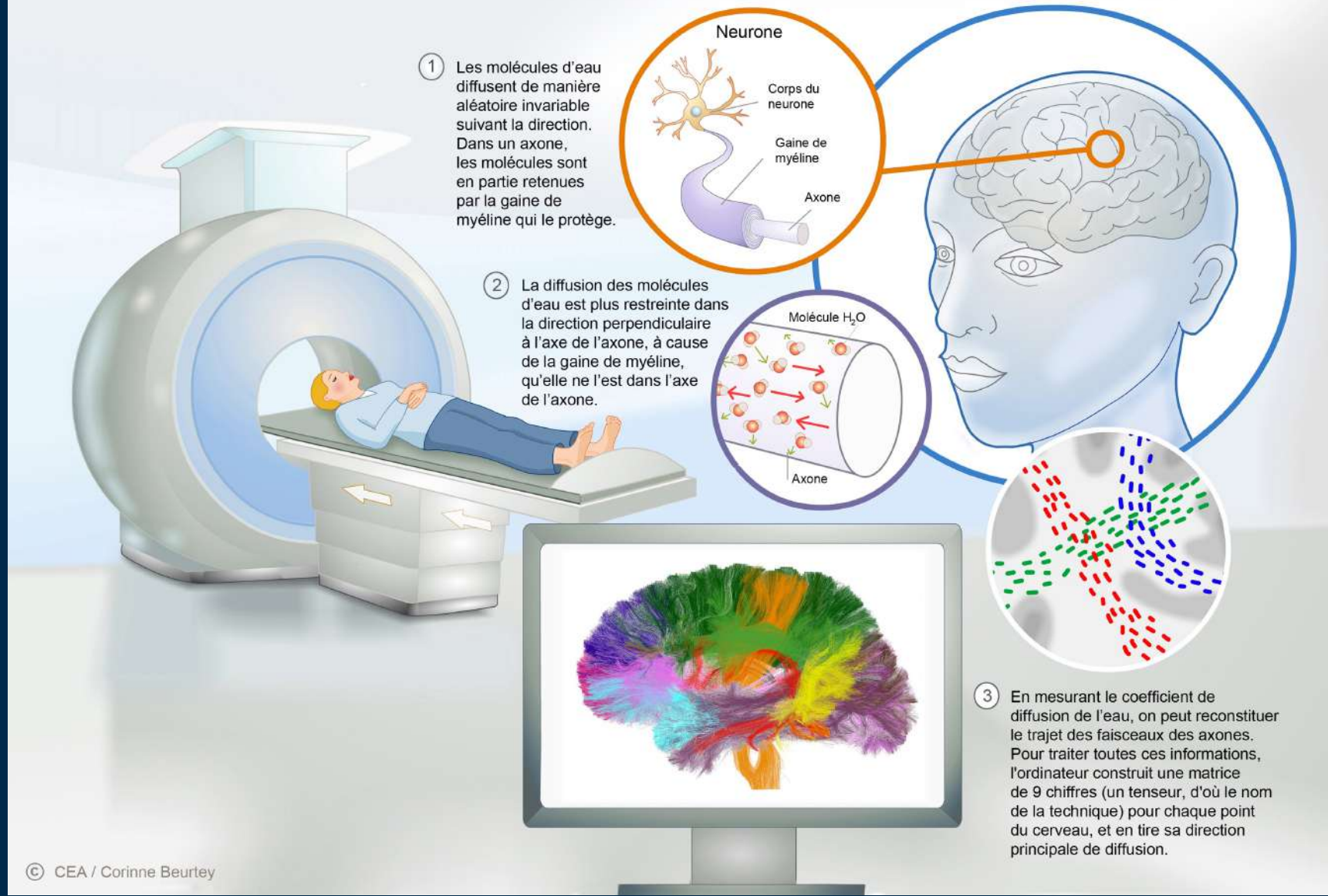




# TECHNIQUES

[image CEA]

## L'IRM de diffusion





# INTRODUCTION À LA NEUROIMAGERIE

## NEUROIMAGERIE

Technique d'imagerie cérébrale	Avantages	Inconvénients
Méthodes optiques	<ul style="list-style-type: none"><li>- Très bonne résolution temporelle (de l'ordre de la ms)</li><li>- Bonne sensibilité</li><li>- Bonne résolution spatiale (du <math>\mu\text{m}</math> au mm suivant la méthode)</li><li>- Miniaturisation des systèmes optiques possible : possibilité de faire de l'imagerie sur animaux éveillés</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Faible profondeur de pénétration dans les tissus: champ de vue limité au cortex superficiel</li><li>- Invasif : craniotomie ou amincissement du crâne</li></ul>
EEG	<ul style="list-style-type: none"><li>- Très bonne résolution temporelle (de l'ordre de la ms)</li><li>- Mesure directe de l'activité électrique neuronale</li><li>- Taille des électrodes : possibilité de faire de l'imagerie sur animaux éveillés</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Pas d'image, uniquement des signaux obtenus en différents points du cerveau</li></ul>
MEG	<ul style="list-style-type: none"><li>- Très bonne résolution temporelle (de l'ordre de la ms)</li><li>- Mesure directe de l'activité électrique neuronale</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Résolution spatiale (de l'ordre du cm) insuffisante pour l'imagerie chez le petit animal</li></ul>
IRMf	<ul style="list-style-type: none"><li>- Non invasif</li><li>- Très grand champ de vue : cerveau entier</li><li>- Résolution spatiale et temporelle correcte (de l'ordre du mm et de la s)</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Non portabilité et impossibilité de faire des acquisitions sur animaux mobiles</li><li>- Coût élevé et faible disponibilité de la technique</li><li>- Mauvaise sensibilité : nécessité de moyenner plusieurs fois les signaux temporels en répétant le stimulus</li></ul>

3

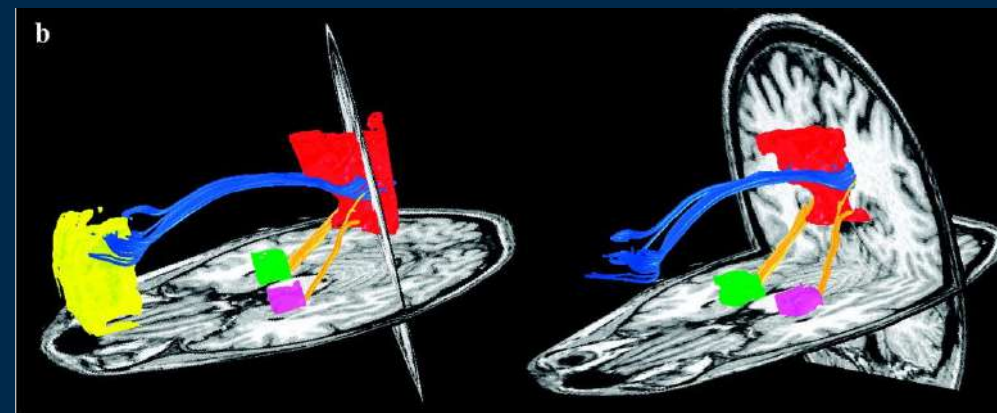
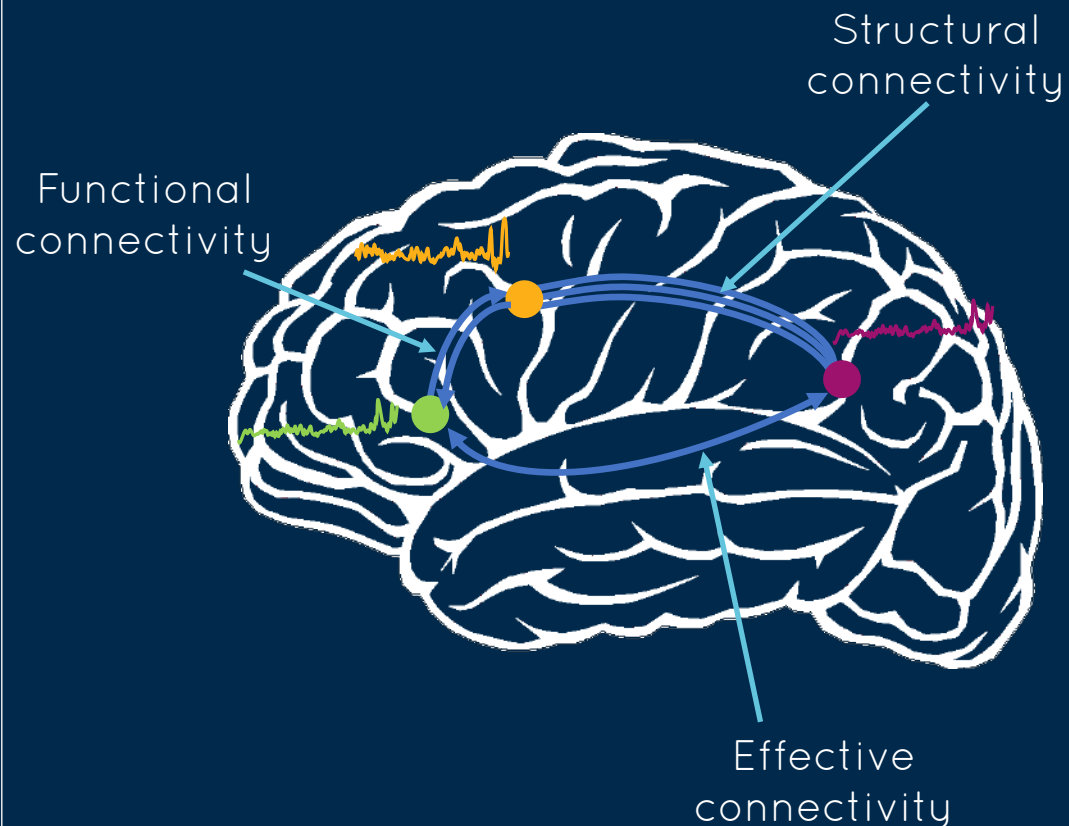
## MÉTRIQUES DE CONNECTIVITÉ

# MÉTRIQUES DE CONNECTIVITÉ



## DIFFÉRENTES MESURES

- o Connectivité structurelle : proportion de fibres qui relie deux régions données

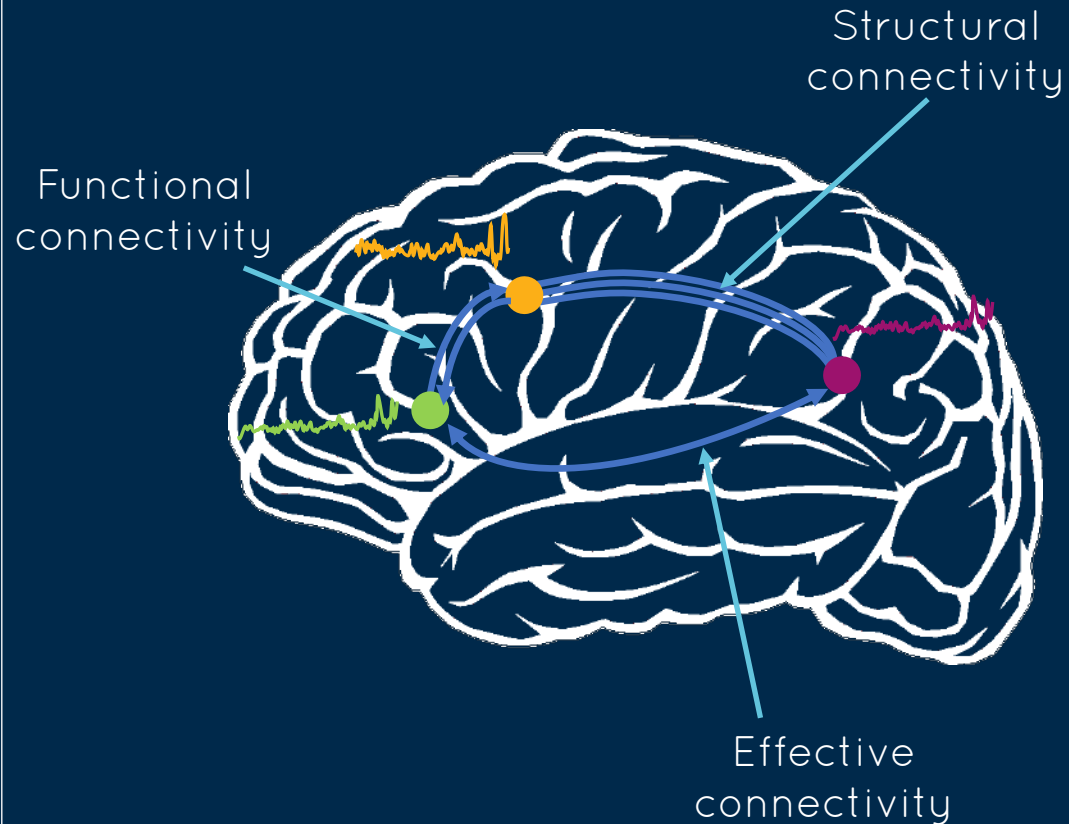


[Greicius et al., 2009]

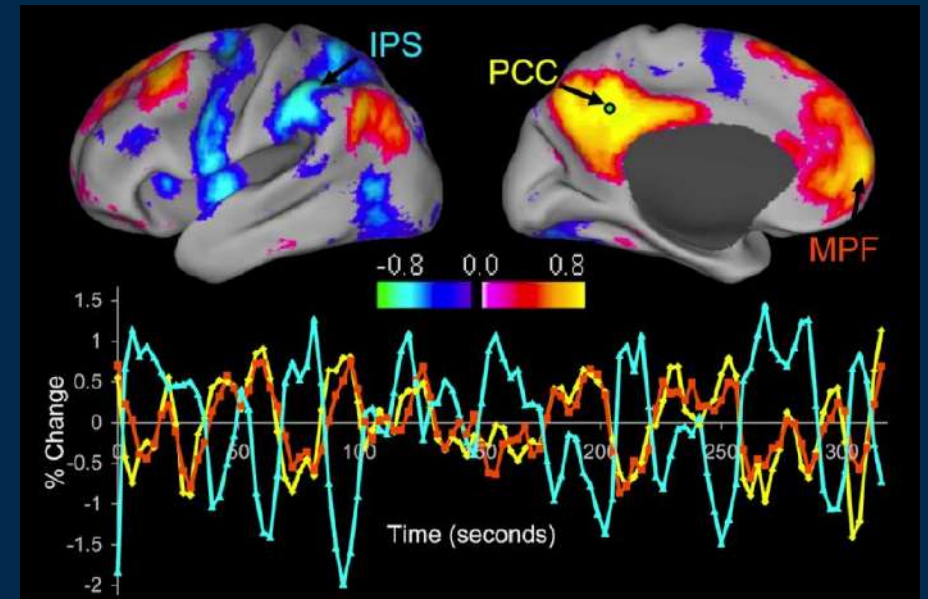
# MÉTRIQUES DE CONNECTIVITÉ



## DIFFÉRENTES MESURES



- **Connectivité fonctionnelle:** dépendances statistiques (e.g. correlations, mutual information, partial correlation) entre régions distinctes.



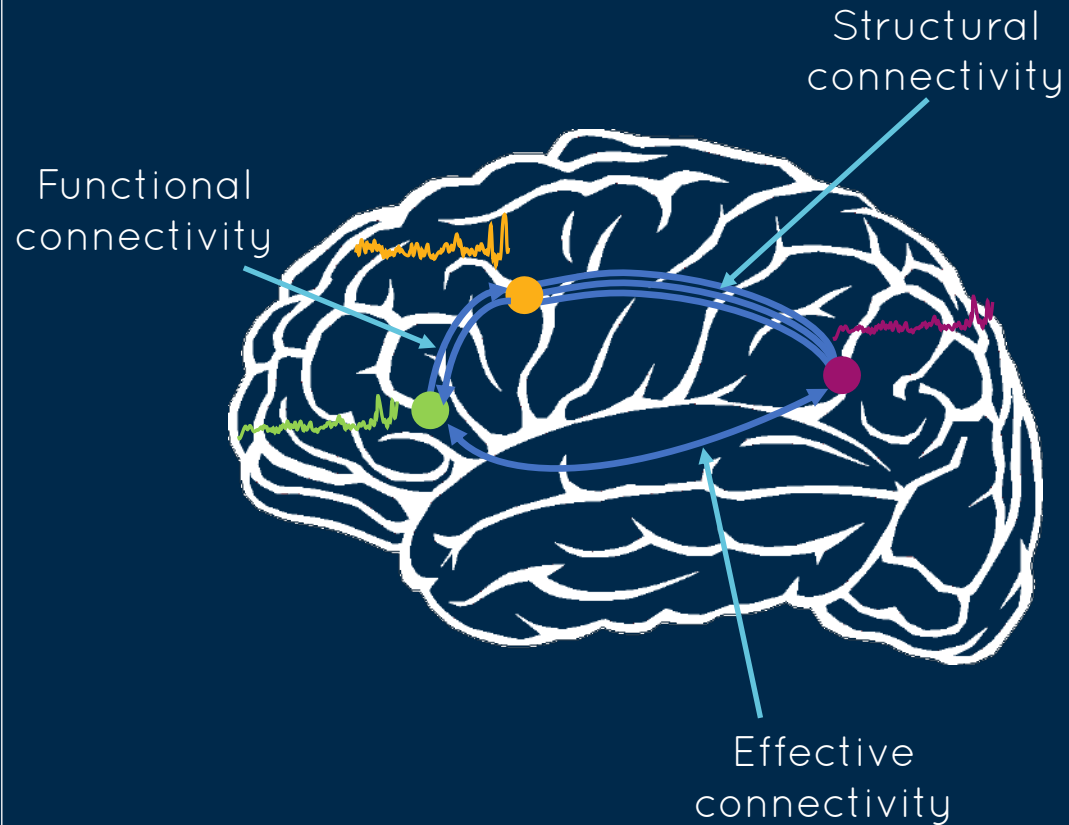
[présentation Andrew Jahn]



# MÉTRIQUES DE CONNECTIVITÉ



## DIFFÉRENTES MESURES

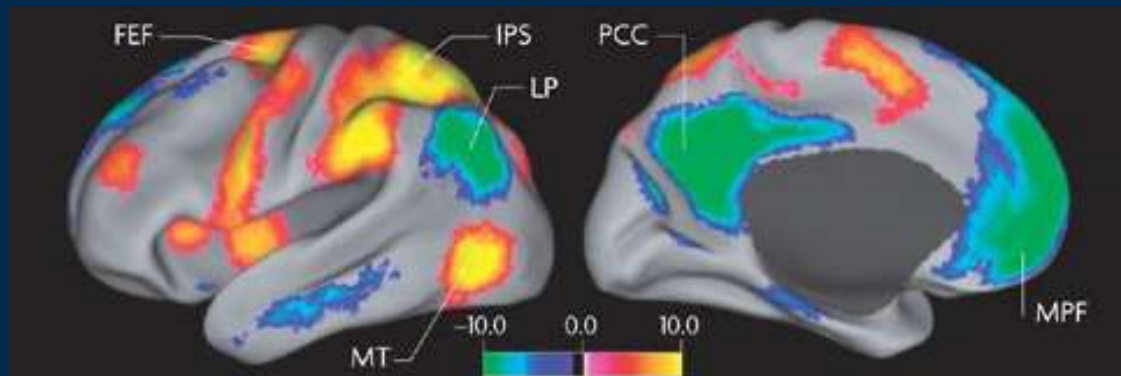


- o Connectivité effective : décrit les réseaux par les effets directionnels d'une population de neurones sur une autre
- o comme la causalité de Granger ou le transfert d'entropie



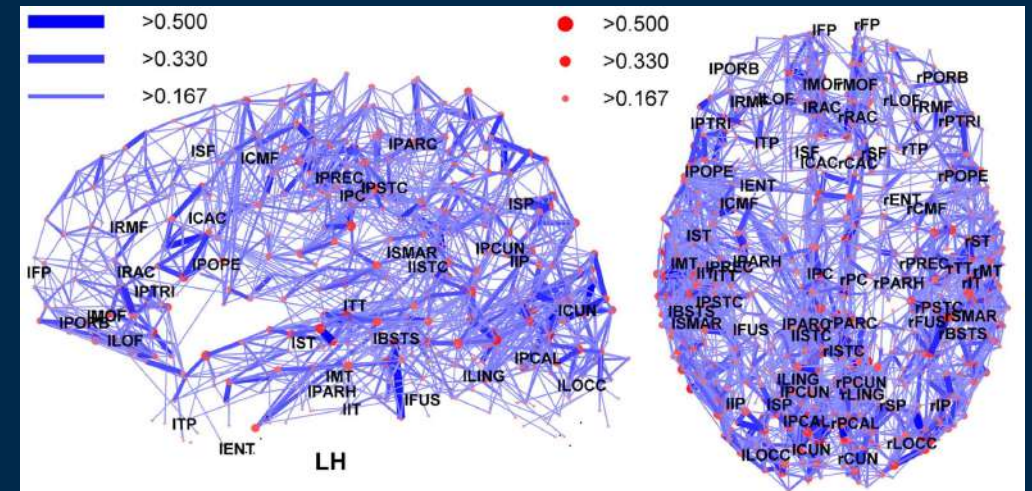
# MÉTRIQUES DE CONNECTIVITÉ

## BLACKBONE DU CONNECTOME HUMAIN



Connectivité fonctionnelle [Fox and Raichle, 2007]

- o Bonne reproductibilité et robustesse des reseaux [Yang et al., 2014]
- o Plus de 10 réseaux sont identifiés au repos [Damoiseaux, 2012; Fox et al., 2005].



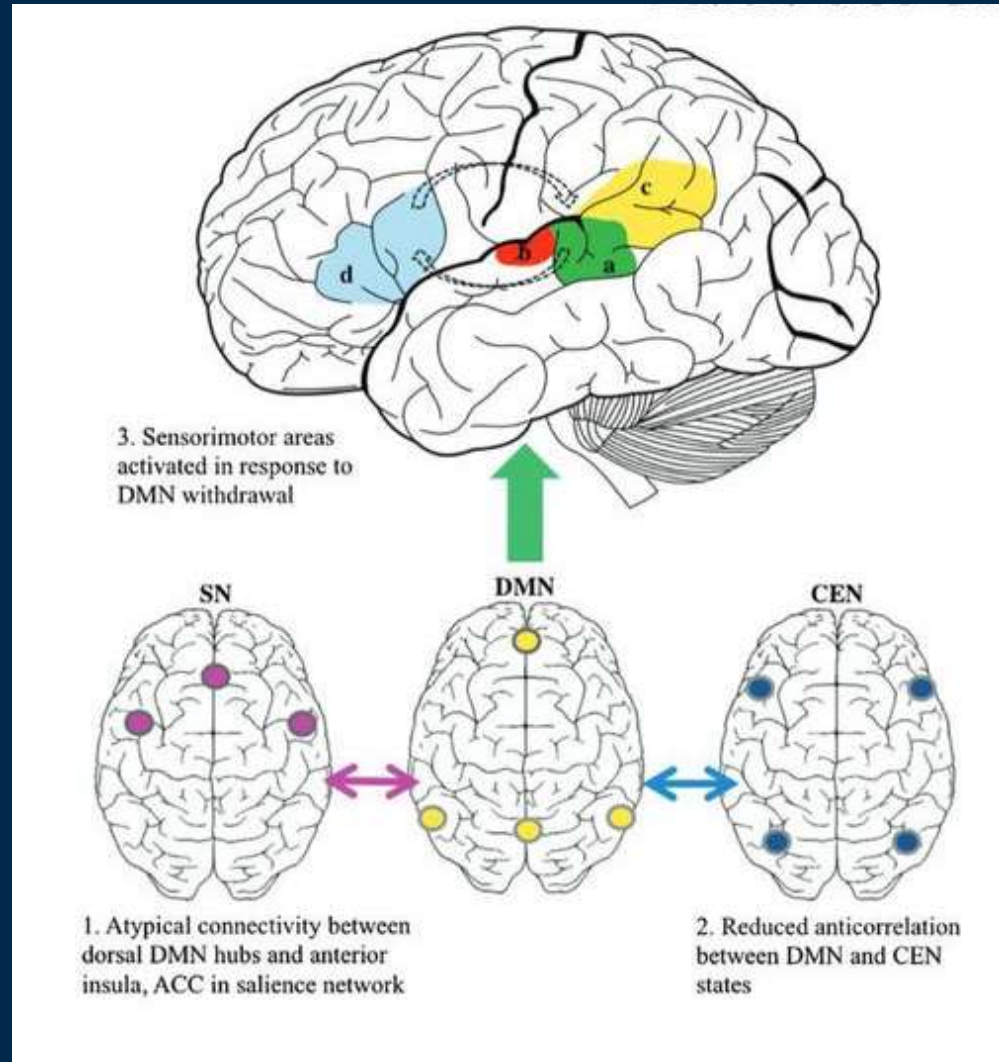
Connectivité structurelle [Hagmann et al., 2008]





# MÉTRIQUES DE CONNECTIVITÉ

## BLACKBONE DU CONNECTOME HUMAIN



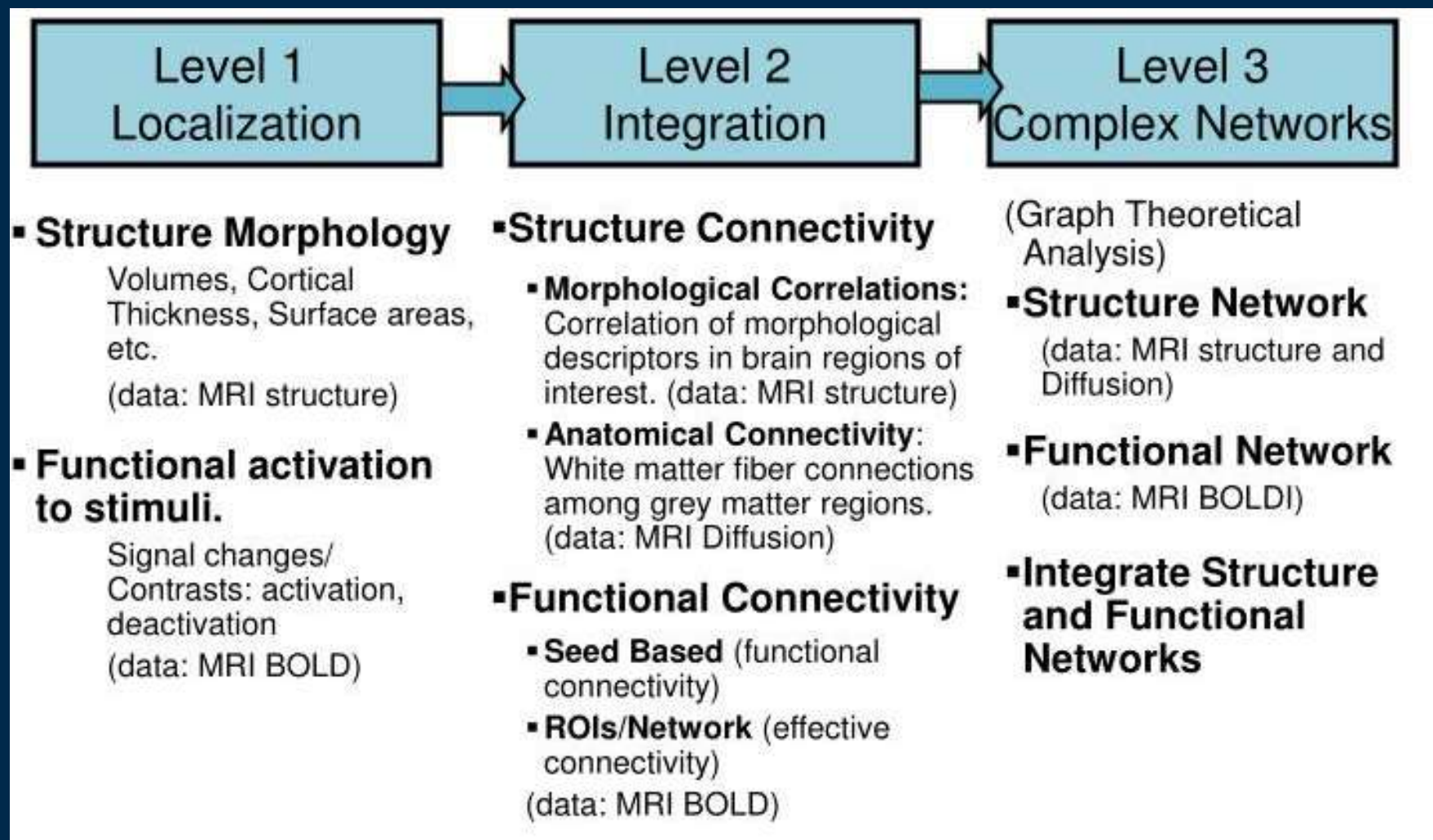
- DMN: default mode network
- CEN: central executive network
- SN: salience network
- Réseaux salient qui est connu pour son implication dans la détection, l'intégration et le filtrage des informations émotionnelles, notamment.

[Alderson-Day et al., 2016]



# MÉTRIQUES DE CONNECTIVITÉ

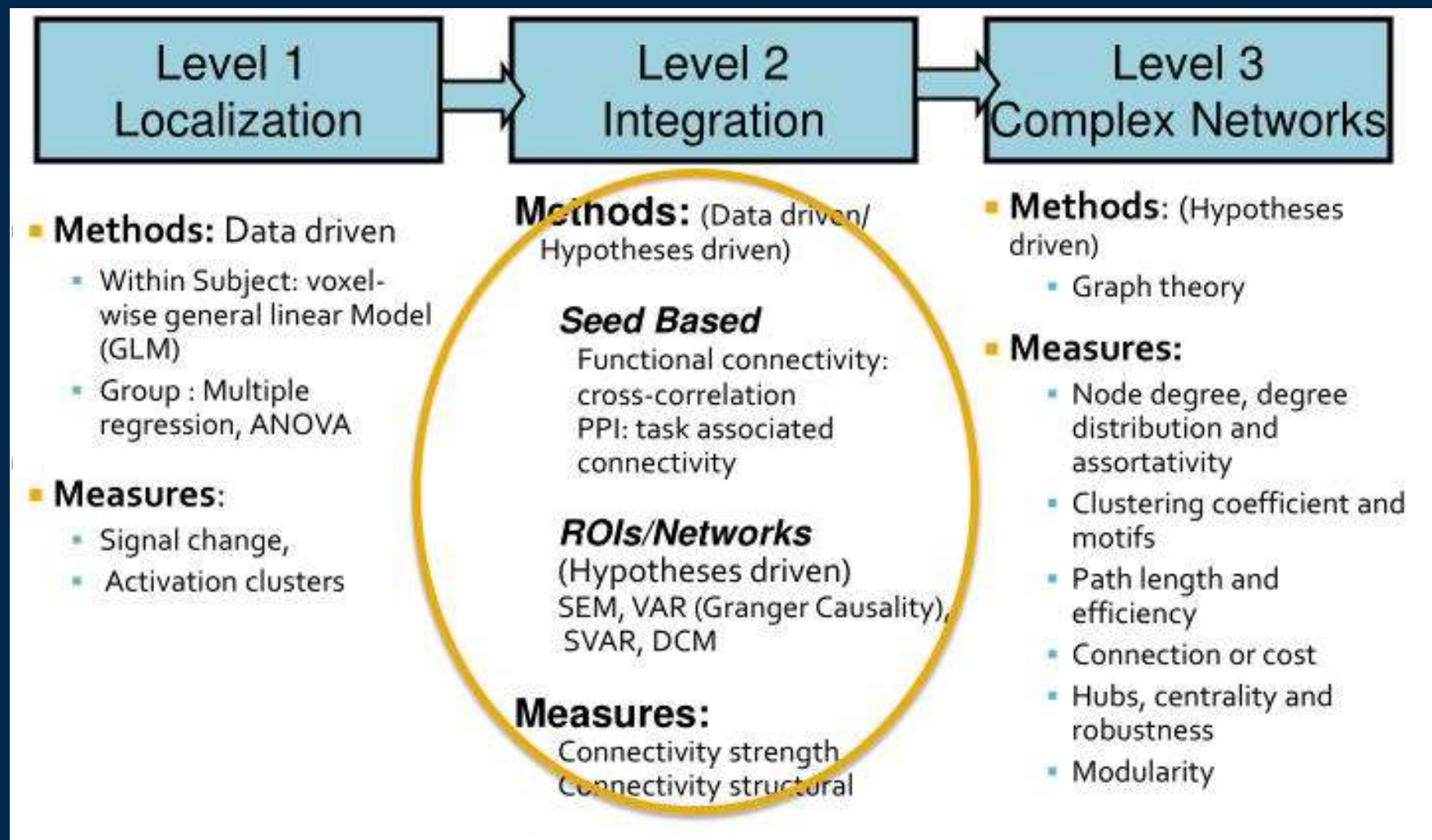
## QUANTIFIER L'ACTIVITÉ ET LA FONCTIONNALITÉ CÉRÉBRALE





# MÉTRIQUES DE CONNECTIVITÉ

## MÉTHODES ET MESURES FMRI





4

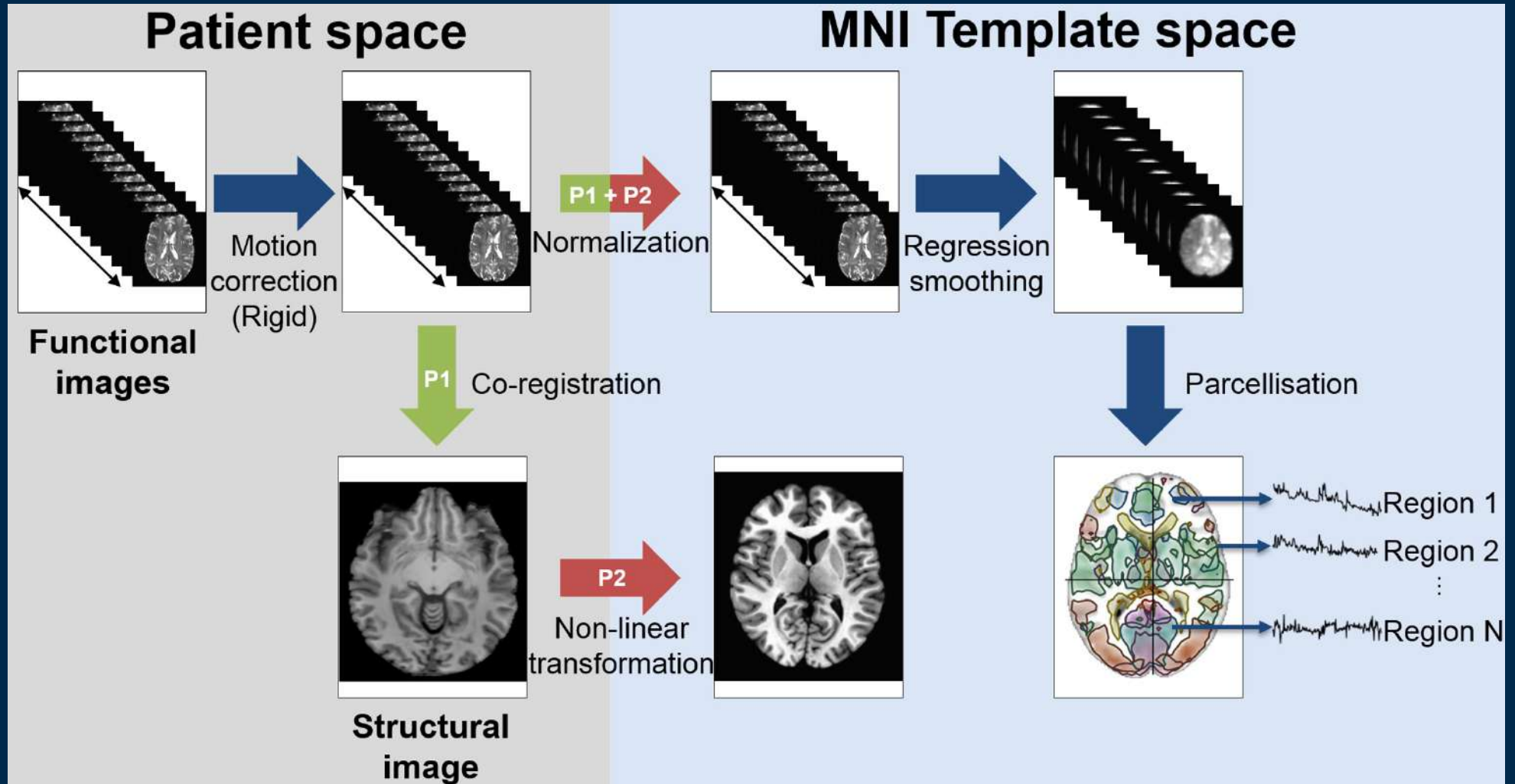
## CONNECTIVITÉ FONCTIONNELLE





# CONNECTIVITÉ FONCTIONNELLE

## ÉTAPES DE PRÉPROCESSING





# MÉTHODES

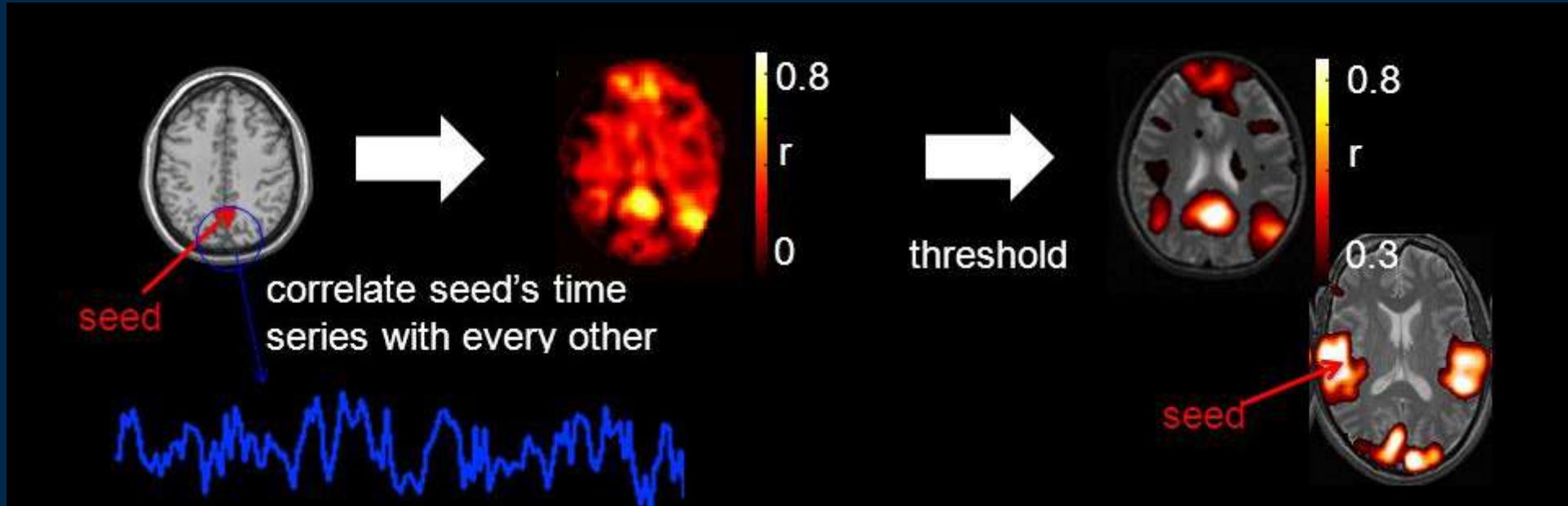
	<p><b>Seed-Based Functional Connectivity</b></p> <p>Correlation of the mean time course of a given ROI with the time course of all other voxels in the brain.</p>
	<p><b>Hierarchical Clustering</b></p> <p>Multiple seeds correlation approach used to determine the hierarchical organization of resting state brain activity.</p>
	<p><b>Graph Theory</b></p> <p>Assigns nodes to various ROIs that have correlation values about a certain threshold. Nodes are connected through edges and typically studied network properties include "path length" and "degree of a node".</p>
	<p><b>Independent Component Analysis (ICA)</b></p> <p>Decomposes the resting state BOLD signal into maximally independent sources or components and their associated time courses. ICA looks at patterns of functional connectivity.</p>
	<p><b>Regional Homogeneity (ReHo)</b></p> <p>Voxel-based measure that evaluates the similarity between the time series of a given voxel and the time series of its nearest neighboring voxels.</p>
	<p><b>Amplitude of Low Frequency Fluctuation (ALFF)</b></p> <p>An index describing the regional intensity of spontaneous fluctuations in resting state BOLD signal. It incorporates information about the power spectral density of intrinsic low frequency fluctuations.</p>
	<p><b>Granger Causality Analysis (GCA)</b></p> <p>Examines the directionality of the information flow between several brain regions. GCA is used to ascertain whether a time series can be predicted by past values of another time series.</p>

[Prodoehl et al., 2014]



# CONNECTIVITÉ FONCTIONNELLE

## SEED-VOXEL CORRELATION



[Présentation Lei Shu]

- o Idée simple : choix d'un voxel d'intérêt -> extraction d'un signal de référence
- o Correlation de ce signal avec tous les autres voxels dans le cerveau



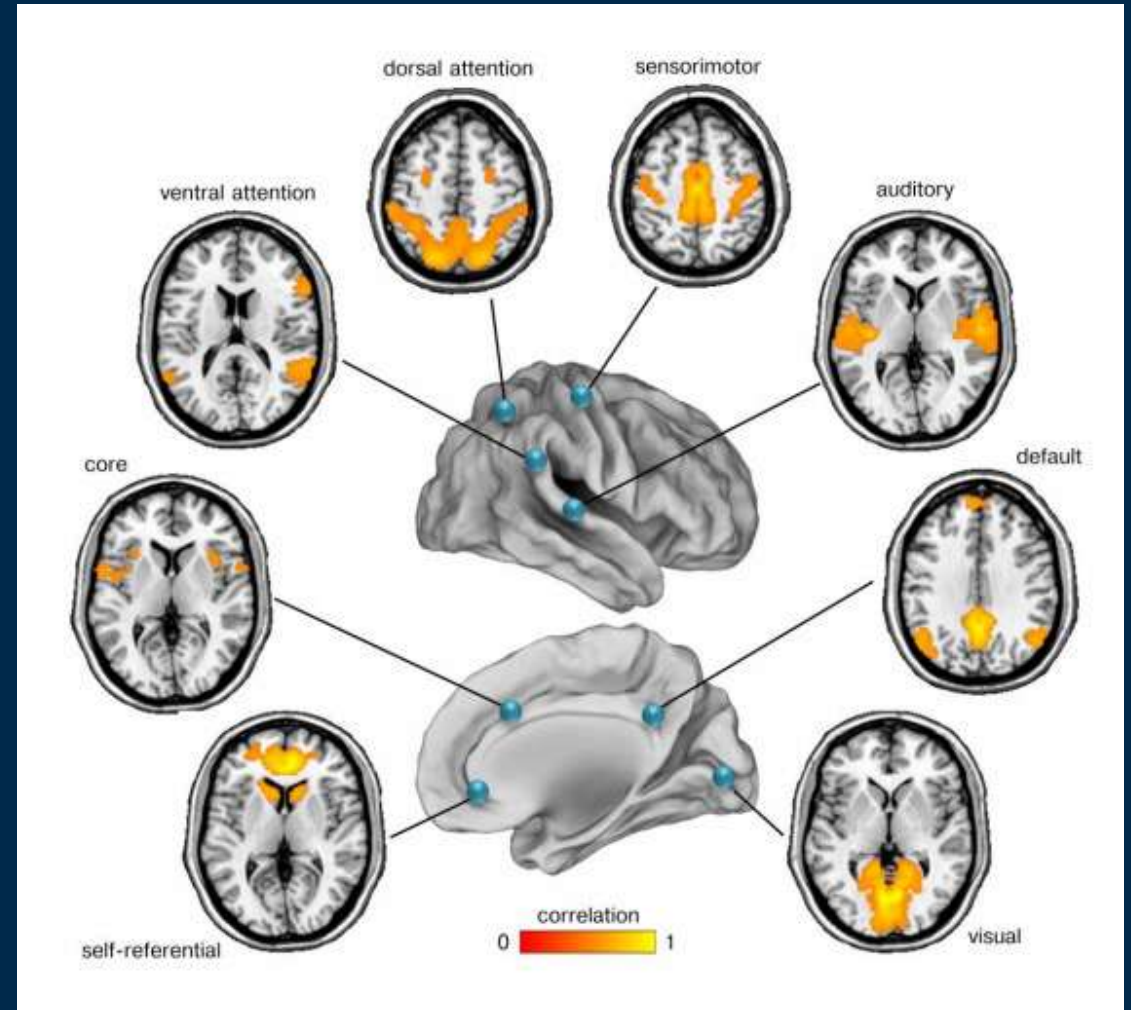


# CONNECTIVITÉ FONCTIONNELLE

## SEED-VOXEL CORRELATION

- o Différents réseaux mis en évidence par cette approche

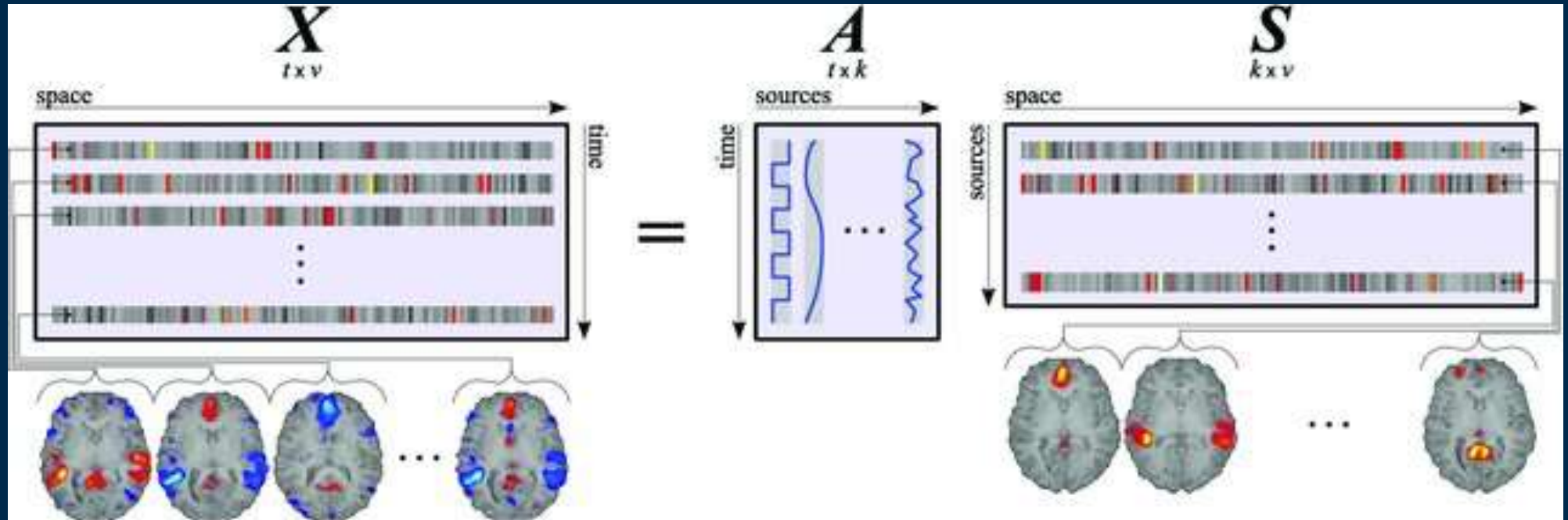
[Gillebert et al., 2013]





# CONNECTIVITÉ FONCTIONNELLE

## ANALYSE SPATIALE EN COMPOSANTES INDÉPENDANTES



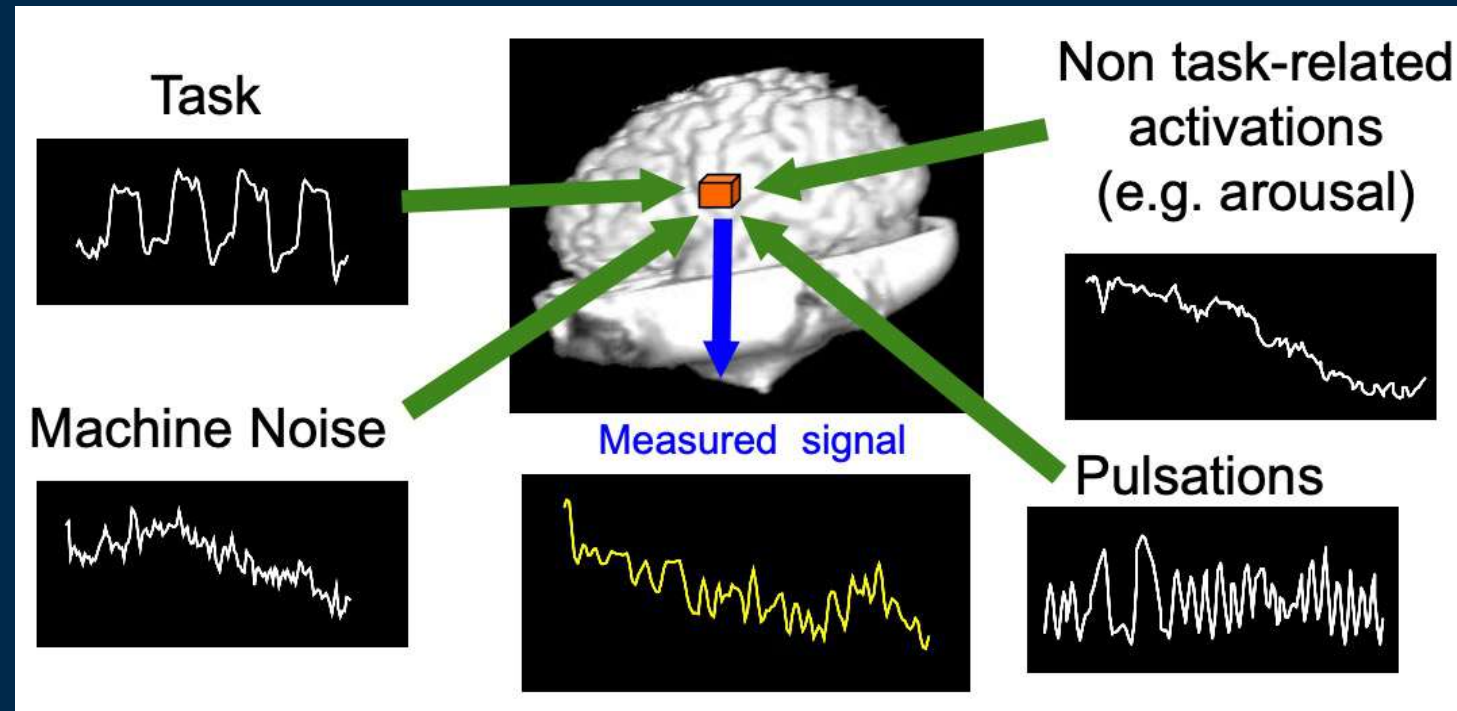
[Ylipaavalniemi, master's thesis ]

- o Hypothèse : sources sont statistiquement indépendants les uns des autres.
- o Les données fMRI sont considérées comme un mélange de cartes spatiales indépendantes et les colonnes correspondantes de  $A$  sont l'activation.



# CONNECTIVITÉ FONCTIONNELLE

## ANALYSE EN COMPOSANTES INDÉPENDANTES



[Présentation Mantini]

- o Hypothèse : signaux sont statistiquement indépendants les uns des autres



# CONNECTIVITÉ FONCTIONNELLE

## ACI

- o Méthode statistique qui permet d'extraire des zones d'activité IRMf indépendantes, qui sont mixées linéairement dans les données.
- o Chaque composante est composé d'un signal temporel et une carte spatiale.

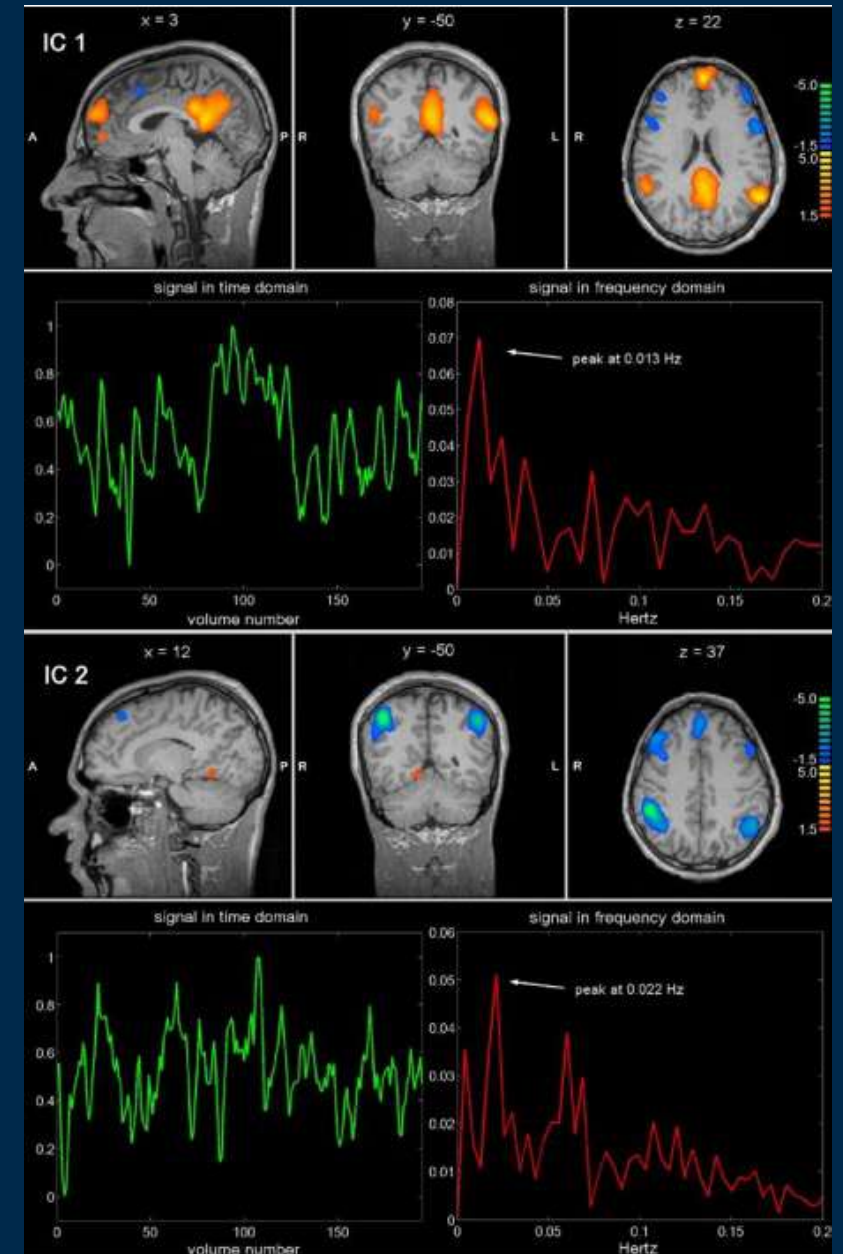
Spatial  
map

Time-  
course

Spatial  
map

Time-  
course

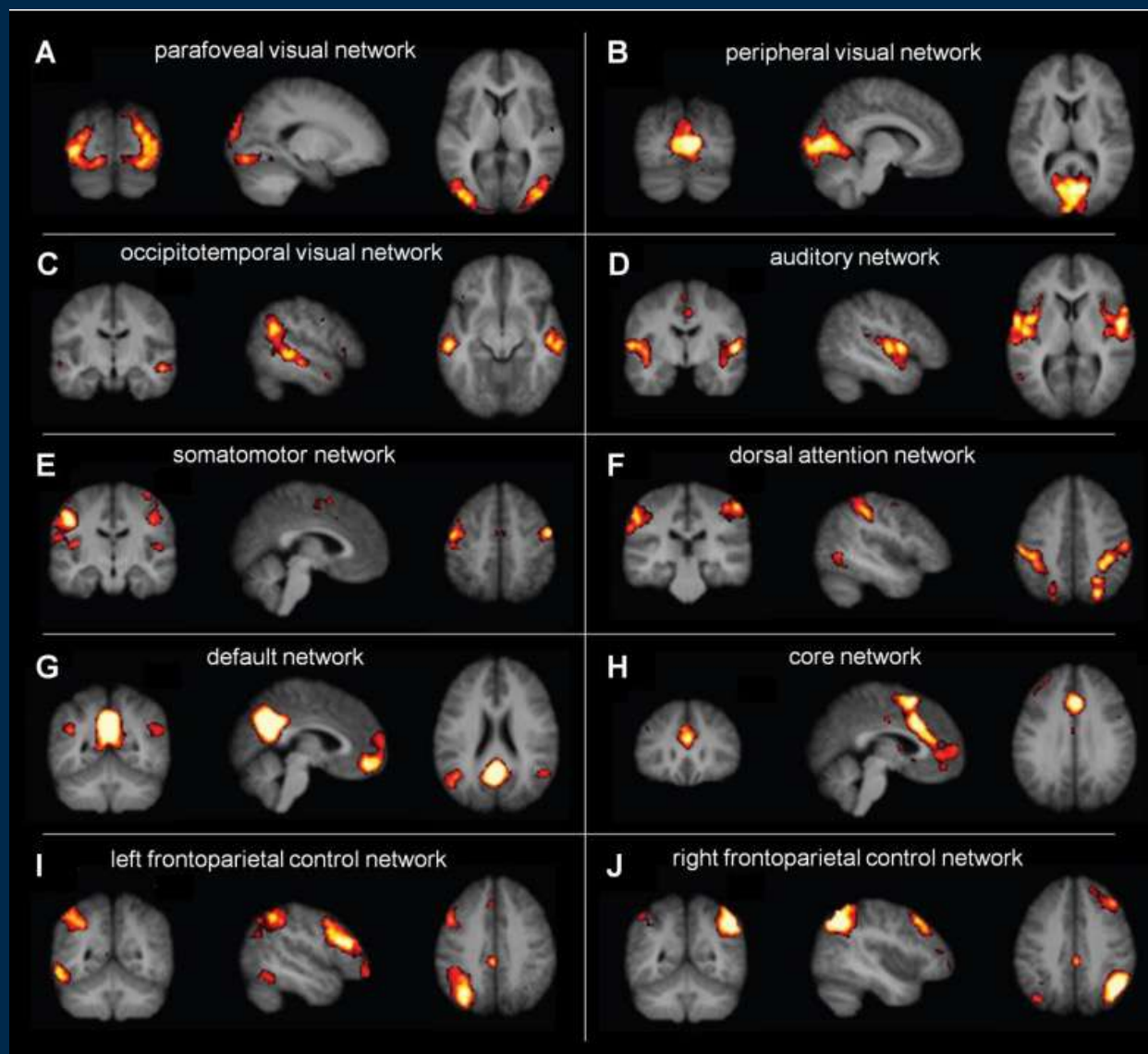
[Mantini et al., 2007]





# CONNECTIVITÉ FONCTIONNELLE

ACI



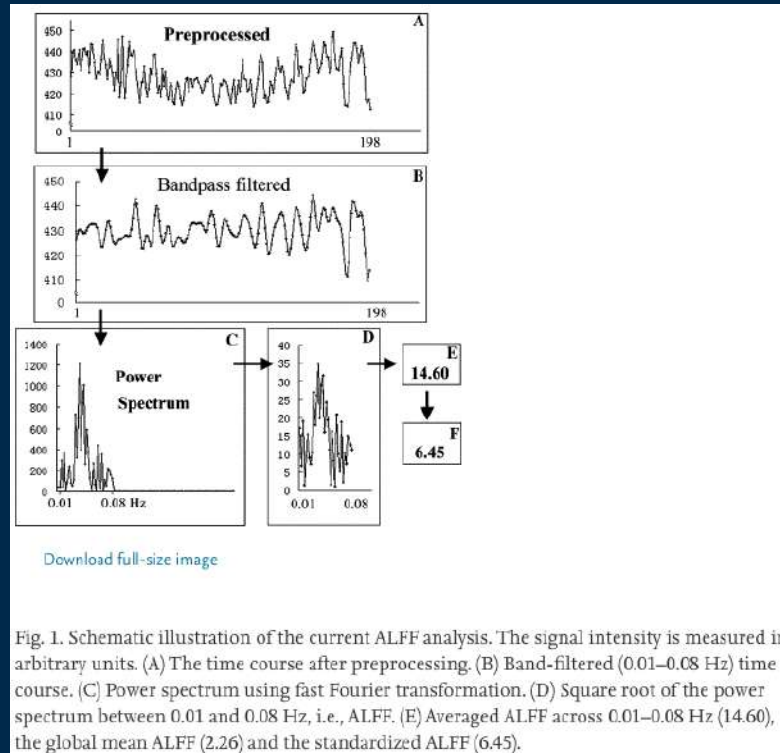
[Damoiseaux et al., 2006]



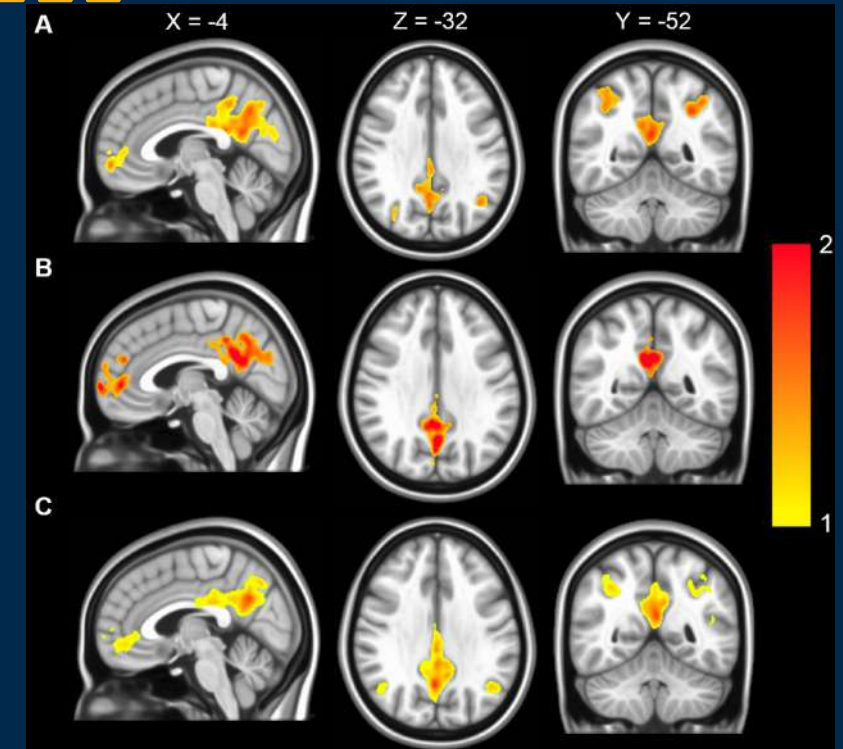


# CONNECTIVITÉ FONCTIONNELLE

## ALFF



[Yu-Feng et al., 2007]



[Coloigner et al., PlosOne 2017]

- o Fluctuations lentes de l'activité sont une caractéristique fondamentale du cerveau au repos et leur présence est essentielle pour déterminer l'activité corrélée entre les régions du cerveau et définir les réseaux d'état au repos. L'amplitude relative de ces fluctuations peut différer entre les régions du cerveau et entre les sujets, et peut donc agir comme un marqueur de différences individuelles ou de dysfonctionnement.
- o L'amplitude des fluctuations de basse fréquence (ALFF; Zang et al., 2007) et l'amplitude fractionnelle des fluctuations de basse fréquence (f/ALFF; Zou et al., 2008) sont des mesures connexes qui quantifient l'amplitude de ces oscillations de basse fréquence (LFO).



# CONNECTIVITÉ FONCTIONNELLE

## REHO

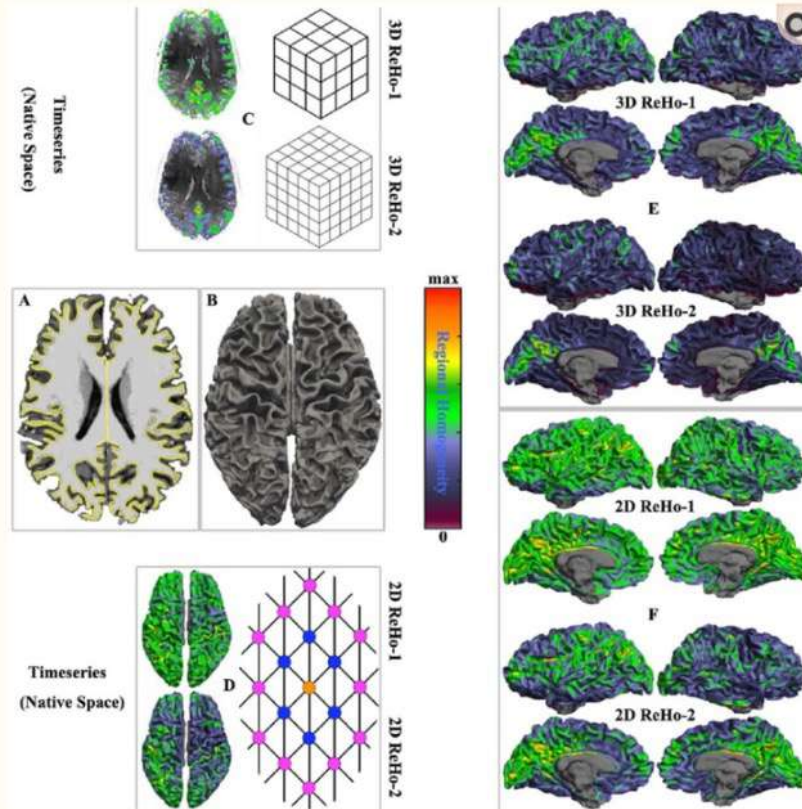


Figure 1.

Computation procedures for ReHo in individual native spaces. (A) The brain tissue segmentation generated the boundary curve between gray matter (GM) and white matter (WM) tissues (yellow curve). (B) Cortical white surface was reconstructed from the GM/WM boundary by FreeSurfer in native space. (C) ReHo was calculated with the time series in native 3D volume space for two common neighbor sizes of 1 and 2 (namely 3D ReHo-1 and 3D ReHo-2), corresponding to the cubic box sizes of 3 or 5, which contain 27 or 125 neighbor voxels. (D) The time series in 3D space were projected onto the native 2D surface space. ReHo was then calculated with the time series in native 2D surface space for two common neighbor sizes of 1 and 2 (namely 2D ReHo-1 and 2D ReHo-2), which contain 7 or 19 neighbor vertices. (E) Map of 3D ReHo was projected onto the native 2D surface space. (F) Map of 2D ReHo was visualized on the native 2D surface space.

- o Mesure de l'activité cérébrale au niveau du voxel qui évalue la similarité ou synchronisation entre les signaux entre un voxel et ces voisins (Zang et al., 2004).
- o Coefficient de Kendall de concordance (KCC) (Kendall and Gibbons, 1990) est utilisé comme index.

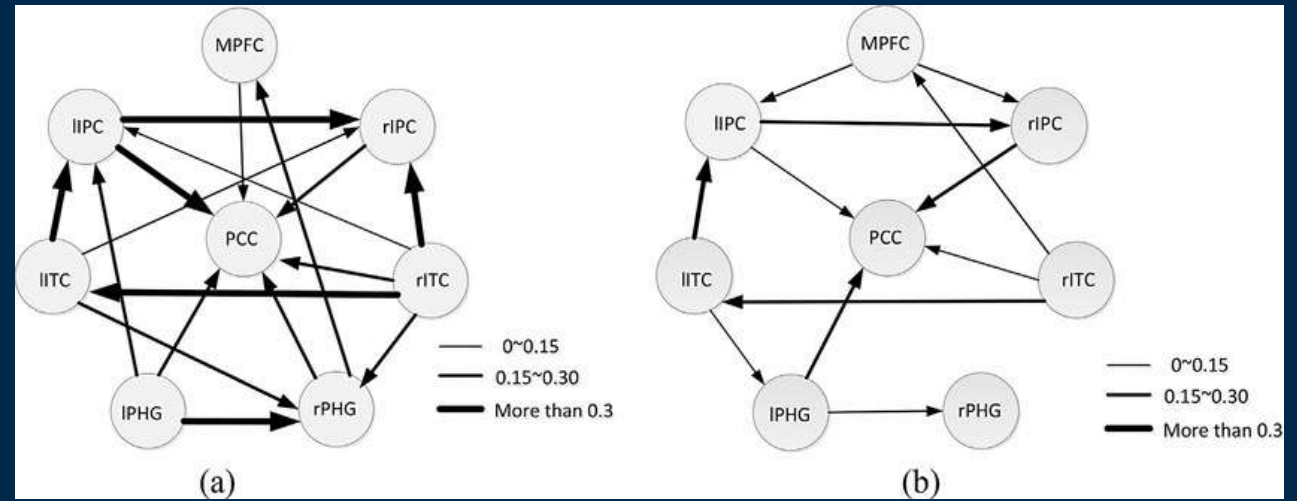




# CONNECTIVITÉ FONCTIONNELLE

## ANALYSE DE CAUSALITÉ DE GRANGER (GCA)

$$Y_{1t}C_1Z_t+\varepsilon_t = \sum_{i=1}^p A_{11}^i Y_1(t-1) + \dots + \sum_{i=1}^p A_{1n}^i Y_n(t-1) +$$
$$\vdots$$
$$Y_{nt}C_nZ_t+\varepsilon_t = \sum_{i=1}^p A_{n1}^i Y_1(t-1) + \dots + \sum_{i=1}^p A_{nn}^i Y_n(t-1)$$



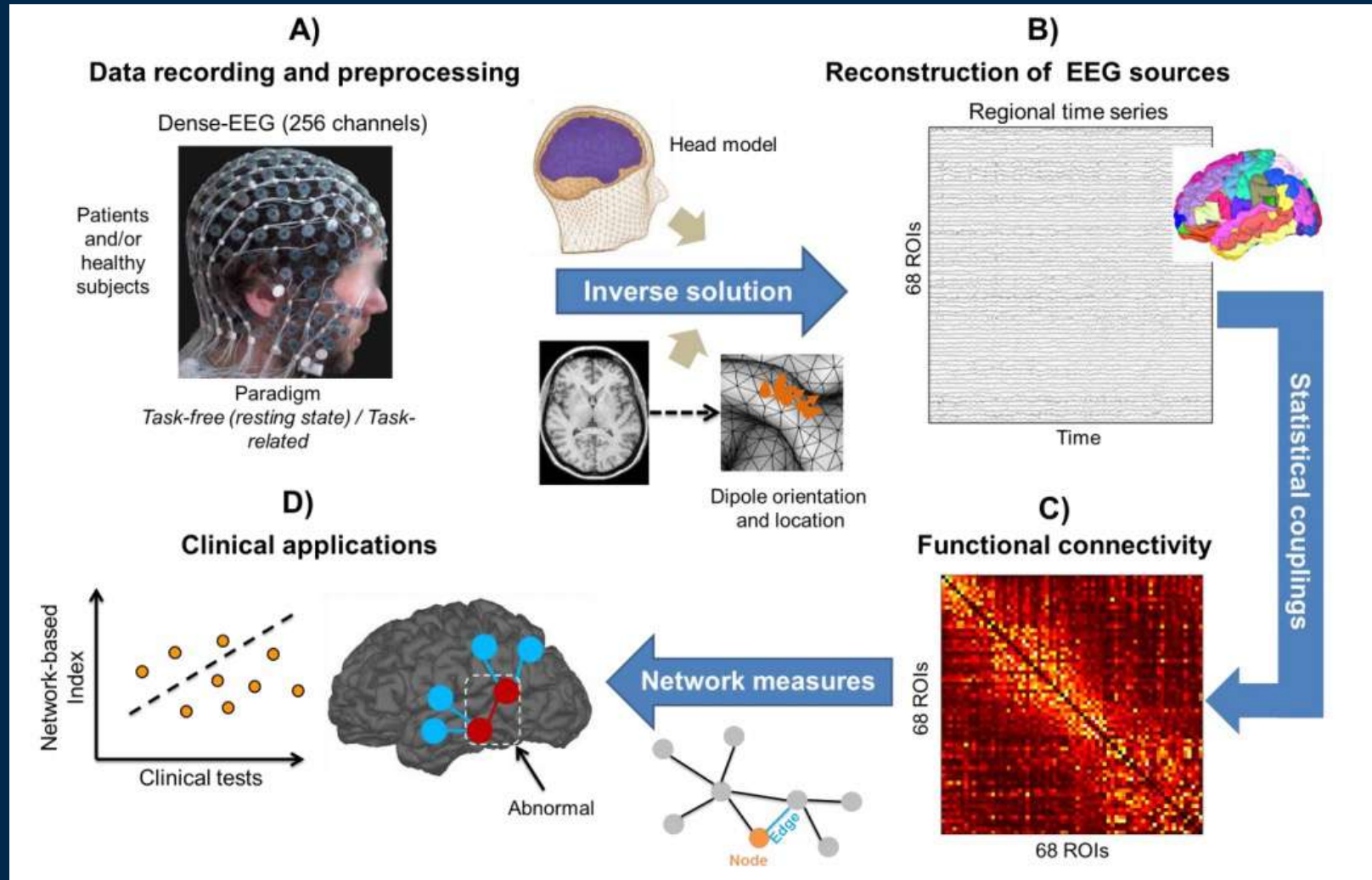
[Zhong et al., 2014]

- o Méthode basée sur de régression linéaire multiple permettant de déterminer si un signal peut prédire correctement un autre.
- o  $(A_{11}, A_{22}, A_{nn})$  sont les coefficient d'autoregression. Si  $A_{ij}$  est significativement positive ou négative, la connectivité effective de la région  $i$  à la région  $j$  est considérée comme significative.



# CONNECTIVITÉ FONCTIONNELLE

## EEG



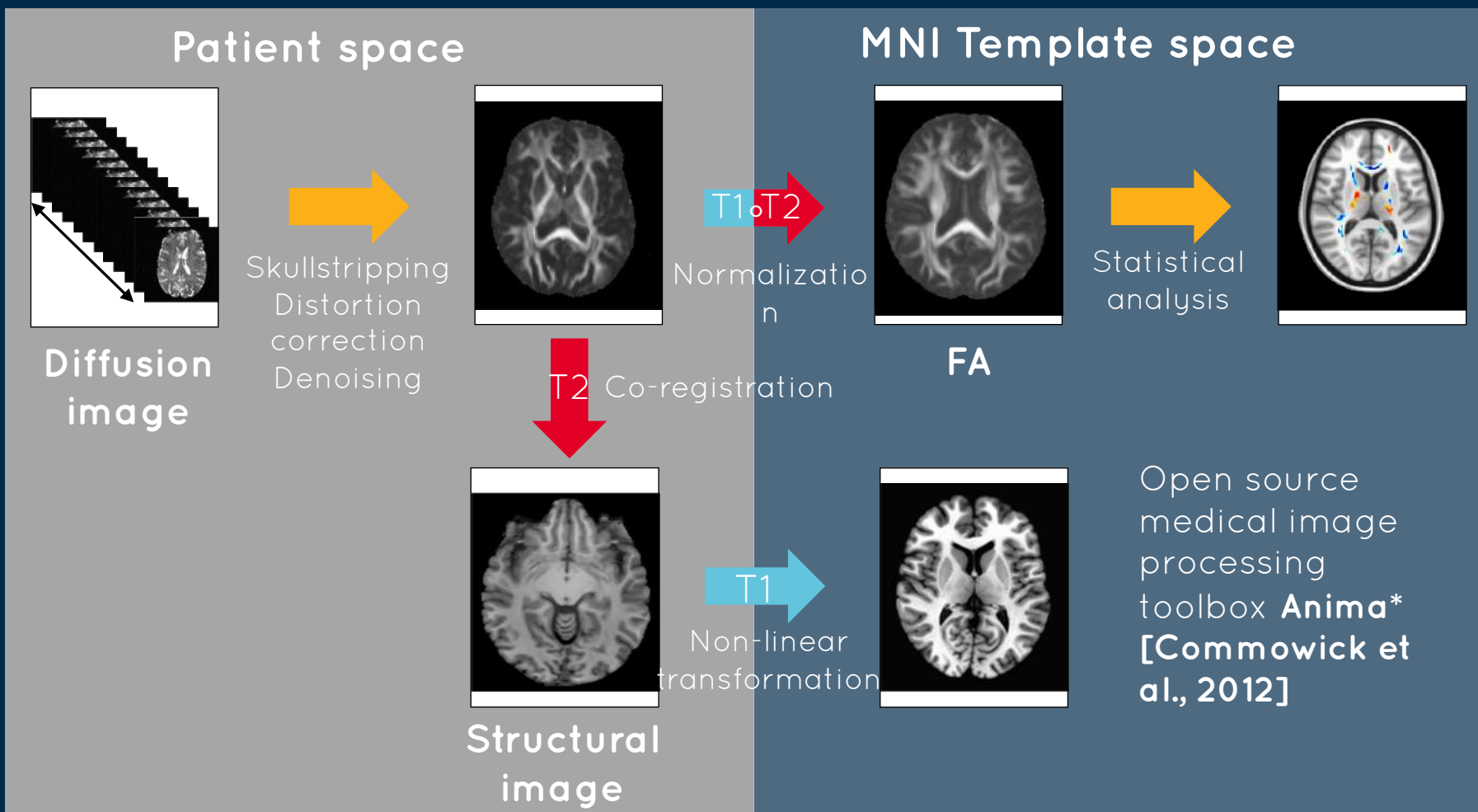
5

## CONNECTIVITÉ STRUCTURELLE



# CONNECTIVITÉ STRUCTURELLE

## ÉTAPE DE PRÉPROCESSING

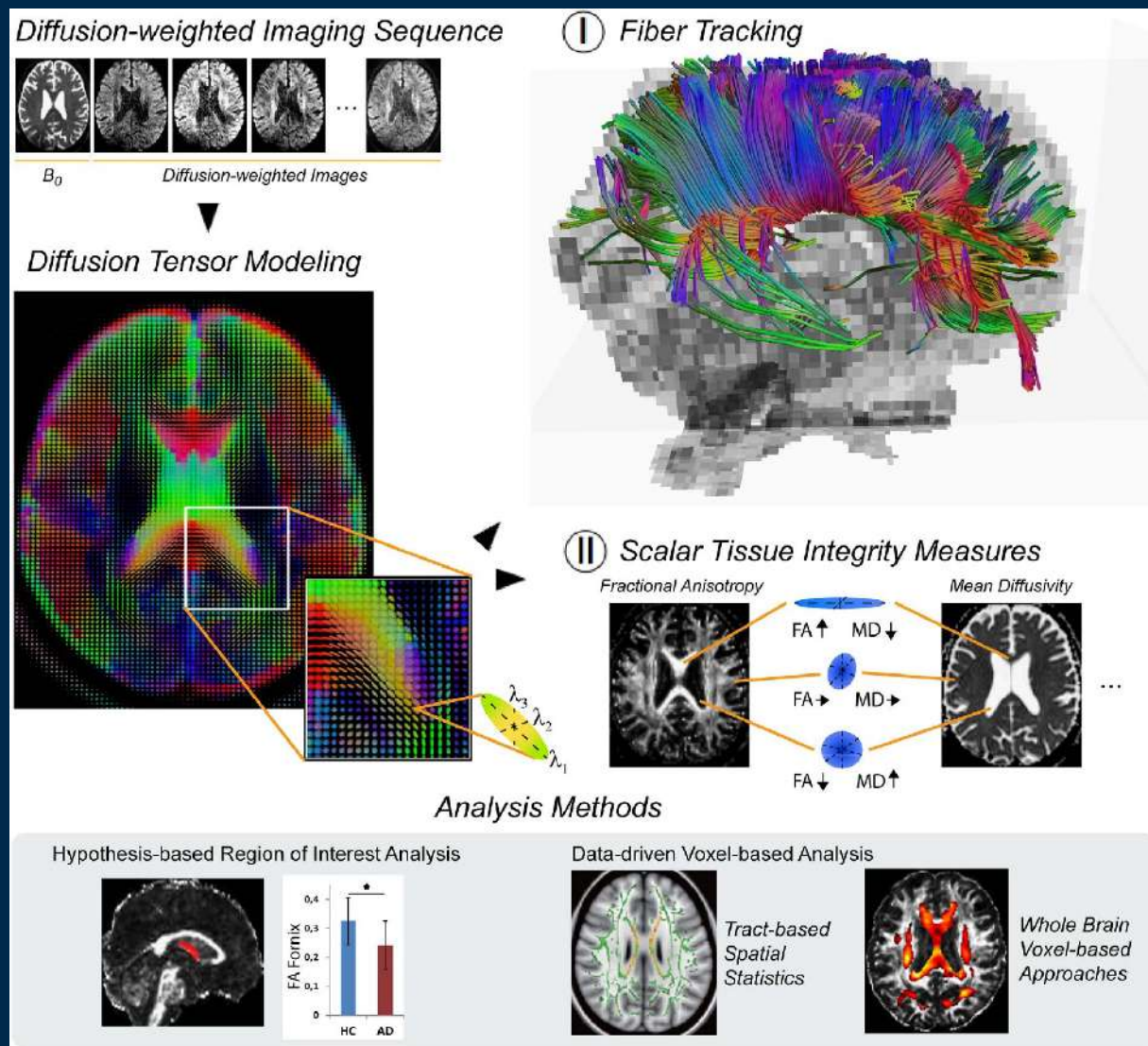


\*<https://github.com/Inria-Visages/Anima-Public/wiki>



# CONNECTIVITÉ STRUCTURELLE

## Schéma d'analyse



- o Le tenseur peut être représenté comme une ellipsoïde avec 3 axes principaux.
- o La longueur de chacun reflète la diffusion dans chaque direction.
- o (I) Les algorithmes de Fiber tracking utilise la forme et la direction de l'ellipsoïde pour tracer les fibres.
- o (II) les mesures d'intégrité du tissu : la fraction d'anisotropie (FA) ou diffusivité moyenne (MD) caractérise la forme de l'ellipsoïde.

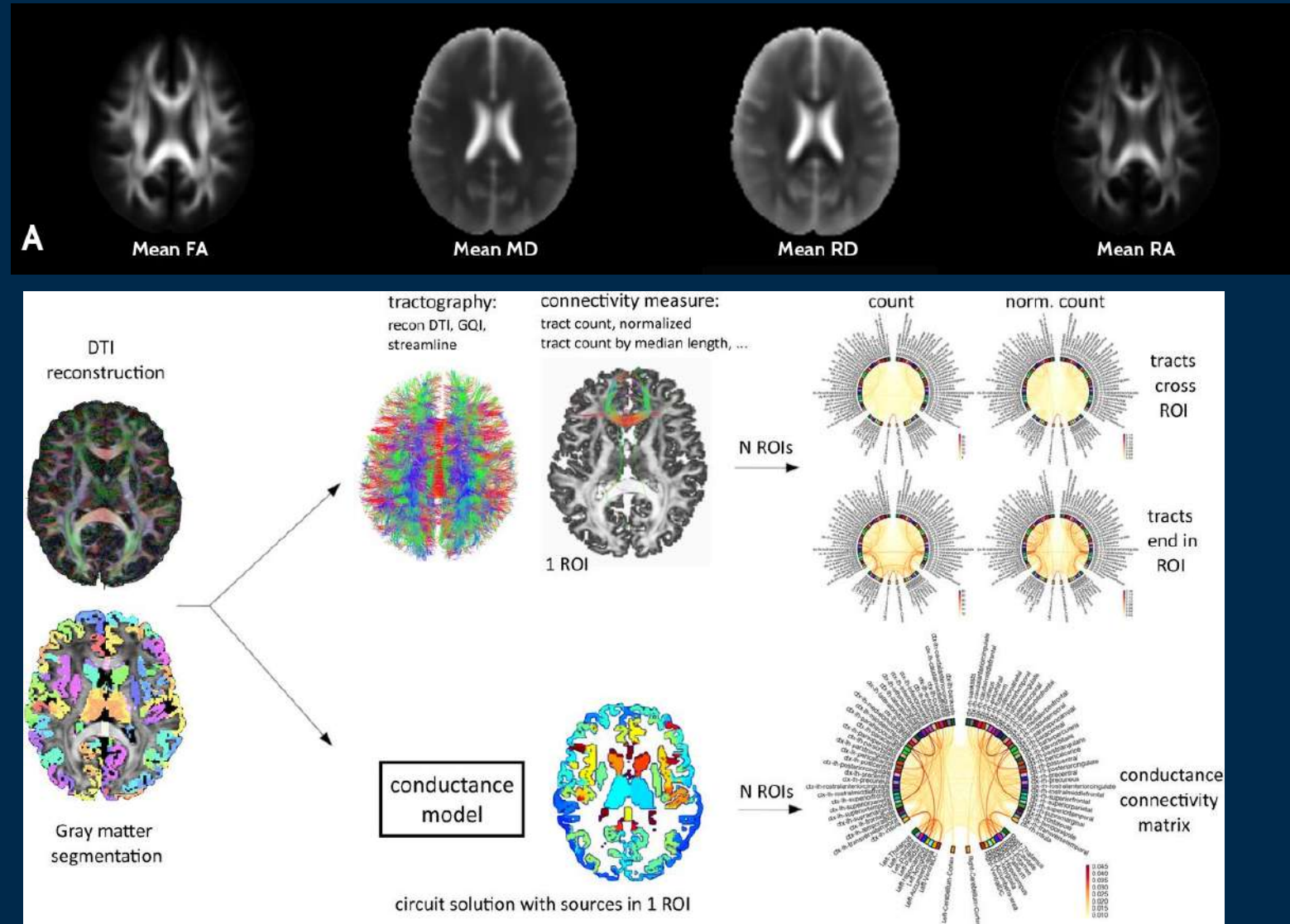


# CONNECTIVITÉ STRUCTURELLE



## MÉTRIQUES

- Modèle de tenseur :
  - FA, ADC, RD or AD
- Conductance
- Estimation des fibres:
  - Nombre
  - Densité
  - Longueur

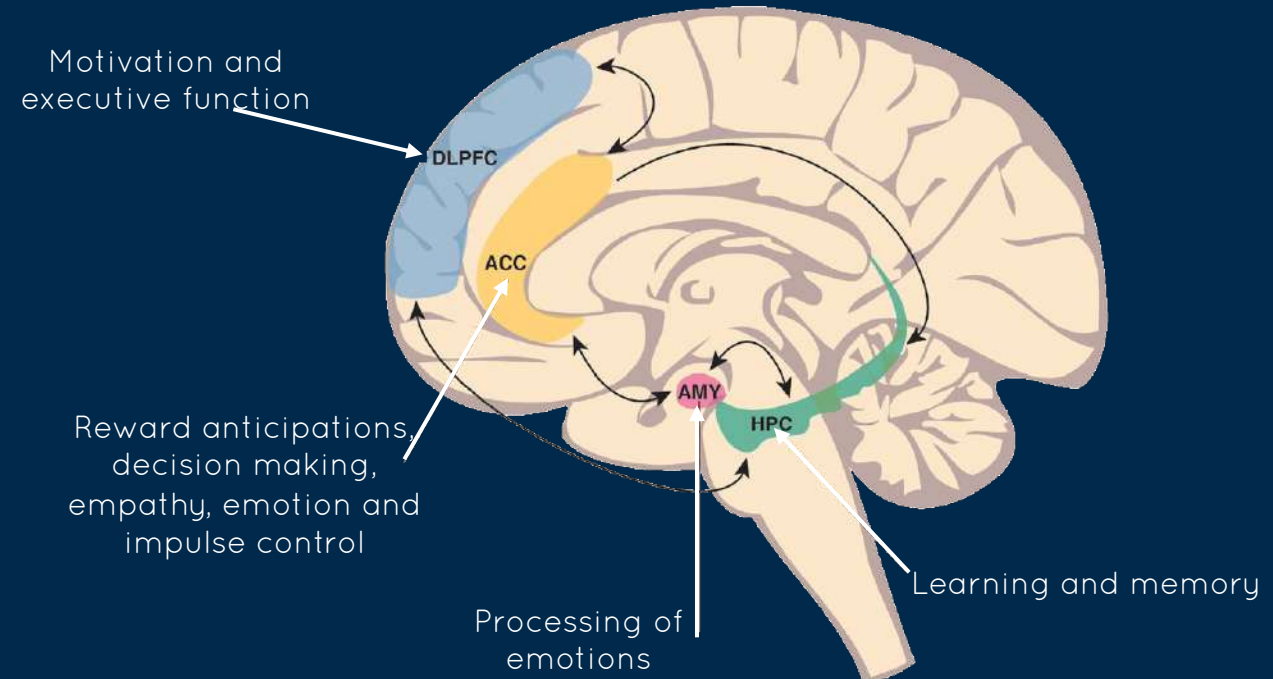




# CONNECTIVITÉ STRUCTURELLE

## APPLICATIONS: DÉPRESSION

- **Syndrome de déconnexion** : circuits connectant les régions frontales et sous-corticales.
- Analyse de connectivité : domaine croissant de la recherche sur les troubles psychiatriques.
- Variété de différentes régions de la matière blanches sont impliquées [Korgaonkar et al., 2011].





# CONNECTIVITÉ STRUCTURELLE

## APPLICATIONS: DÉPRESSION

- o Analyse statistique entre des patients atteints de dépression et des volontaires sains : Student *t*-test.
- o Réduction de FA (augmentation ADC) dans corps calleux et ALIC.
- o Réduction FA (Augmentation ADC) in ACR, SS, PTR and CG.
- o Augmentation de la FA (réduction ADC) dans PLIC.

Différences significative de FA

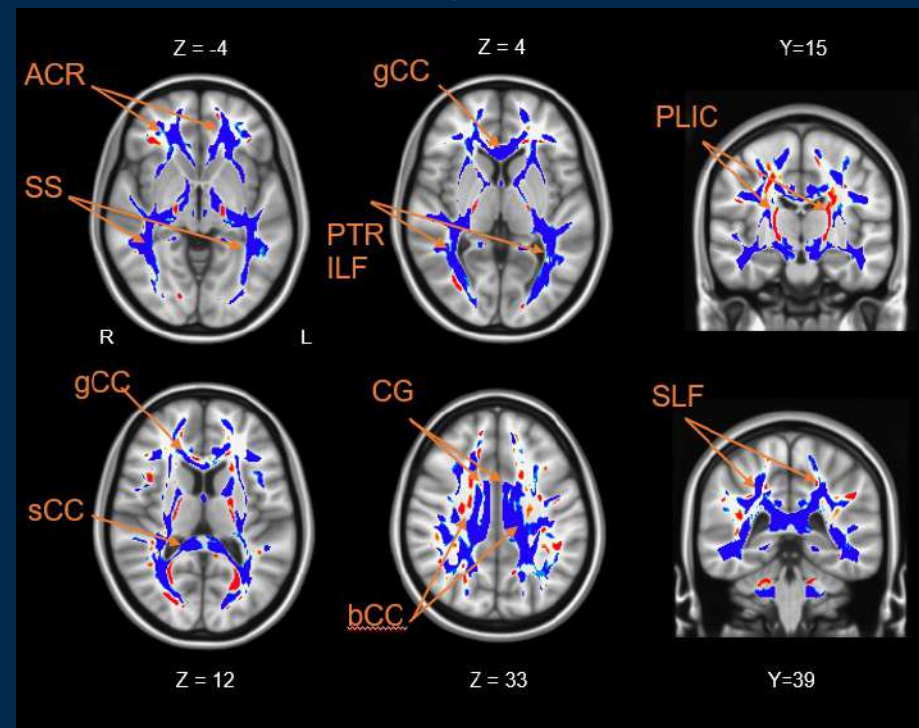
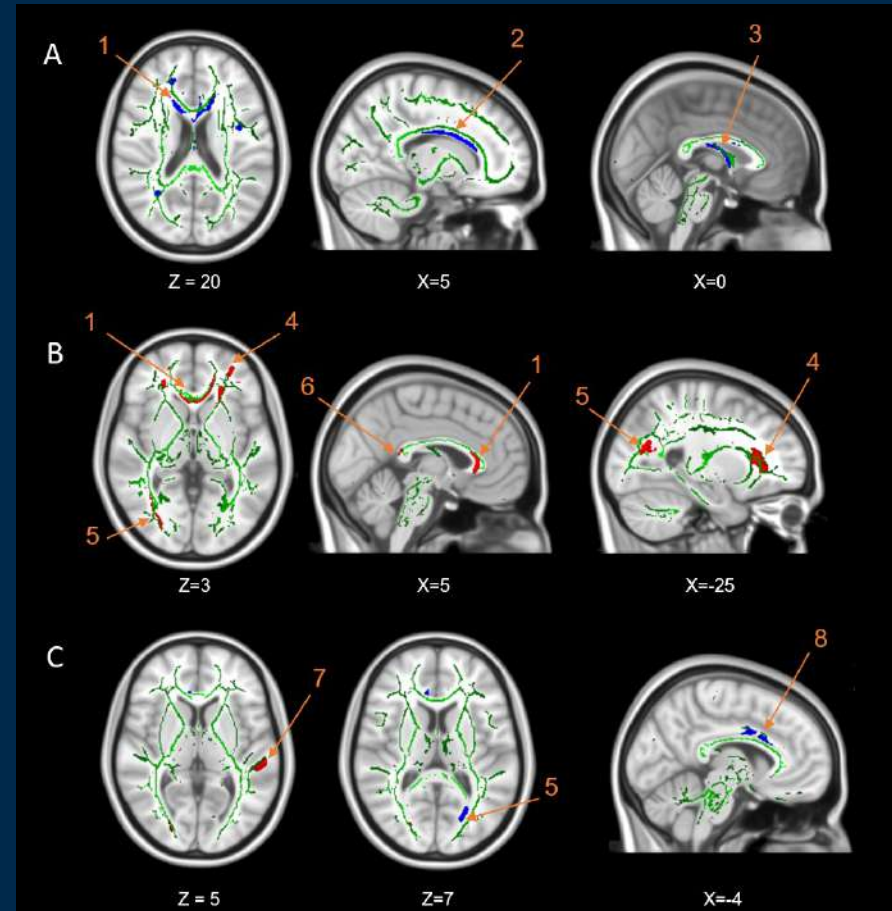


Figure 1: Brain images showing negative *t*-values (MDD < Control) (blue) and positive *t*-values (MDD > Control) (red). ACR: anterior corona radiata, SS: sagittal stratum, gCC, sCC and bCC: genu, splenium and body of corpus callosum, PTR: posterior thalamic radiation, ILF: inferior longitudinal fasciculus, PLIC: posterior limb of internal capsule, CG: cingulum and SLF: superior longitudinal fasciculus.

# STRUCTURAL CONNECTIVITY

## APPLICATIONS: DÉPRESSION

- Analyse de corrélation par rapport à des mesures cliniques
- WDRS : retard moteur
- STAI-YA : anxiété
- SHAPS : anhédonie



*Figure 2: Axial, coronal and sagittal brain slices showing significant correlation between FA values and clinical variables: (A) WDRS, (B) STAI-YA and (C) SHAPS within the MDD group, overlaid on the FA skeleton of Johns Hopkins University diffusion white matter atlas (green). radiata; CCG, cingulum.*



# 6

## THÉORIE DES GRAPHES

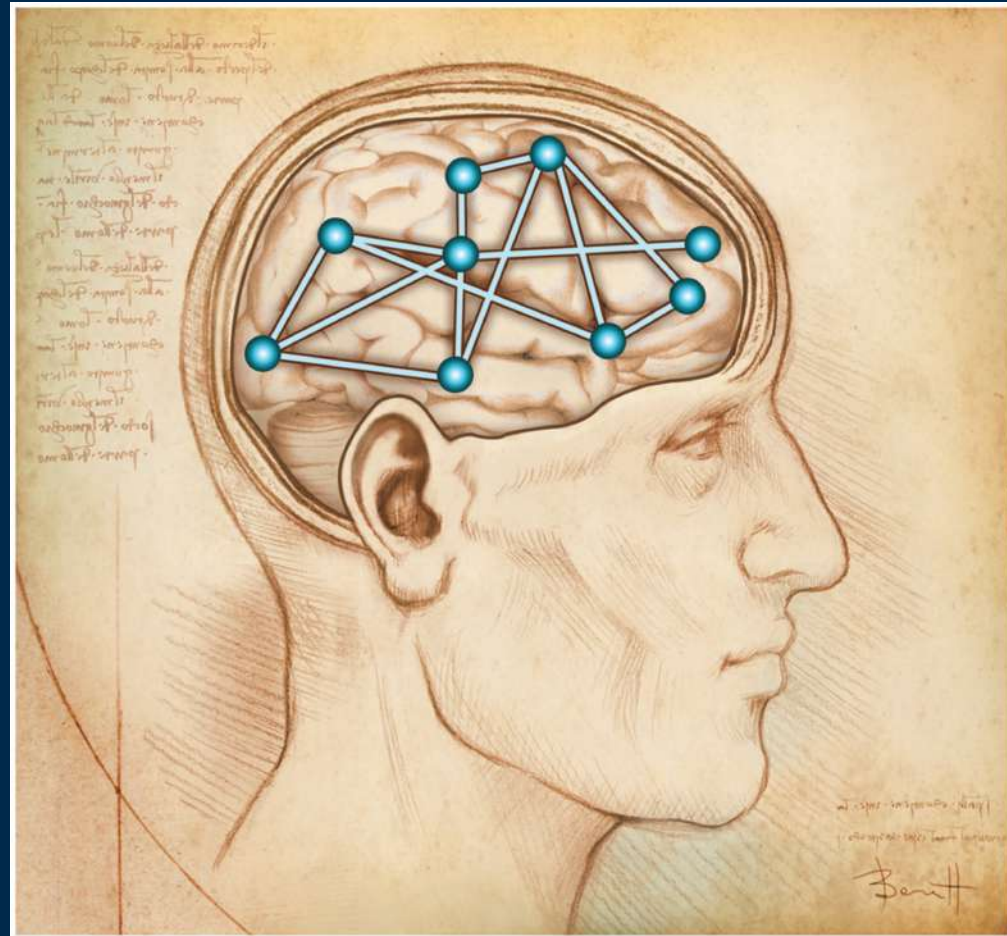


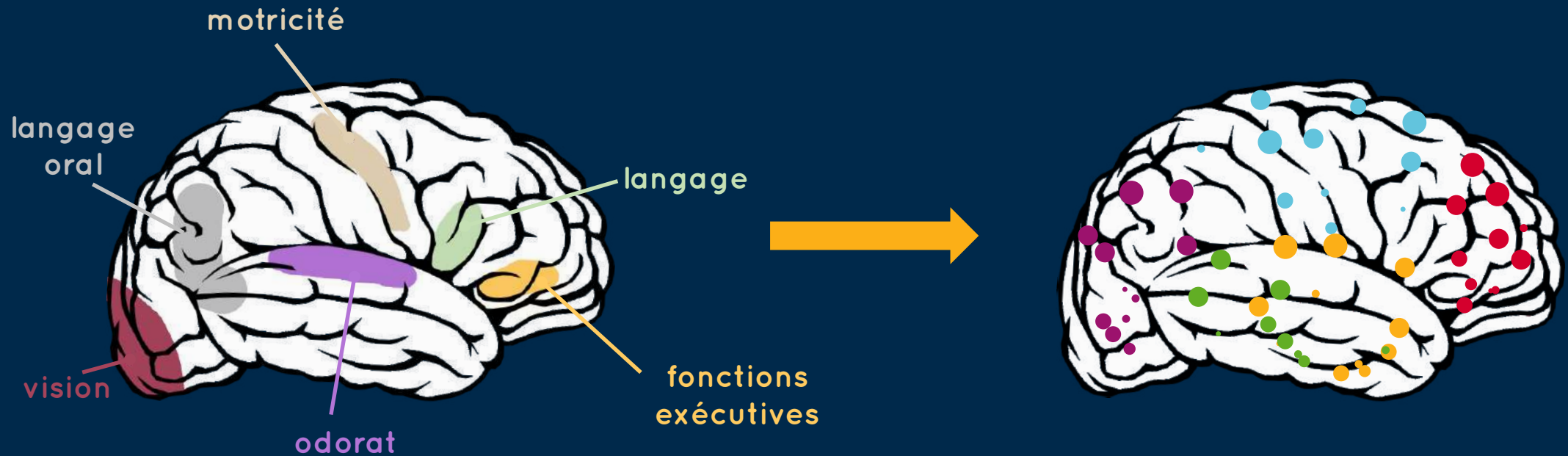
Illustration by Brittany Benett





# THÉORIE DES GRAPHS

## CONNECTOME

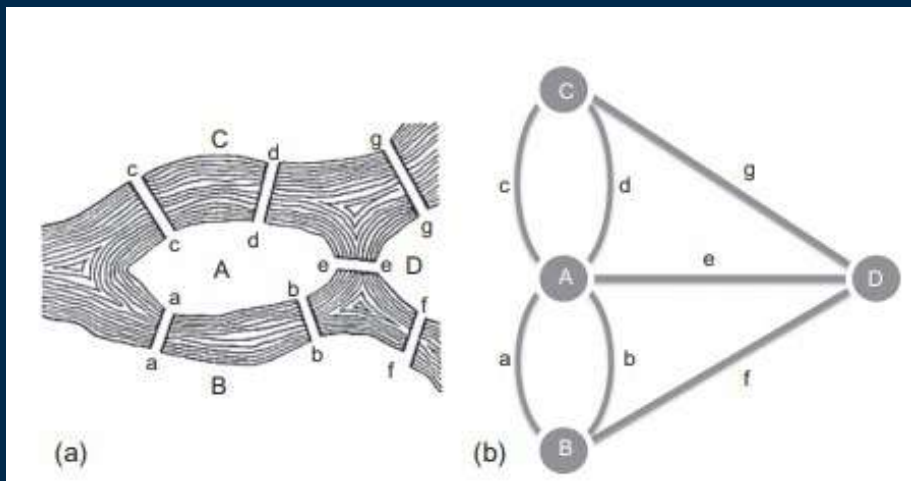


- o Cerveau : réseau complexe de neurones
- o Cette cartographie complète des connexions cérébrales, appelée Connectome, est nécessaire pour comprendre le fonctionnement du cerveau et les altérations cognitives engendrées par les maladies.
- o Le connectome représente l'organisation structurelle et fonctionnelle du cerveau
- o Human Connectome Project : données IRMf et IRMd (2009-aujourd'hui, NIH)



# THÉORIE DES GRAPHS

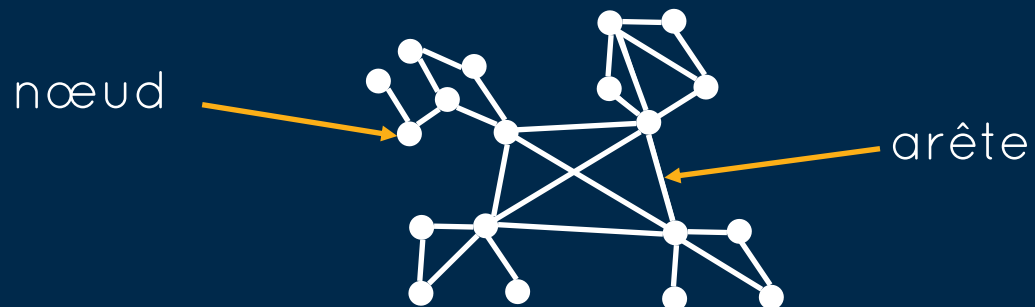
## RÉSEAUX COMPLEXES



Première représentation sous forme de graphe de la ville Prusse de [Euler, 1735]



Représentation géographique des lignes aériennes

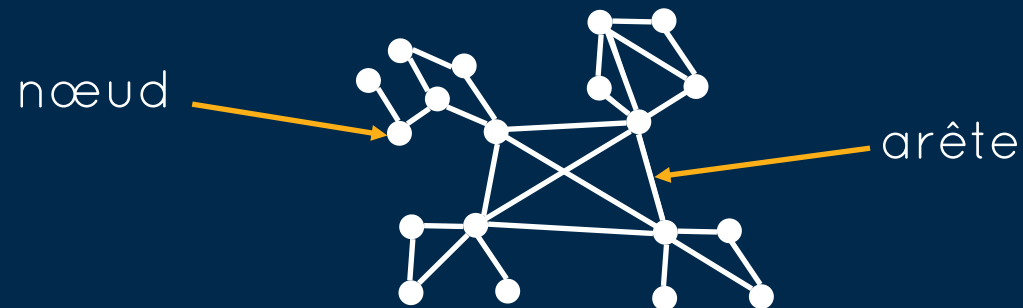




# THÉORIE DES GRAPHES

## RÉSEAU COMPLEXE

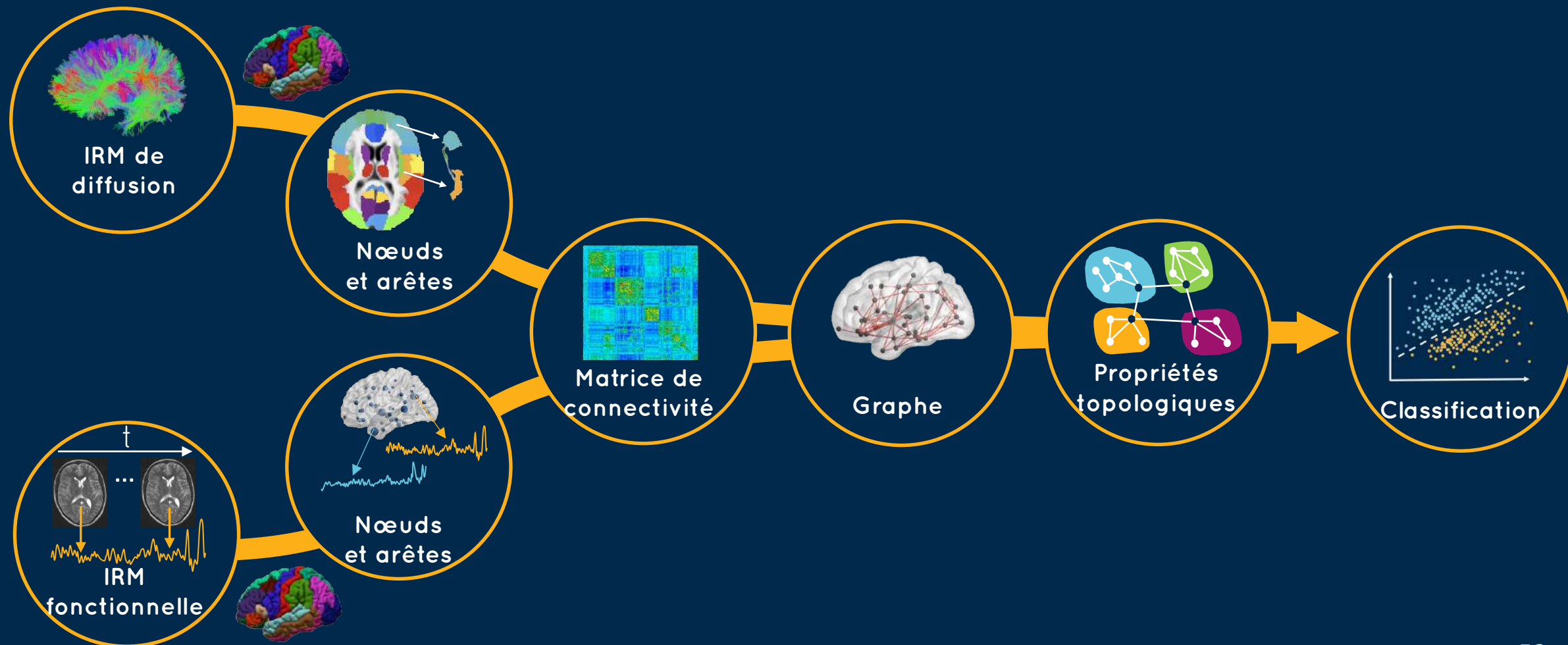
Un graphe simple non dirigé est un couple  $G = (V, E)$  comprenant ensemble  $V$  de sommets ou de nœuds avec un ensemble  $E$  d'arcs ou d'arêtes.  
Nous indiquerons  $V = V(G)$  l'ensemble des sommets de  $G$ , et  $E = E(G)$  l'ensemble des arêtes de  $G$ .





# THÉORIE DES GRAPHES

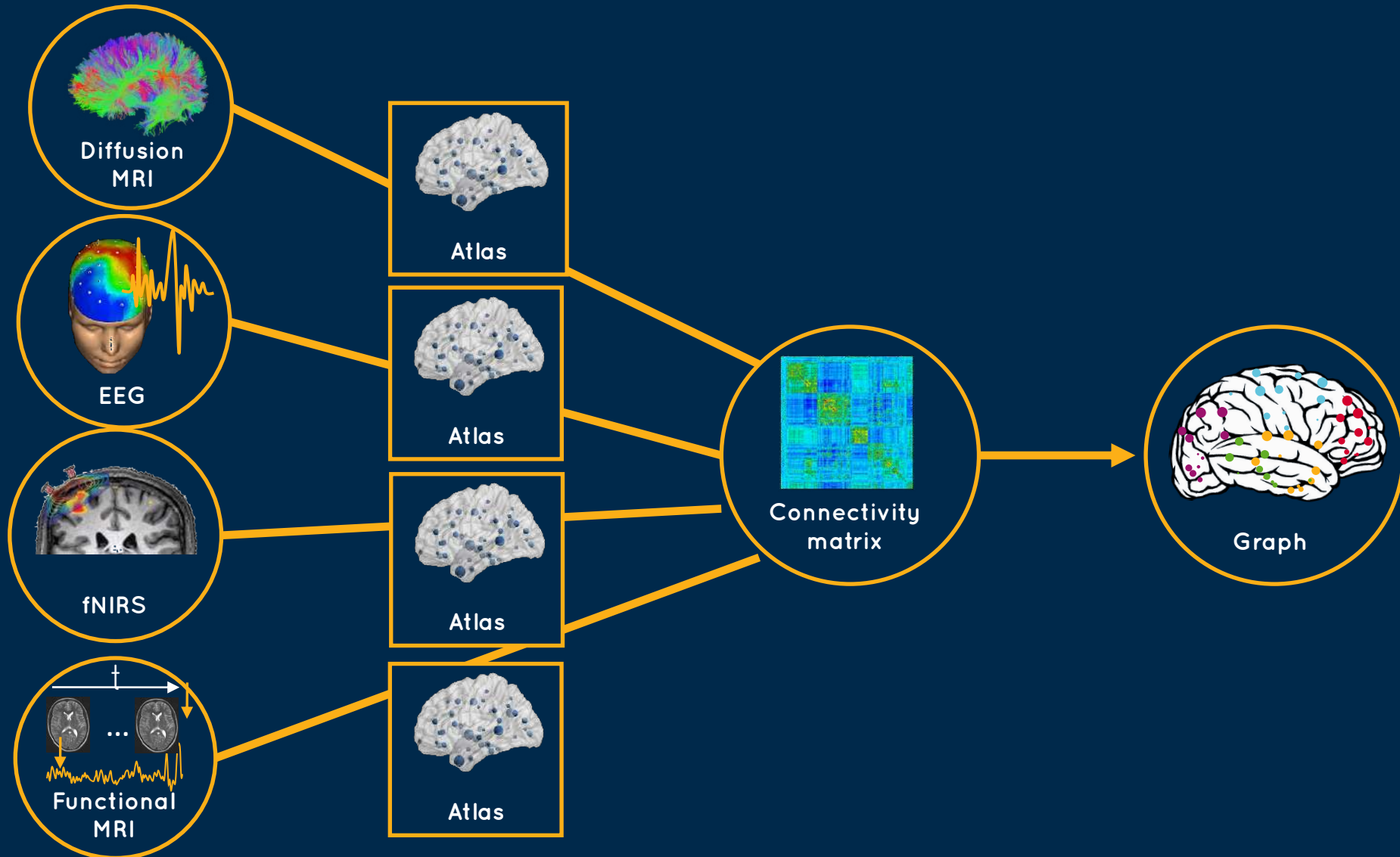
## NEUROIMAGERIE





# THÉORIE DES GRAPHS

## GRAPHE MULTIMODAL

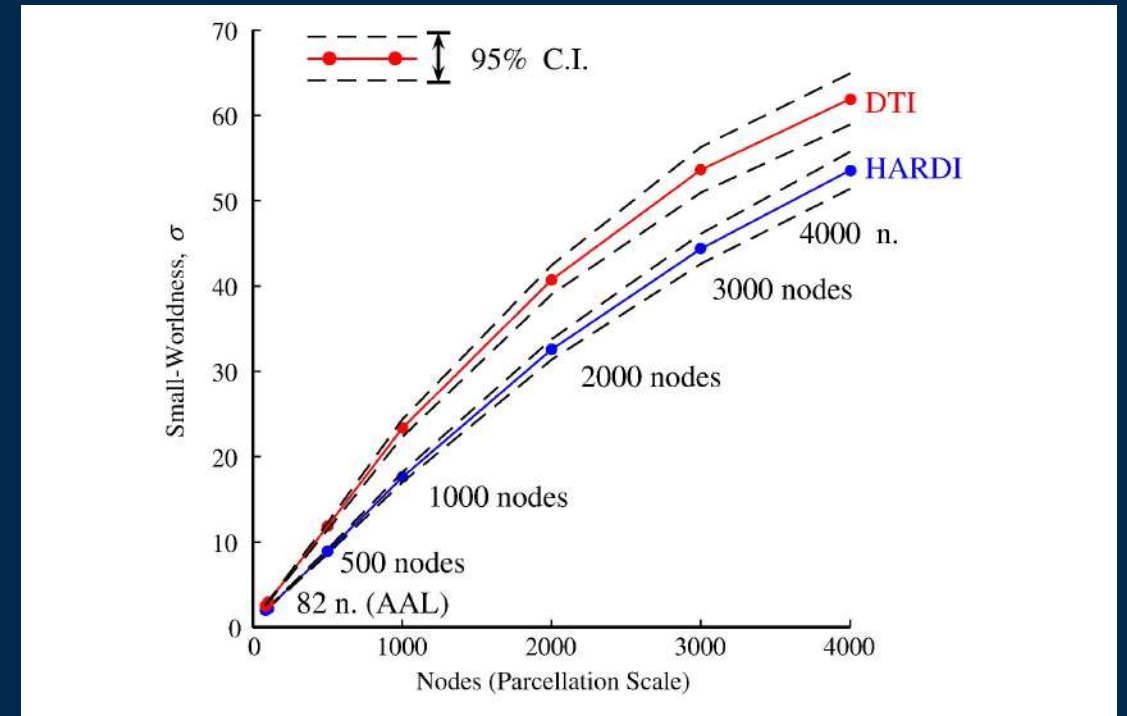
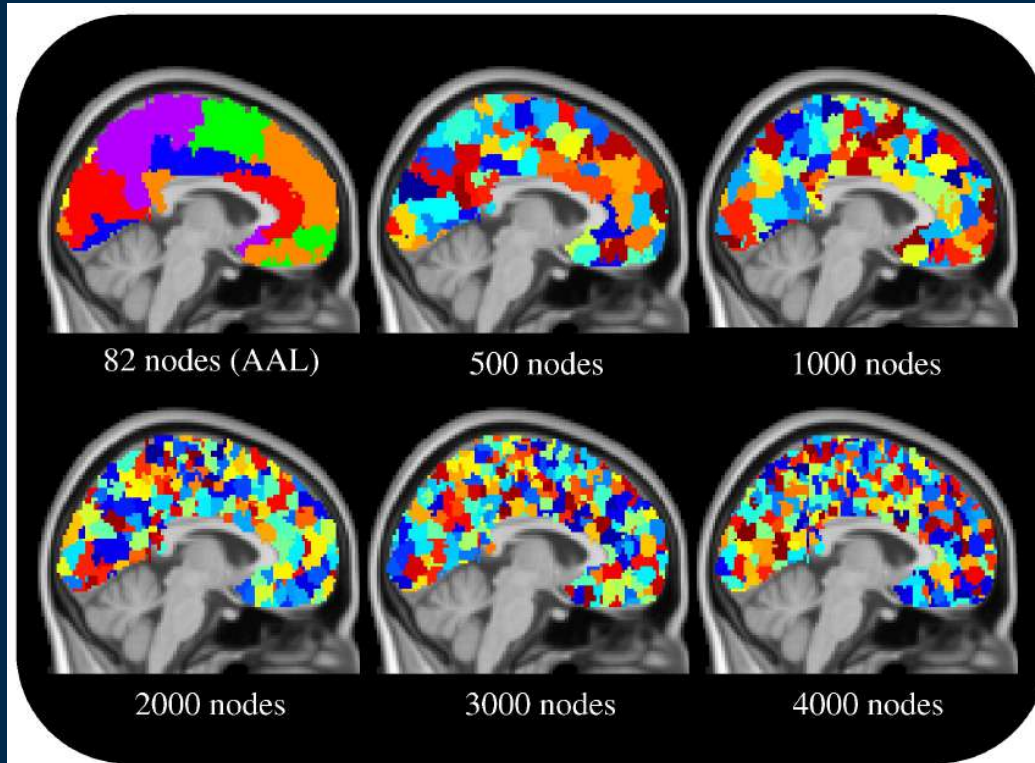






# THÉORIE DES GRAPHES

## PARCELLISATION

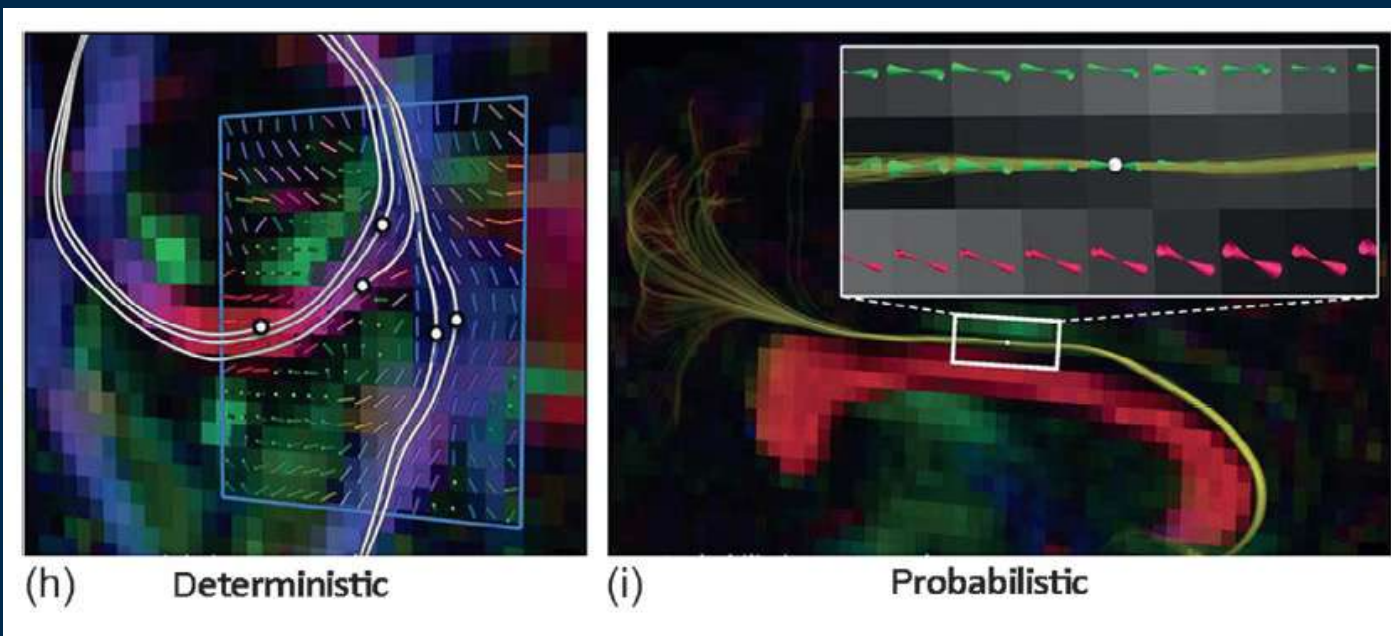


[Zalesky et al., 2010]

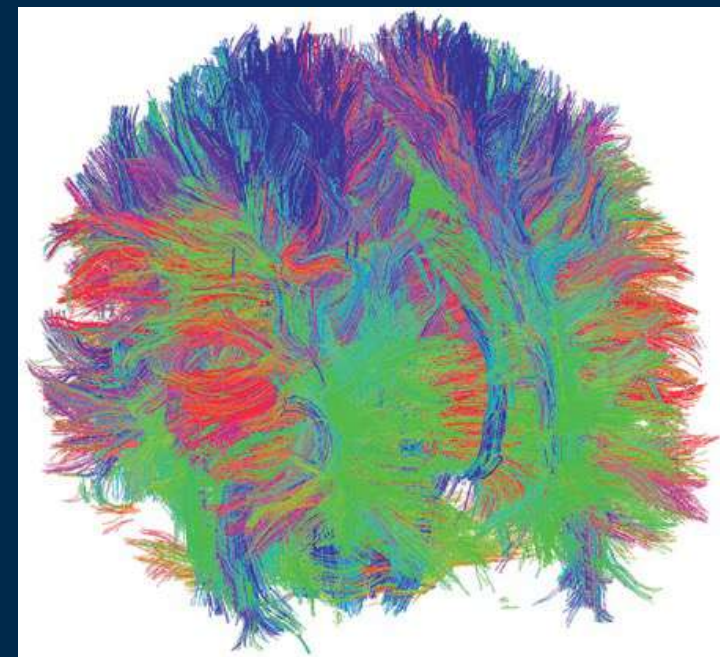


# THÉORIE DES GRAPHS

## TRACTOGRAPHIE



[Tournier et al., 2011]

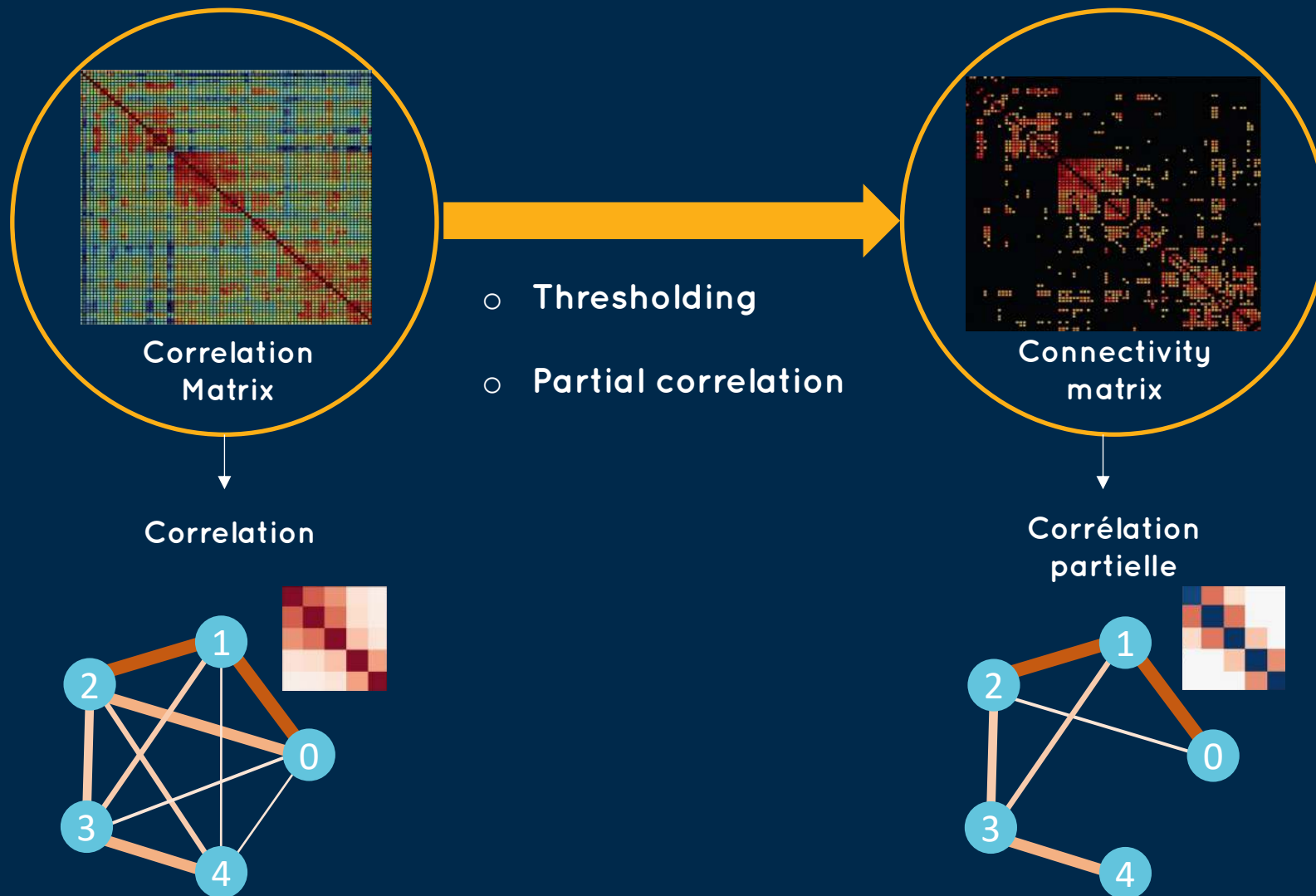


[Isenberg et al., 2011]



# THÉORIE DES GRAPHS

## MATRICES DE CONNECTIVITÉ

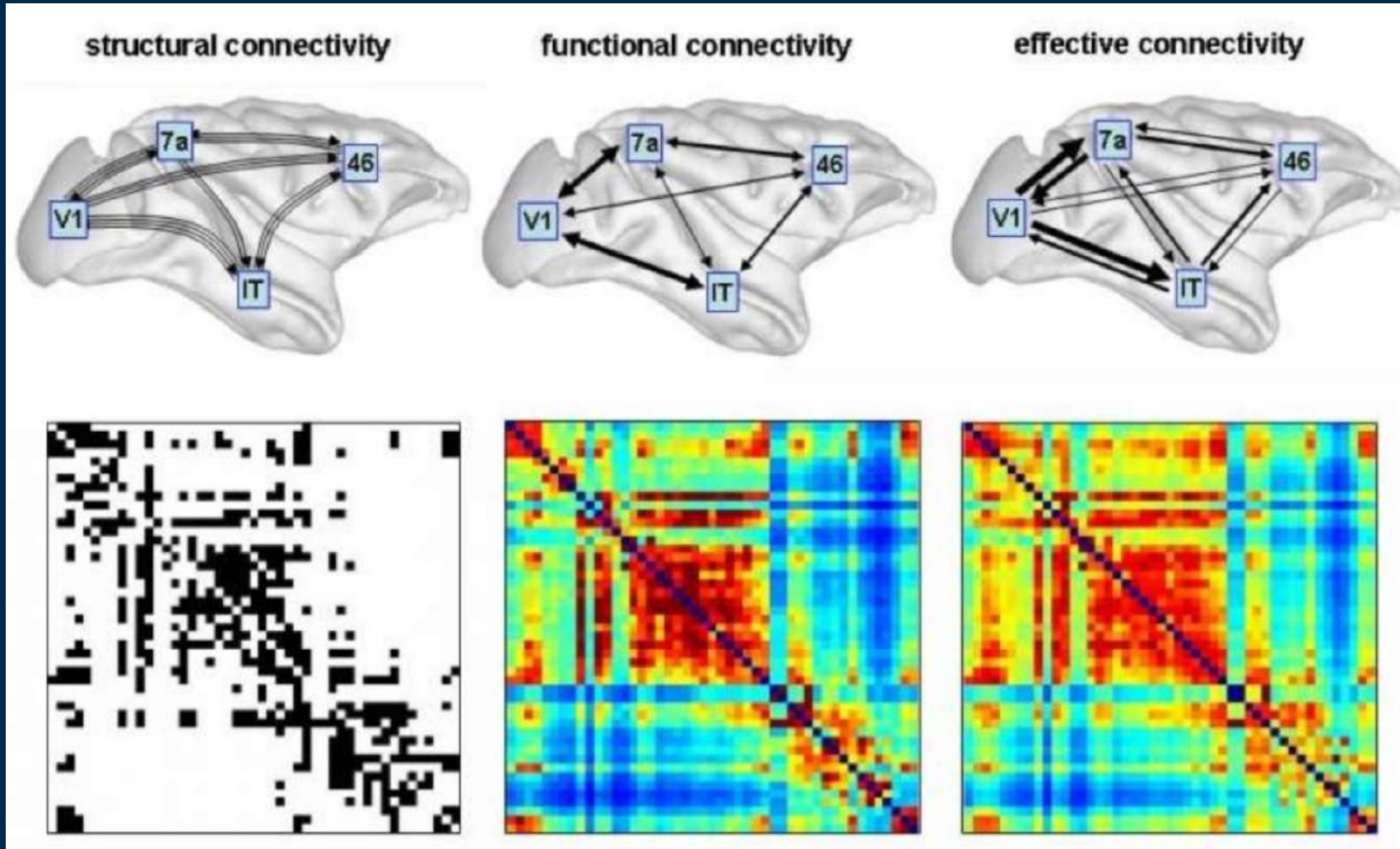






# THÉORIE DES GRAPHES

## MATRICES DE CONNECTIVITÉ

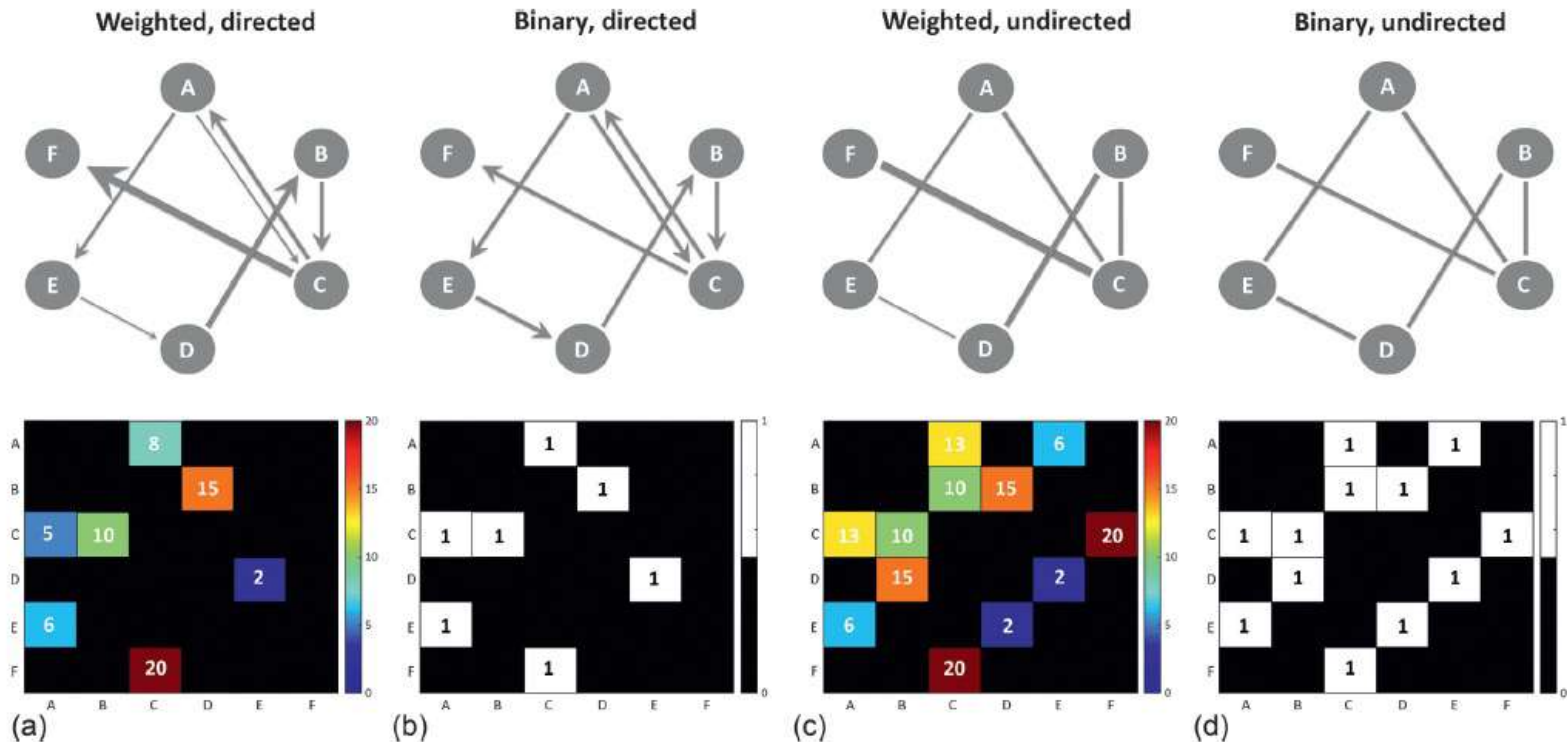


[Honey et al., 2007]



# THÉORIE DES GRAPHES

## MATRICES DE CONNECTIVITÉ



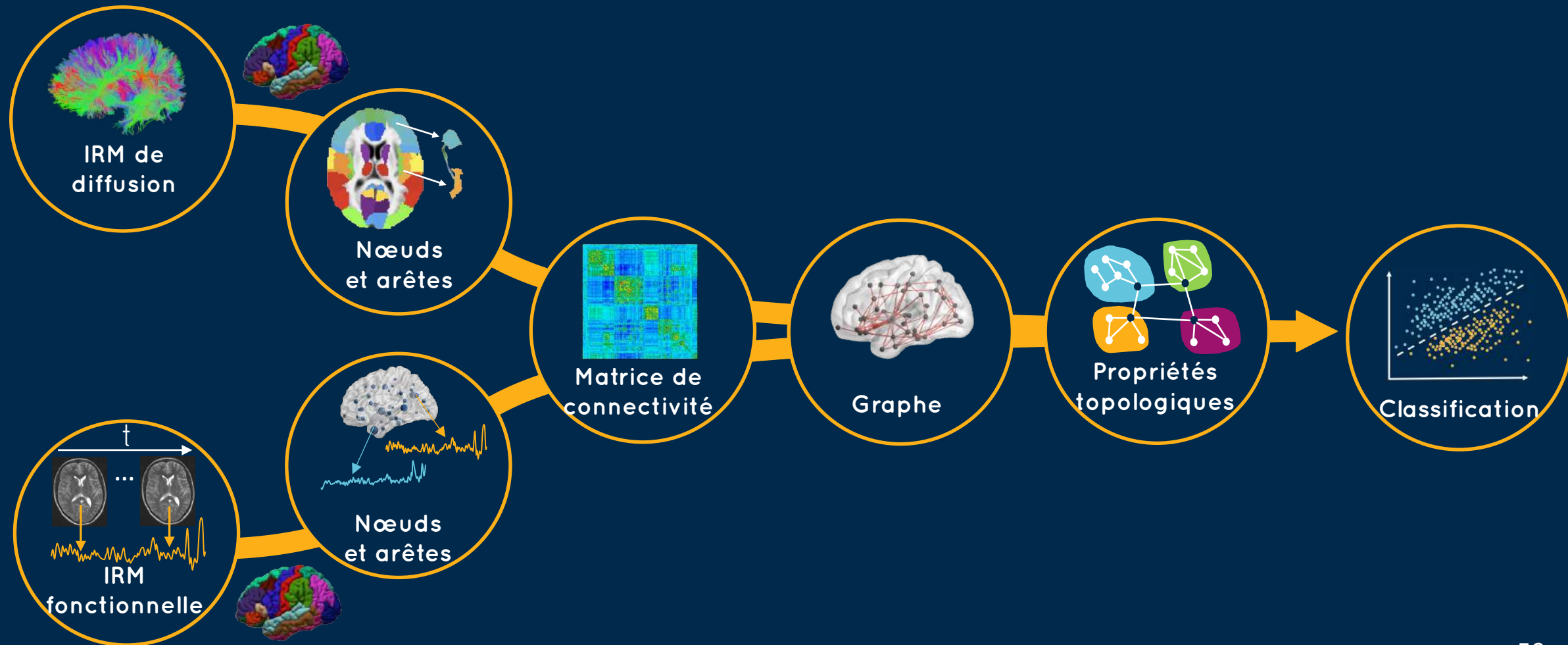
**FIGURE 3.1** The equivalence between graphs and matrices. (a) A weighted, directed network graph (upper panel), with directionality represented using arrowheads and connection strengths represented as variations in edge thickness. In the corresponding connectivity matrix (lower panel), colors are used to represent variations in weights. (b) A binarized or unweighted version of the directed network depicted in (a). All edges have the same thickness (upper panel), and all connectivity weights have a value of zero or one, indicating the absence or presence of a connection. (c) An undirected version of the weighted network depicted in (a). Arrowheads are no longer required as there is no directionality in this graph (upper panel). The corresponding **adjacency matrix** is symmetric, such that  $C_{ij} = C_{ji}$  (lower panel). The weights of this matrix were computed by summing the weight of connectivity running from node  $i$  to  $j$  and back again for each pair of regions. (d) A binarized and undirected version of the network in (c).





# THÉORIE DES GRAPHS

## NEUROIMAGERIE





# THÉORIE DES GRAPHES

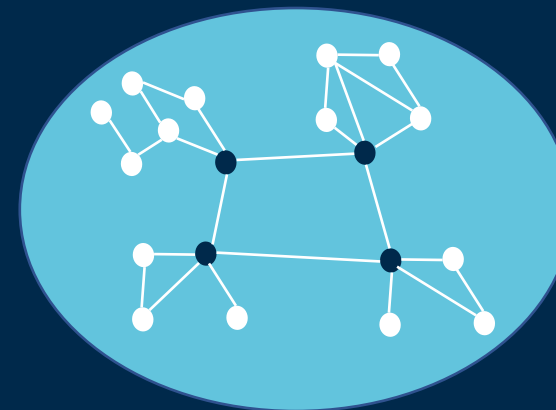
## NOTION DE CONNECTIVITÉ : SÉGRÉGATION ET INTÉGRATION

SEGREGATION



- o Neurones spécialisé et régions cérébrales pour effectuer des opérations mentales précises
- o Aires de Broadman, aire de Broca...
- o Modules cloisonnés ne travaillent pas seuls

INTEGRATION

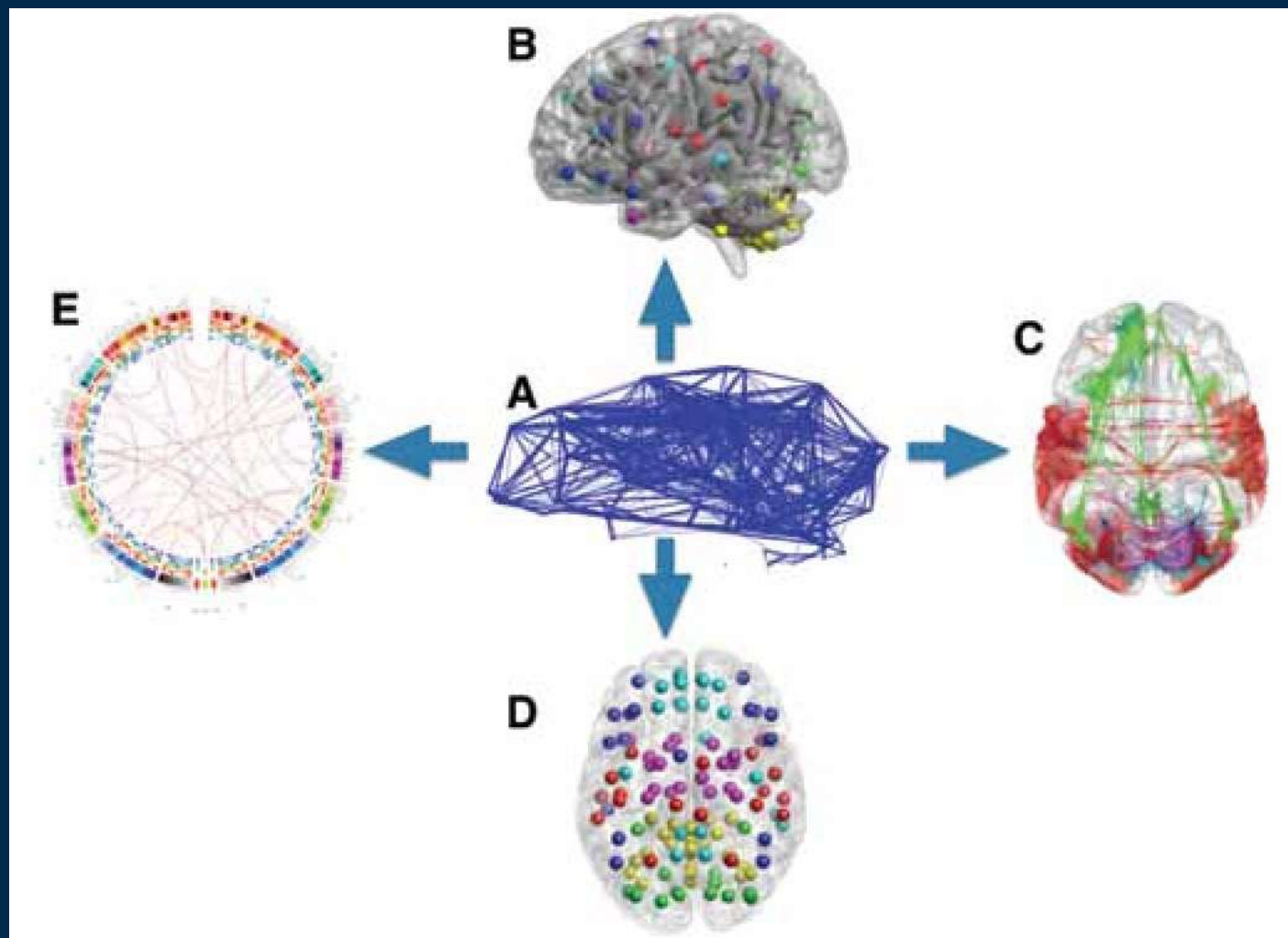


- o Le fonctionnement cognitif nécessite l'activation coordonnée de différents modules
- o Coordination dynamique précise entre les modules séparés
- o Grâce à une connectivité axonale et synaptique intacte



# THÉORIE DES GRAPHS

## VISUALISATION DES RÉSEAUX



[Hart et al., 2016]



# THÉORIE DES GRAPHS

## RÉSEAU COMPLEXE

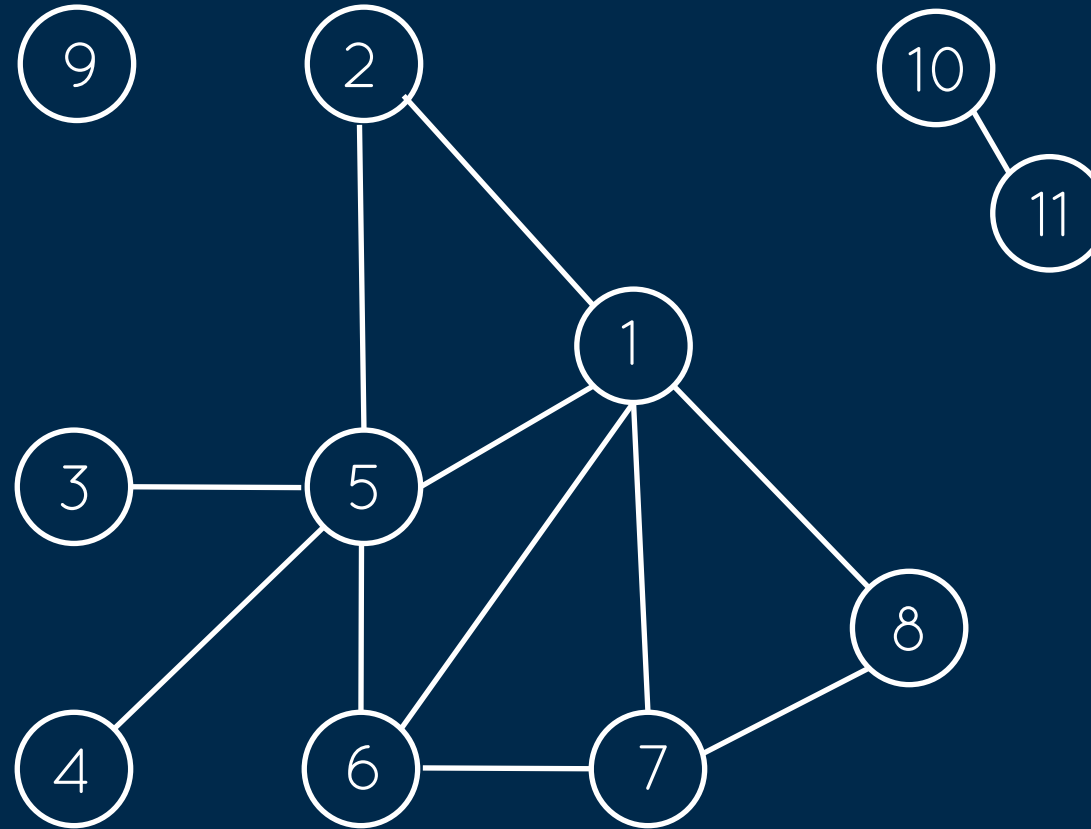
Ensemble de nœuds :  $V = \{1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11\}$

Ensemble d'arêtes :  $E = \{\{1, 2\}, \{1, 5\}, \{1, 6\}, \{1, 7\}, \{1, 8\}, \{2, 5\}, \{3, 5\}, \{4, 5\}, \{5, 6\}, \{6, 7\}, \{7, 8\}, \{10, 11\}\}$



# THÉORIE DES GRAPHES

## RÉSEAU COMPLEXE



Ensemble de nœuds :  $V = \{1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11\}$

Ensemble d'arêtes :  $E = \{\{1, 2\}, \{1, 5\}, \{1, 6\}, \{1, 7\}, \{1, 8\}, \{2, 5\}, \{3, 5\}, \{4, 5\}, \{5, 6\}, \{6, 7\}, \{7, 8\}, \{10, 11\}\}$

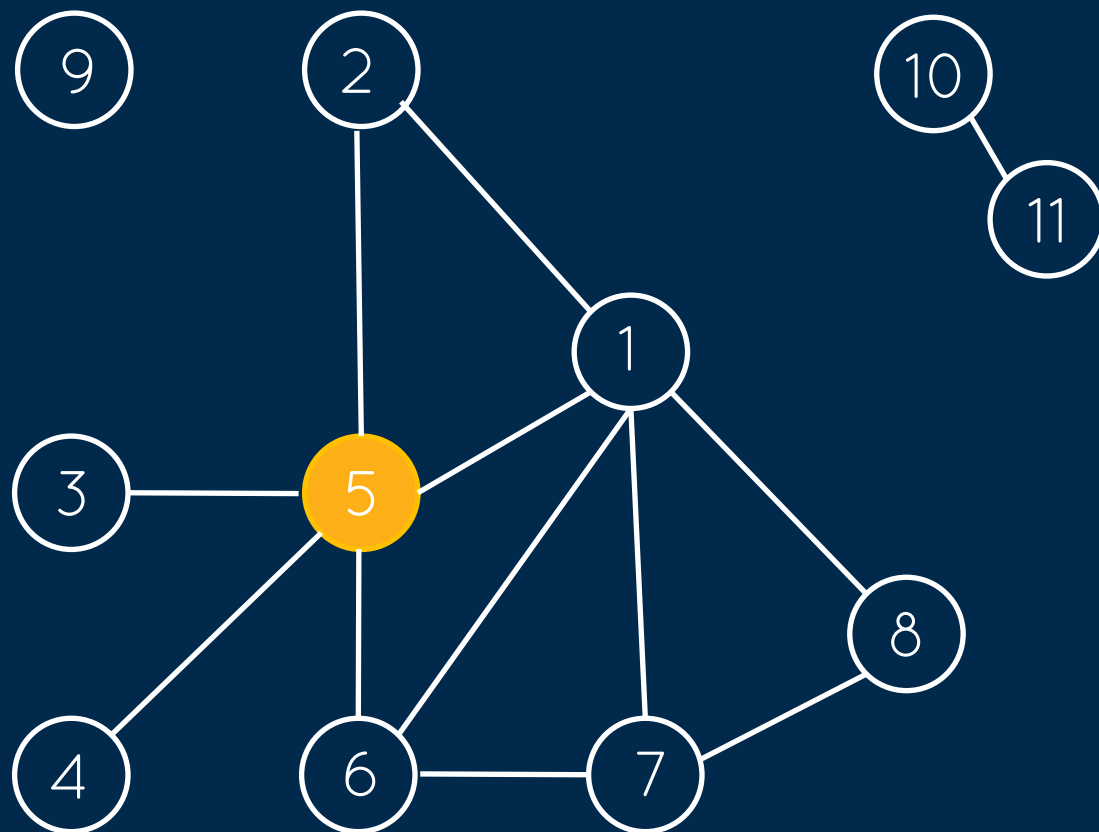




# THÉORIE DES GRAPHS

## RÉSEAU COMPLEXE

Un graphe peut être uniquement défini par sa matrice adjacente :



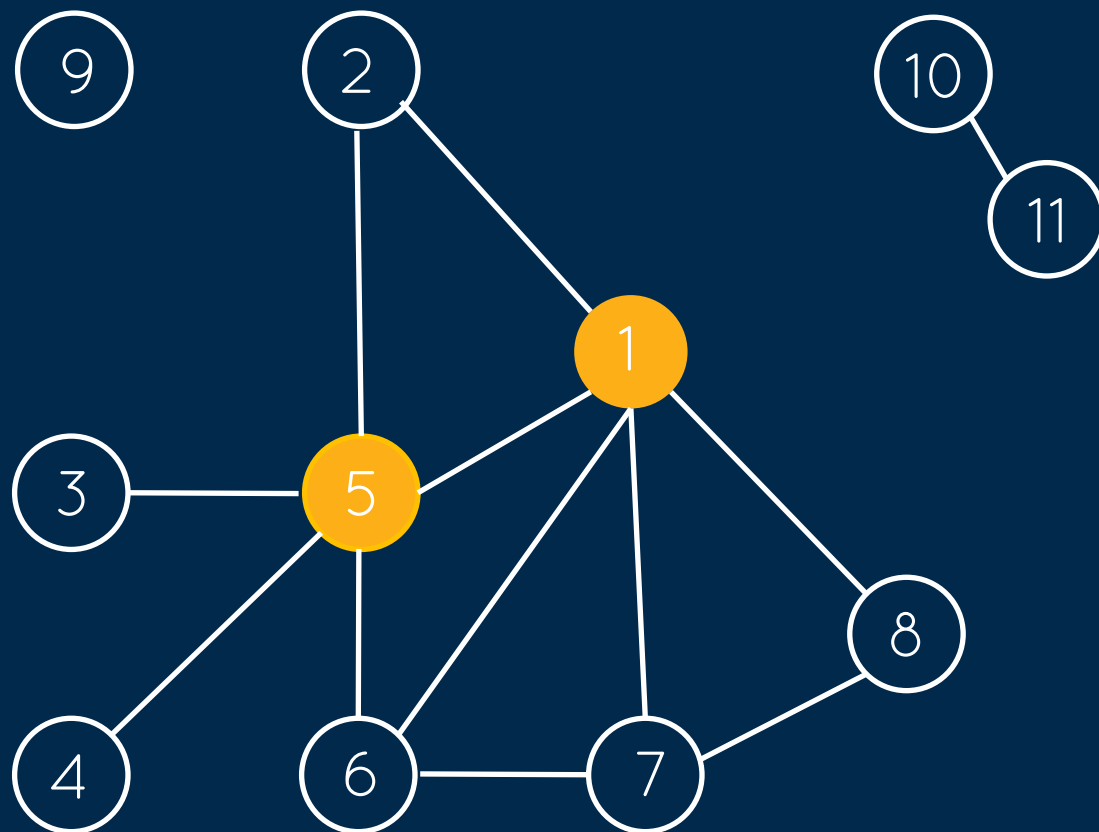
1	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
2	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
3	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
4	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
5	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
6	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
7	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
8	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
9	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
10	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
11	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.



# THÉORIE DES GRAPHES

## RÉSEAU COMPLEXE

Un graphe peut être uniquement défini par sa matrice adjacente :



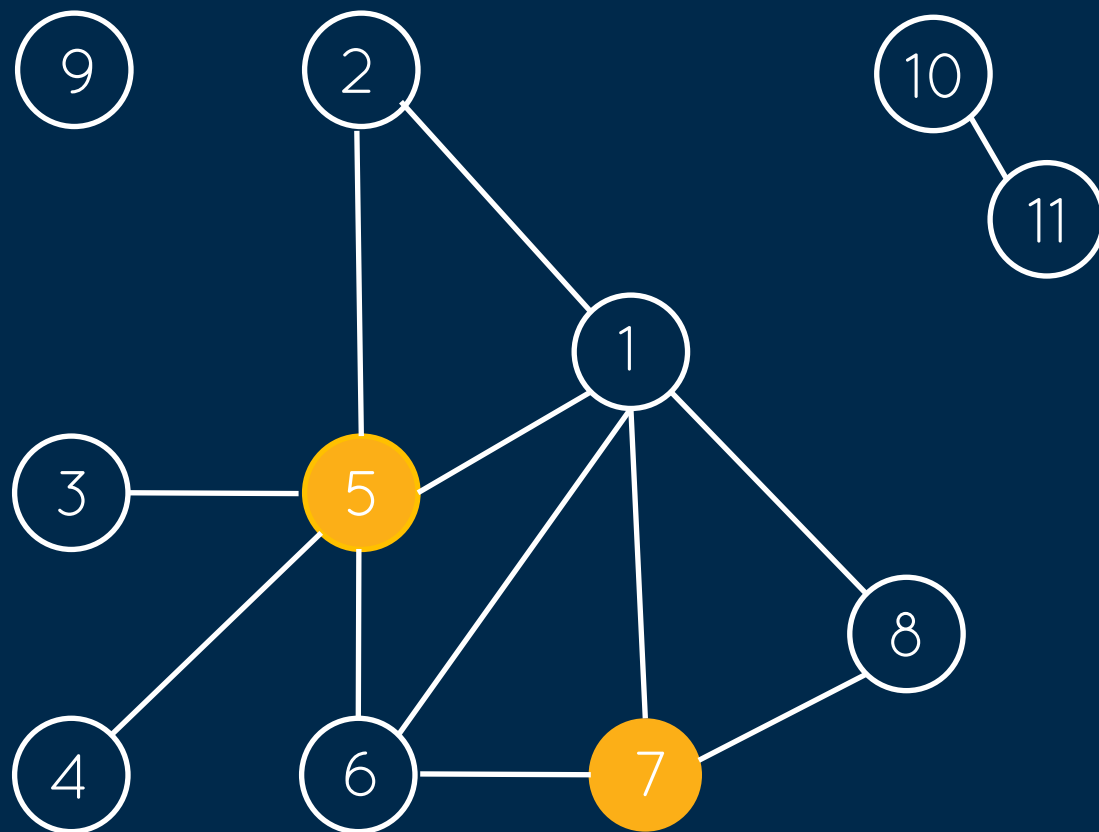
1	.	.	.	.	1	.	.	.	.	.	.
2	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
3	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
4	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
5	1	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
6	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
7	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
8	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
9	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
10	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
11	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.



# THÉORIE DES GRAPHS

## RÉSEAU COMPLEXE

Un graphe peut être uniquement défini par sa matrice adjacente :



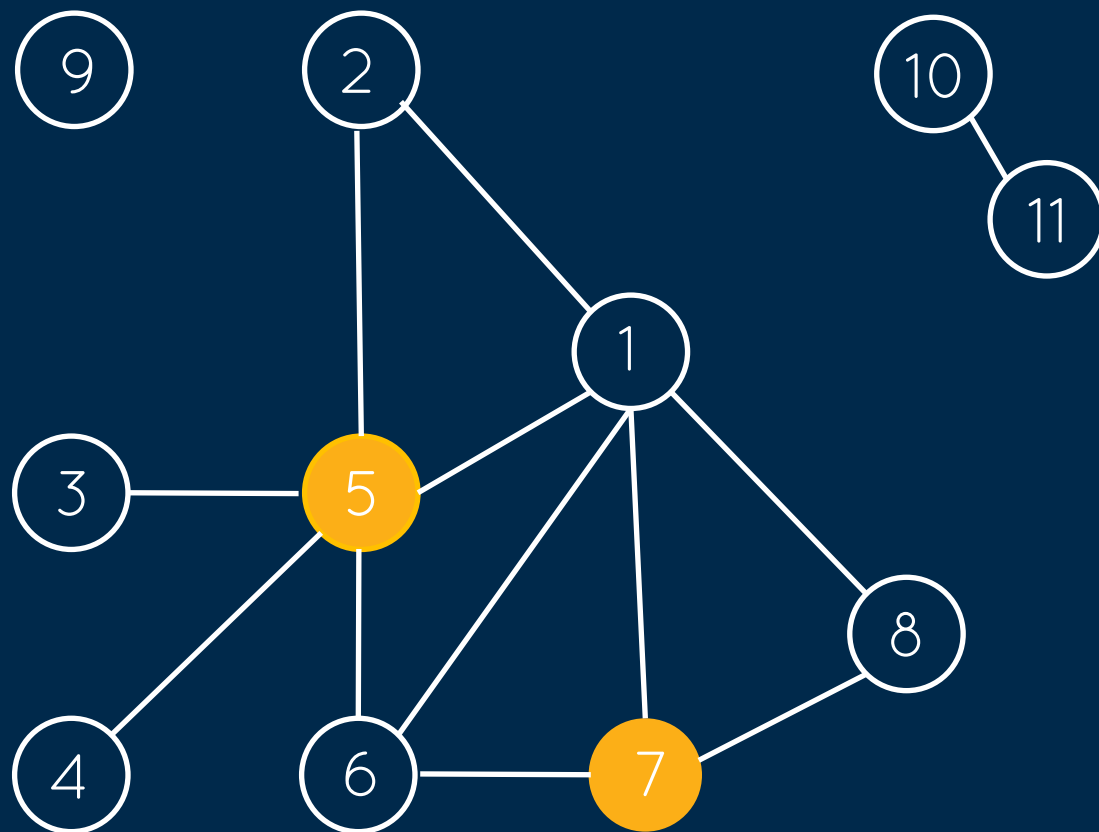
1	.	.	.	.	1	.	.	.	.	.	.
2	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
3	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
4	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
5	1	.	.	.	.	.	0	.	.	.	.
6	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
7	.	.	.	.	0	.	.	.	.	.	.
8	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
9	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
10	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
11	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.



# THÉORIE DES GRAPHS

## RÉSEAU COMPLEXE

Un graphe peut être uniquement défini par sa matrice adjacente :



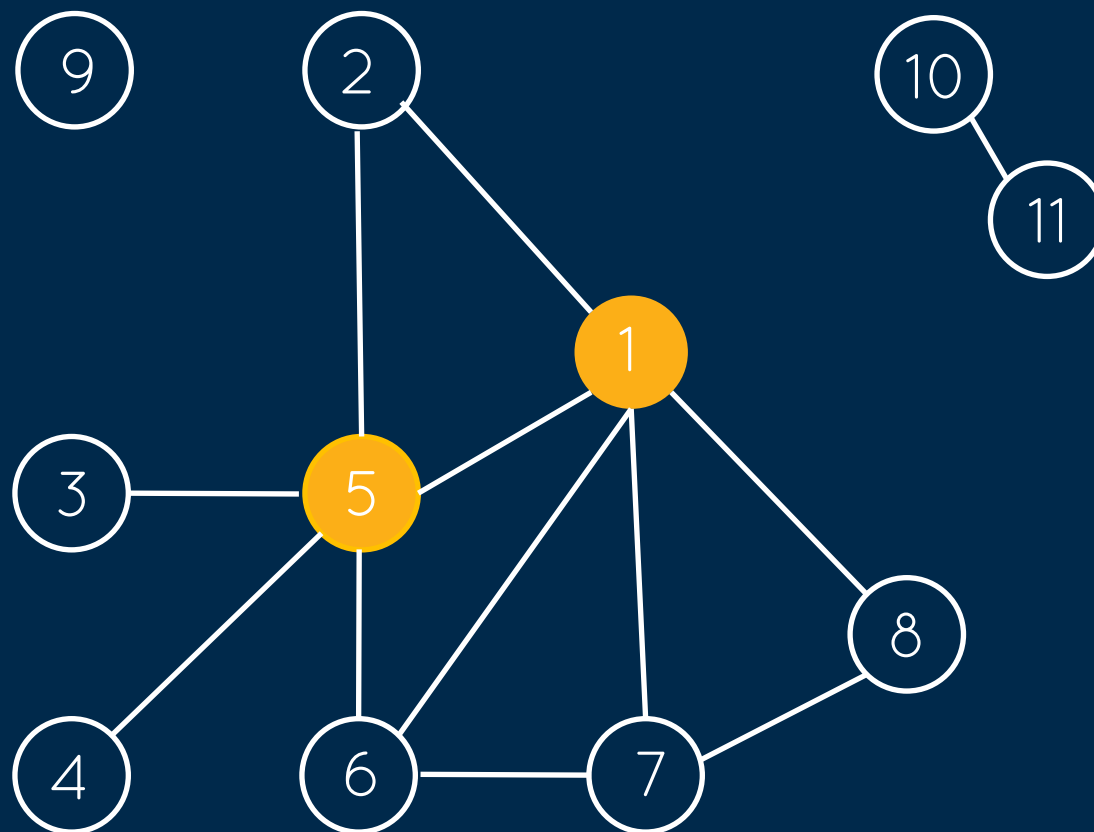
1	0	1	0	0	1	1	1	1	0	0	0
2	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
3	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
4	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
5	1	1	1	1	0	1	0	0	0	0	0
6	1	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0
7	1	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0
8	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
9	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
11	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0



# THÉORIE DES GRAPHES

## RÉSEAU COMPLEXE

Adjacent : deux nœuds sont adjacents si ils sont directement liés par une arête, i.e.  $(u, v) \in E$





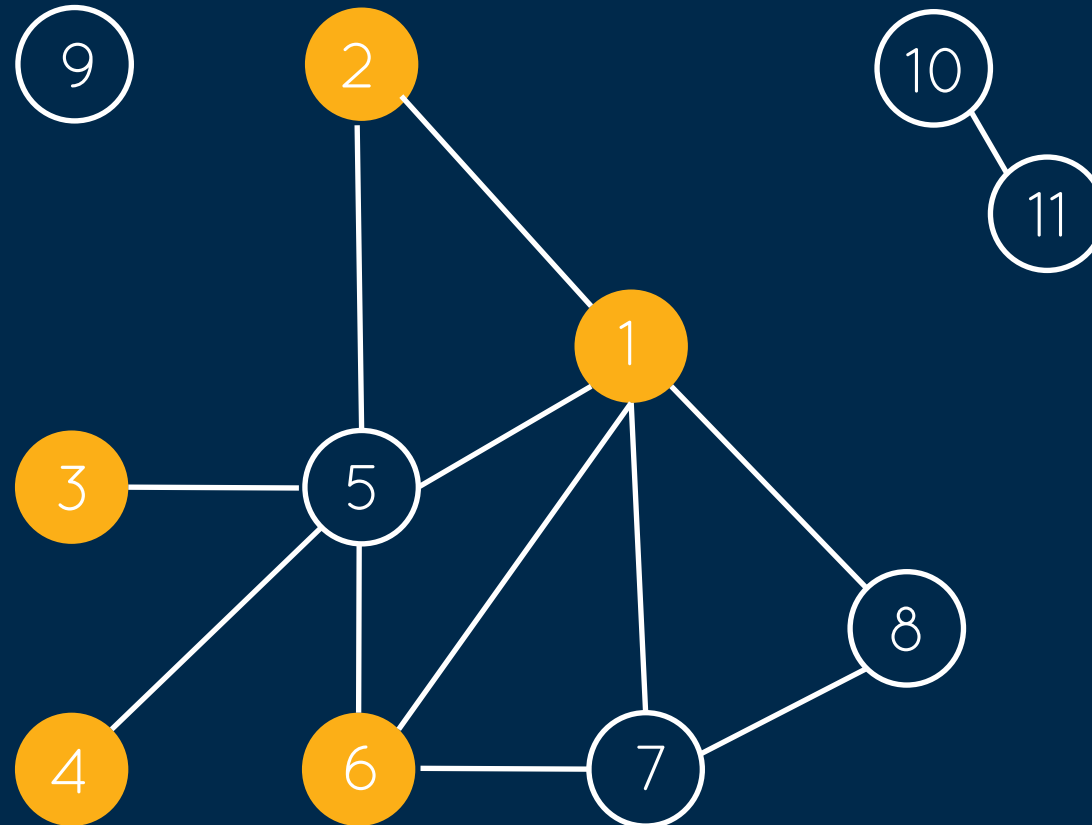


# THÉORIE DES GRAPHES



## RÉSEAU COMPLEXE

Un voisin : Soit  $v$  un sommet de  $G$ , les voisins de  $v$  sont définis comme l'ensemble de sommets qui sont directement connectés à  $v$ .

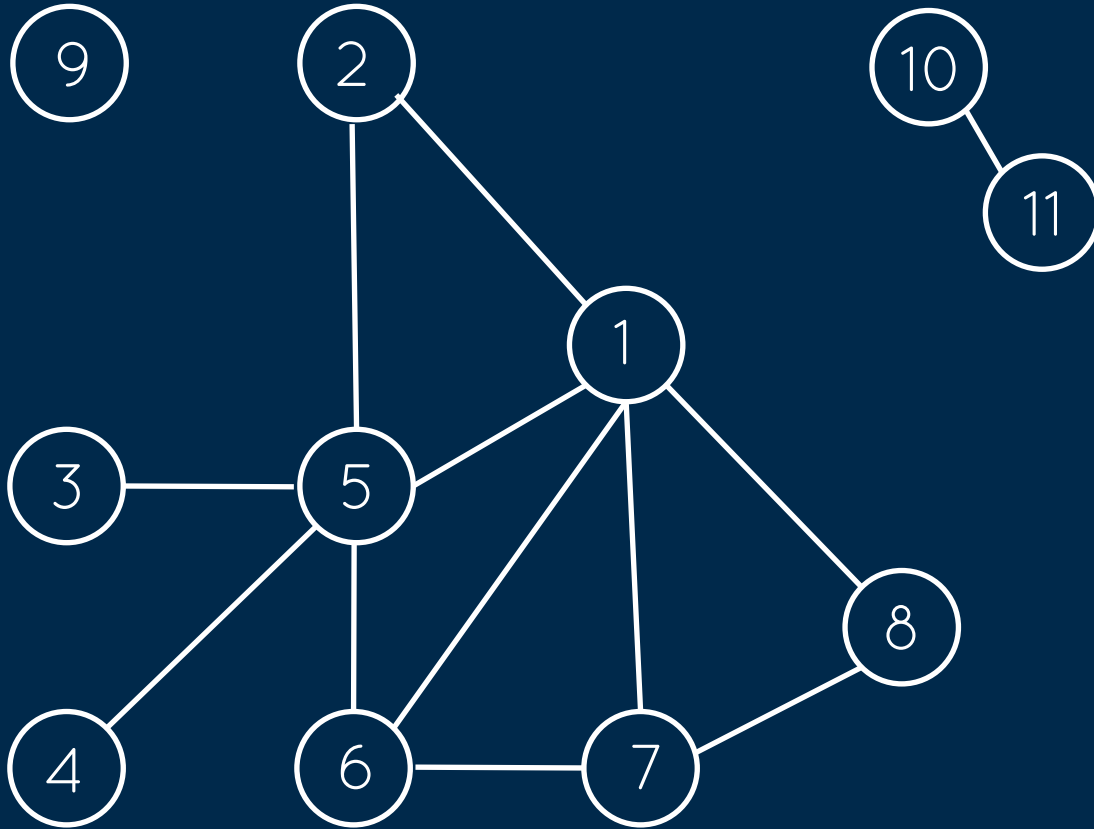




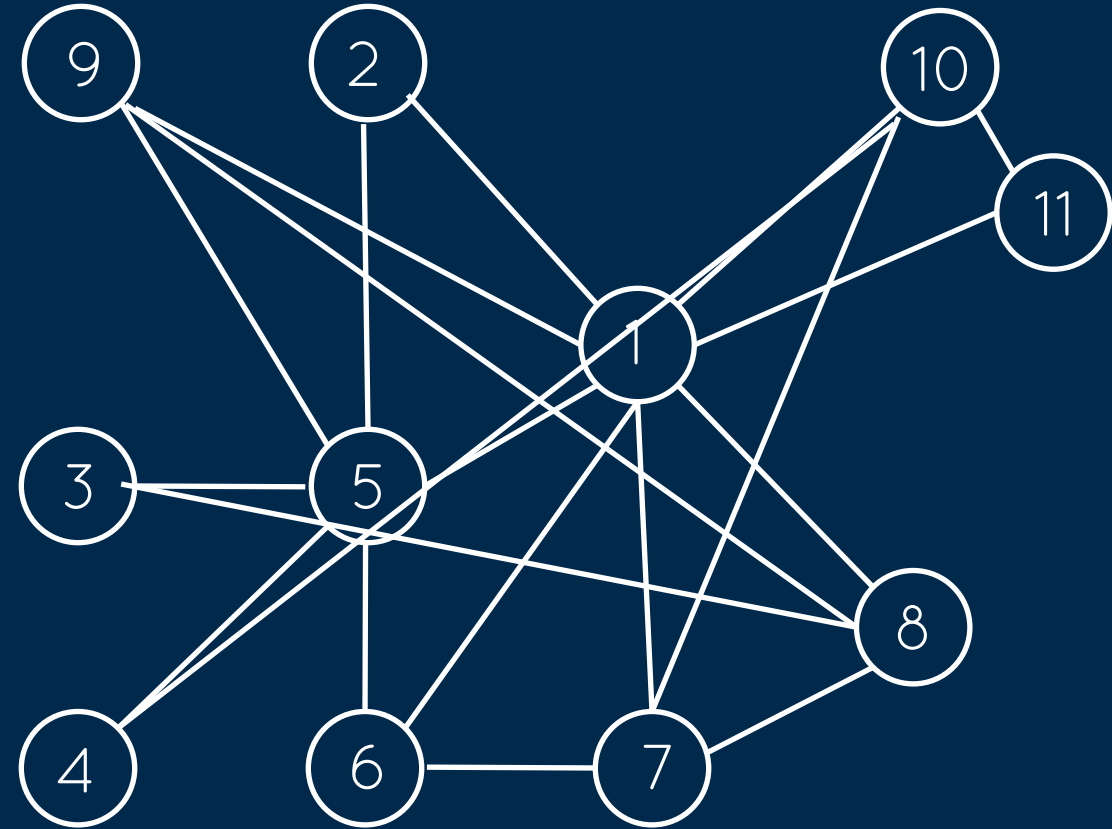
# THÉORIE DES GRAPHES



## RÉSEAU COMPLEXE



$\text{Card}(V) = 11$   
 $\text{Card}(E) = 12$



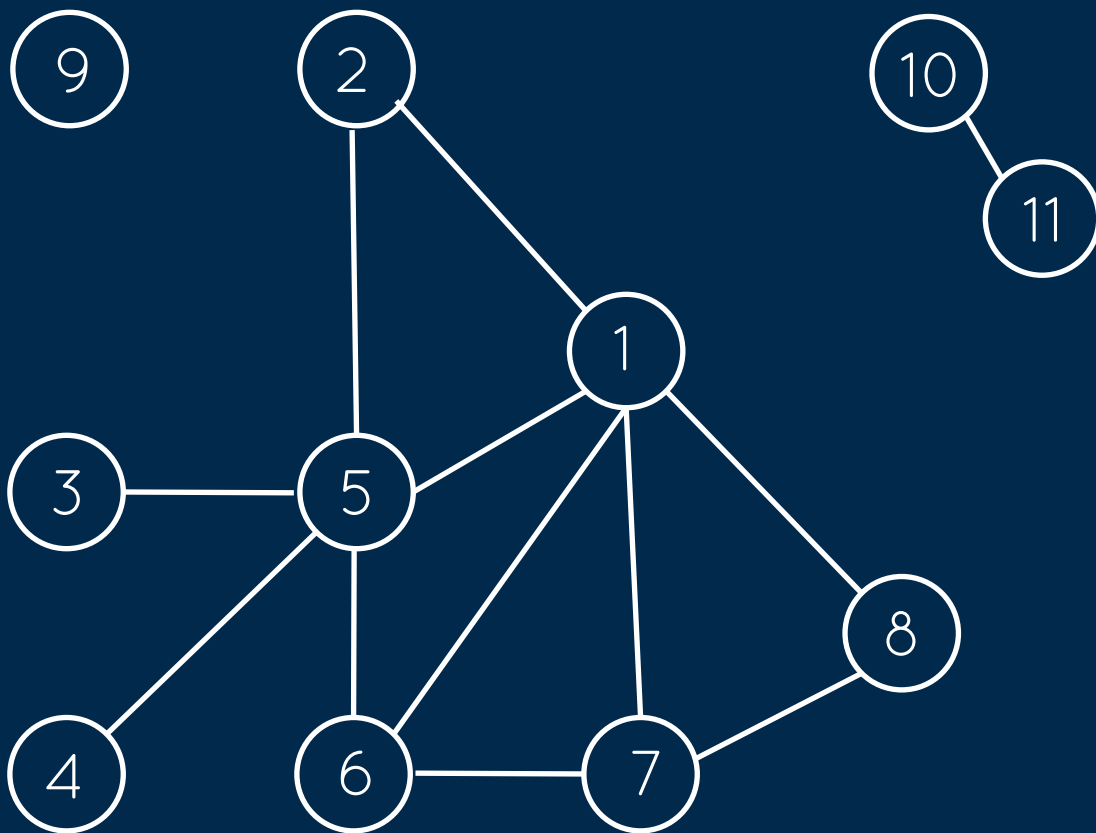
$\text{Card}(V) = 11$   
 $\text{Card}(E) = ?$



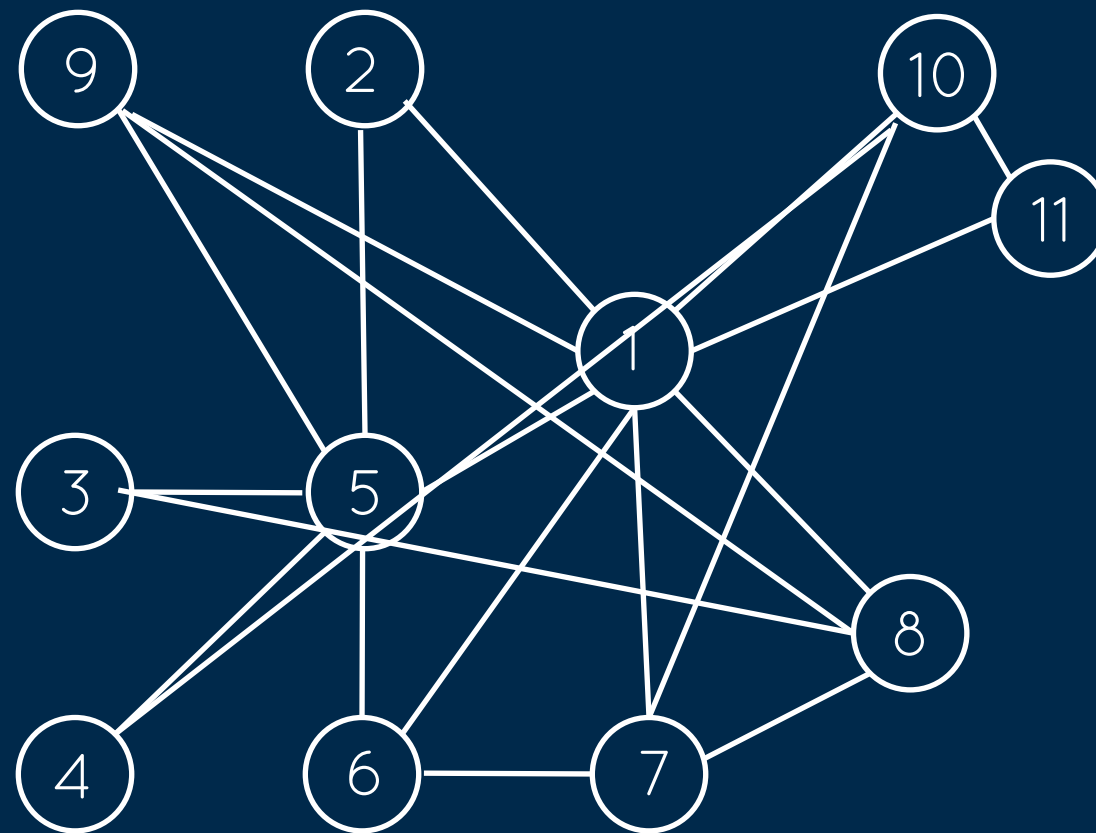
# THÉORIE DES GRAPHES



## RÉSEAU COMPLEXE



$D(1) = ?$



$D(1) = ?$

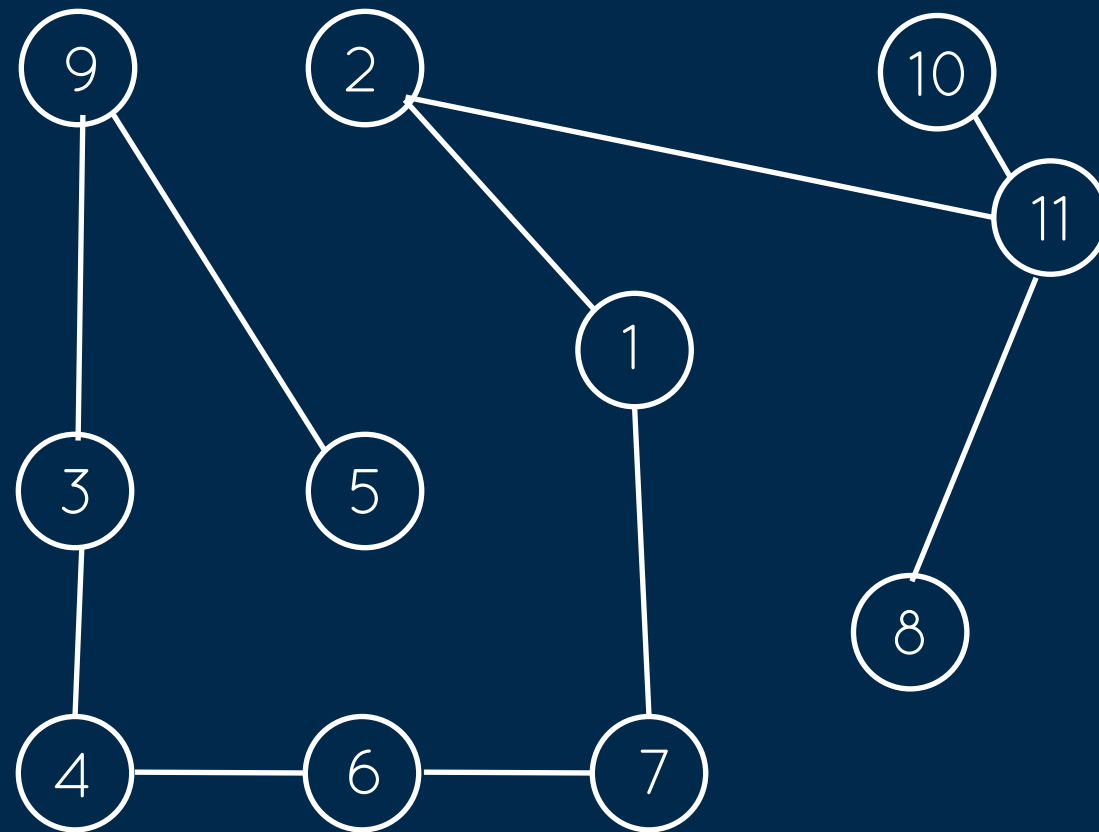
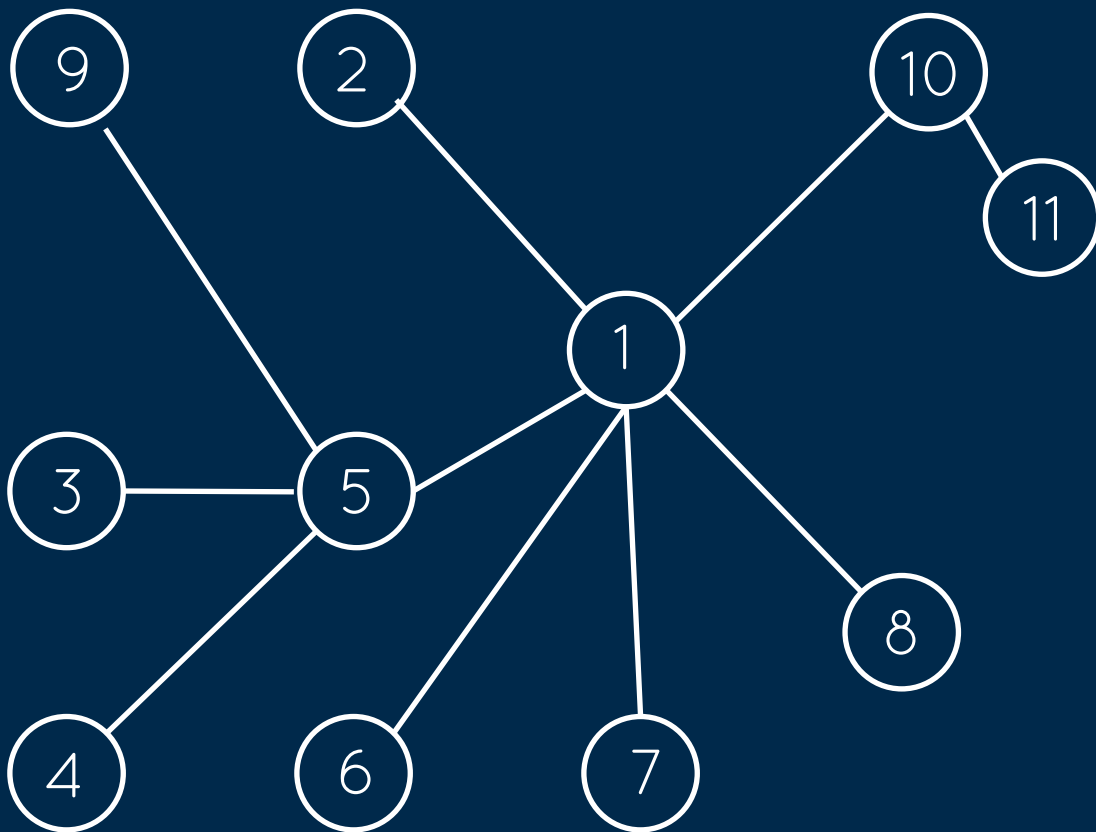


# THÉORIE DES GRAPHES



## RÉSEAU COMPLEXE

Quand deux graphes ont le même nombre de nœuds et arêtes, comment peut-on quantifier la différence?

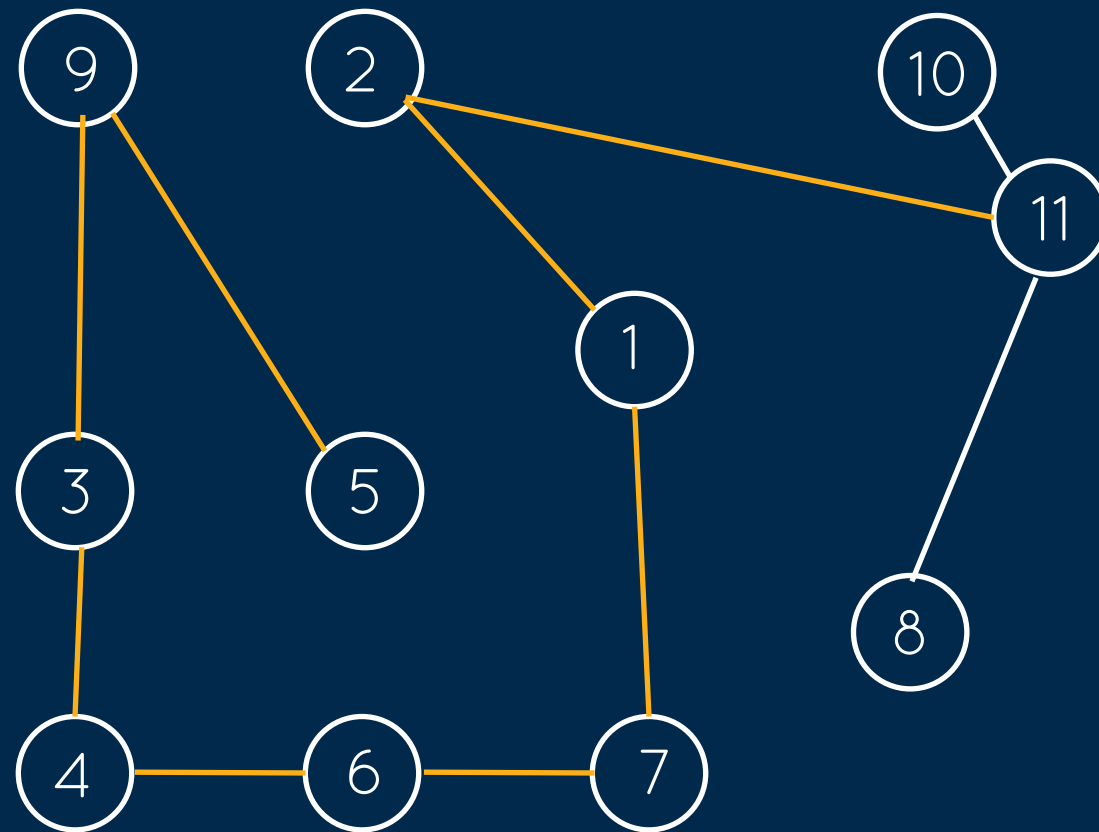
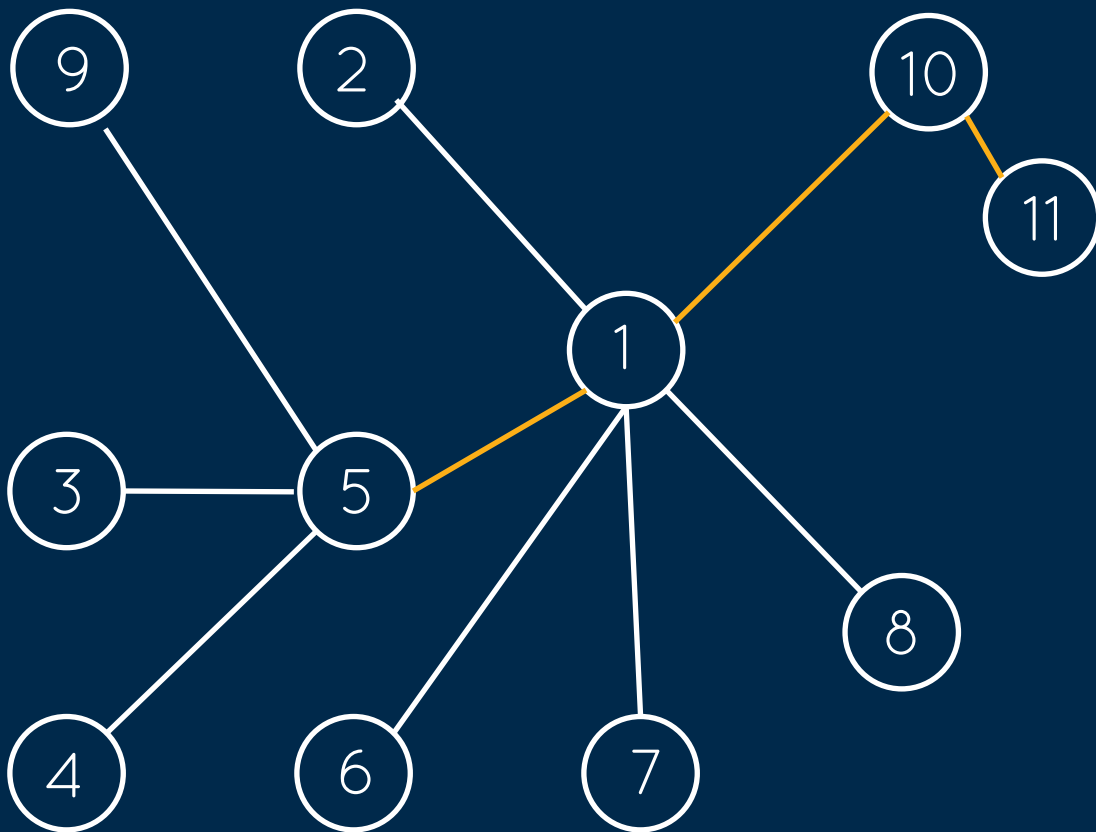




# THÉORIE DES GRAPHS

## RÉSEAU COMPLEXE

Quand deux graphes ont le même nombre de nœuds et arêtes, comment peut-on quantifier la différence?





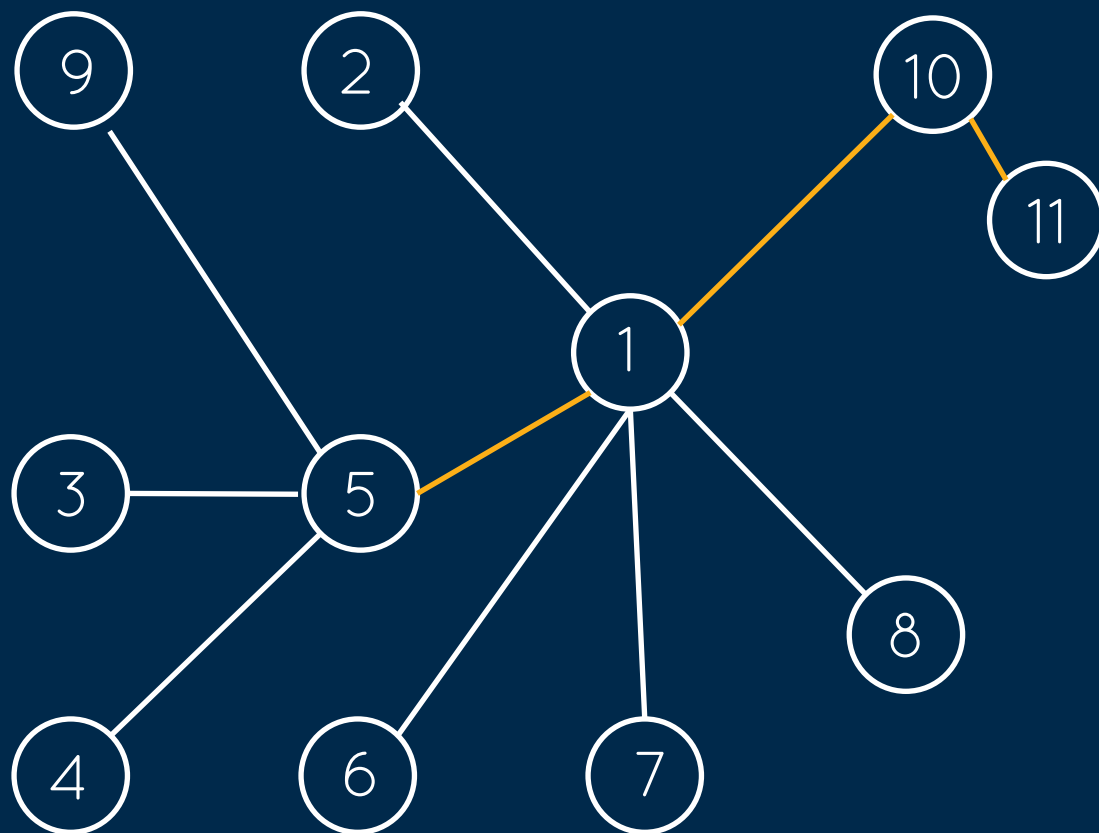


# THÉORIE DES GRAPHES

## Le plus court chemin (shortest path)

Le **plus court chemin** entre  $v$  et  $u$  est le minimum de la liste d'arêtes qui connectent  $v$  et  $u$

**Moyenne de la longueur du chemin (Mean path length)** = moyenne de shortest path qui relie  $v$  à tous les autres nœuds.



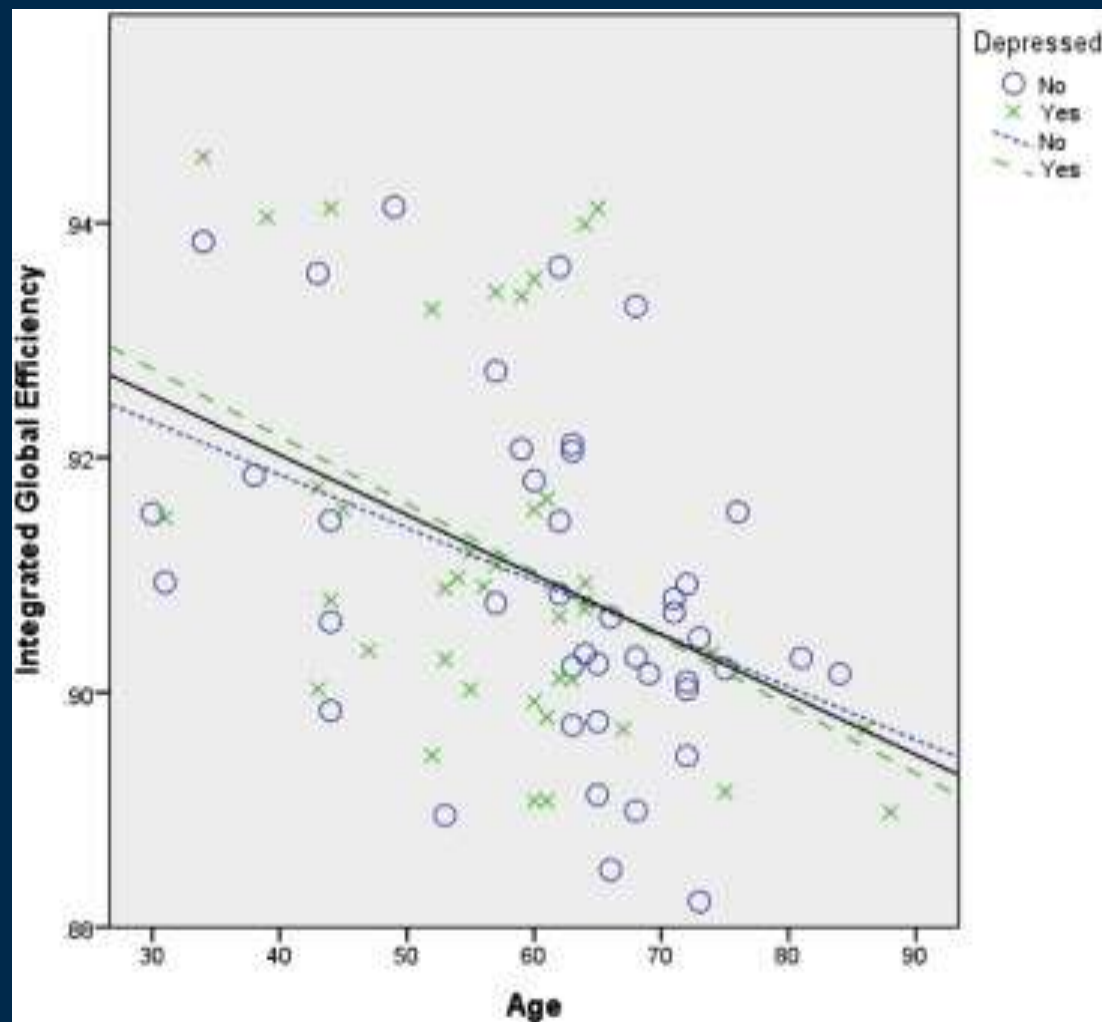
- o Mean path length du nœud 1 ?
- o Comme « global efficiency »
- o Mesure comment l'information se propage dans le réseau

Mesure de intégration

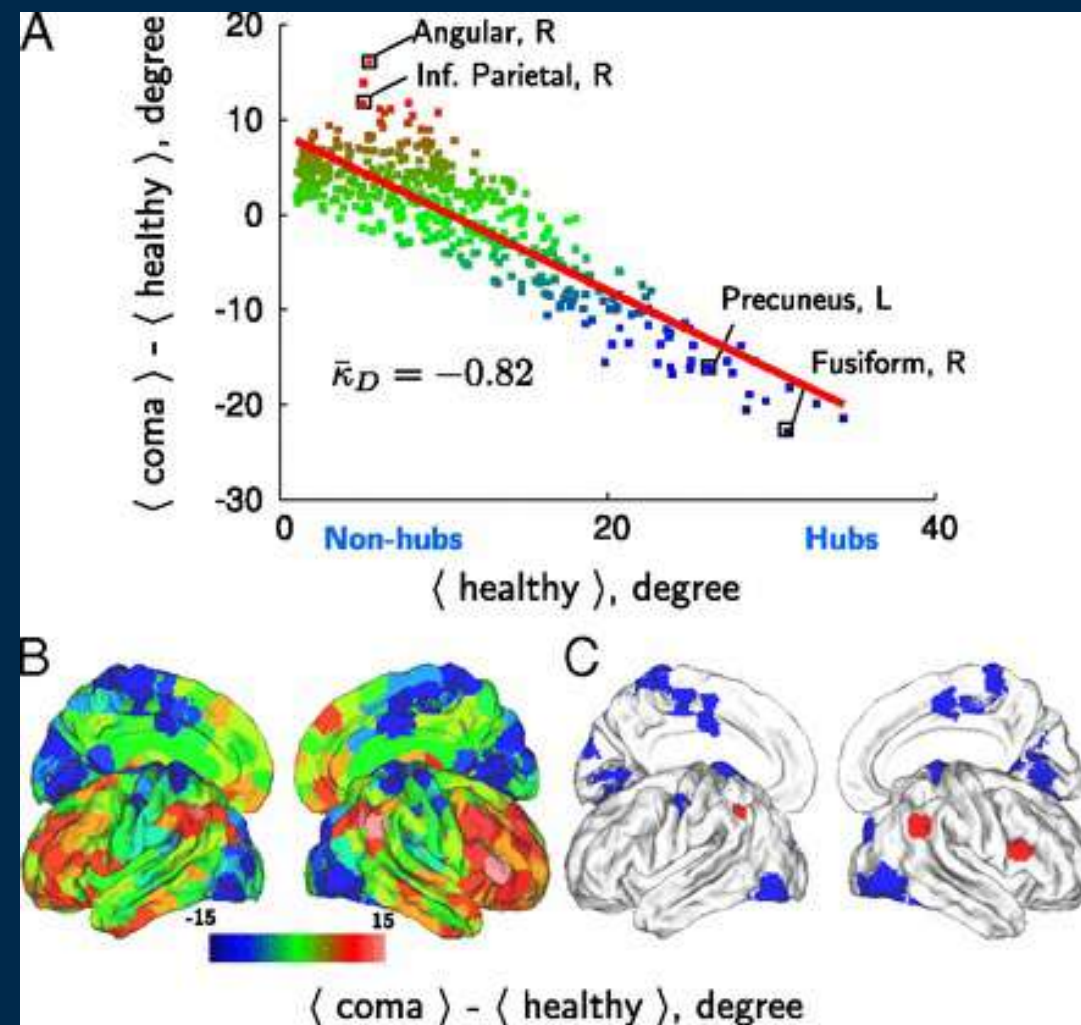


# THÉORIE DES GRAPHES

## APPLICATIONS



[Ajilore et al., 2014]

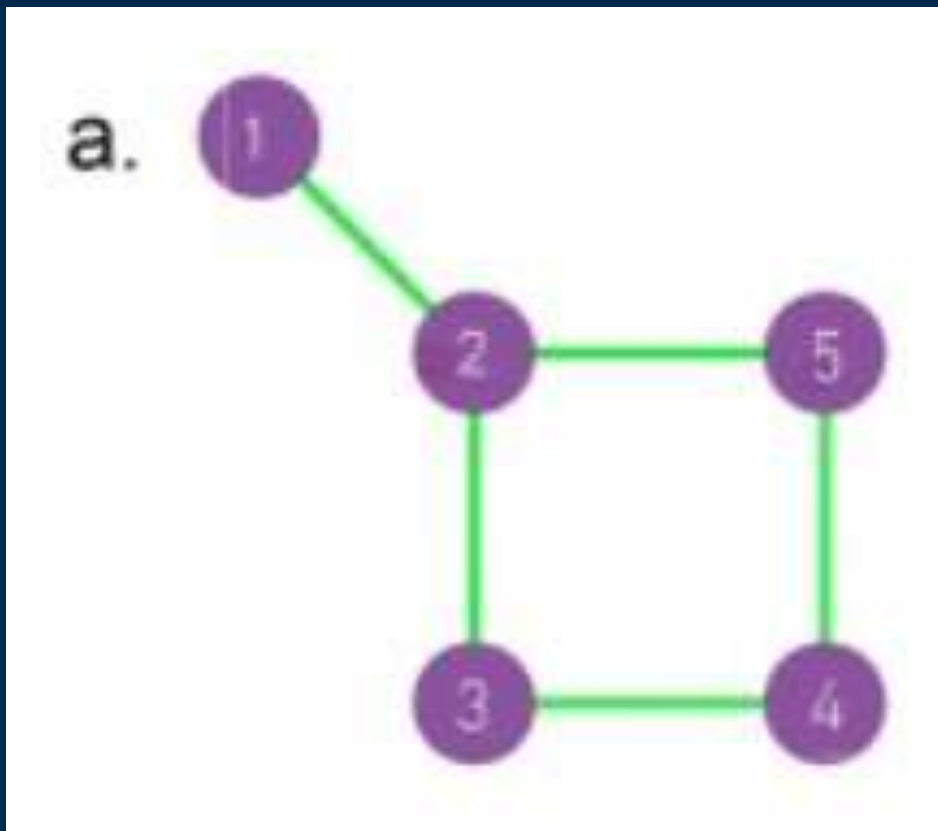


[Achard et al., 2012]



# THÉORIE DES GRAPHS

## Exercice

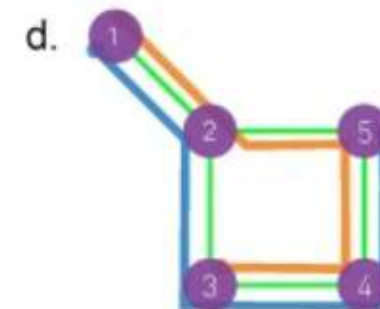
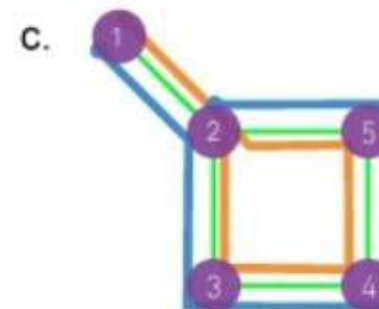
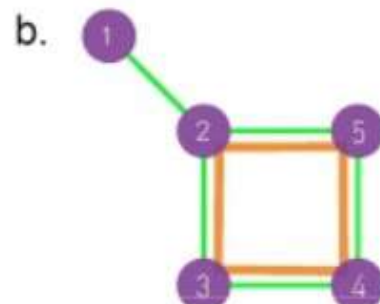
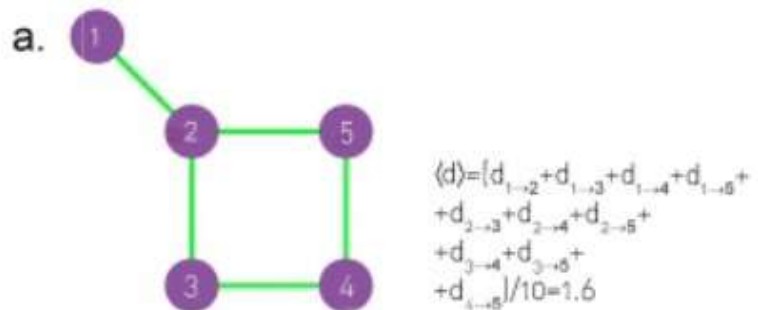
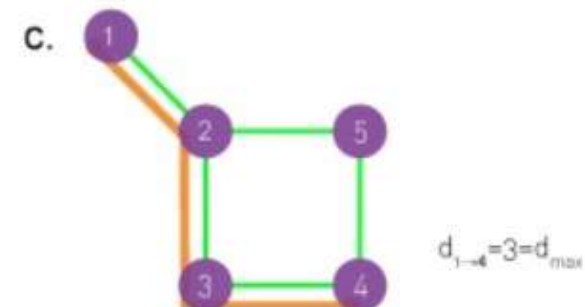
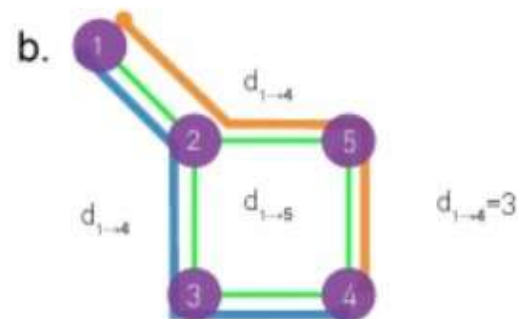
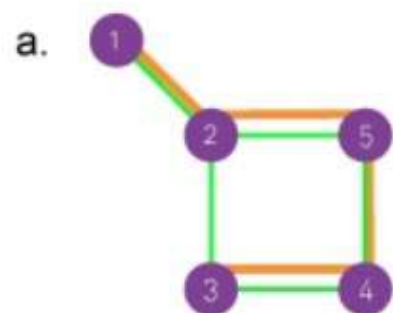


- Path de 1  $\rightarrow$  4
- Shortest path de 1  $\rightarrow$  4
- Diamètre de 1  $\rightarrow$  4
- Average Path Length



# THÉORIE DES GRAPHES

## Exercice





# THÉORIE DES GRAPHES

## Clustering coefficient

Le coefficient de « clustering » aussi appelé **coefficient d'agglomération**, de **connexion**, de **regroupement**, d'**agrégation** ou de **transitivité**), est une mesure du regroupement des nœuds dans un réseau. Plus précisément ce coefficient mesure à quel point le voisinage d'un sommet est connecté.

$$C_i = \frac{2L_i}{k_i(k_i - 1)}$$

avec  $L_i$  le nombre d'arêtes entre les  $k_i$  voisins du nœud  $i$ .

Le coefficient  $C_i$  est compris entre 0 and 1 :

$C_i = 0$  si aucun des voisins du nœud  $i$  sont connectés.

$C_i = 1$  si les voisins forment un graphe complet, i.e. ils sont tous connectés.

$C = 0.5$  implique que il y a 50% de chance que 2 voisins soient connectés.

Mesure de ségrégation

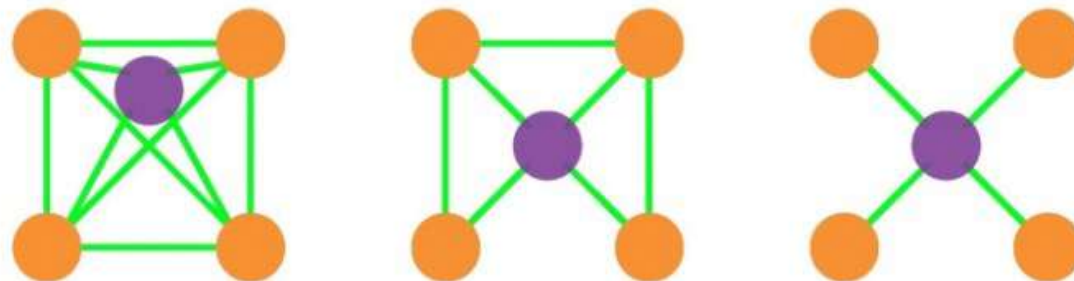




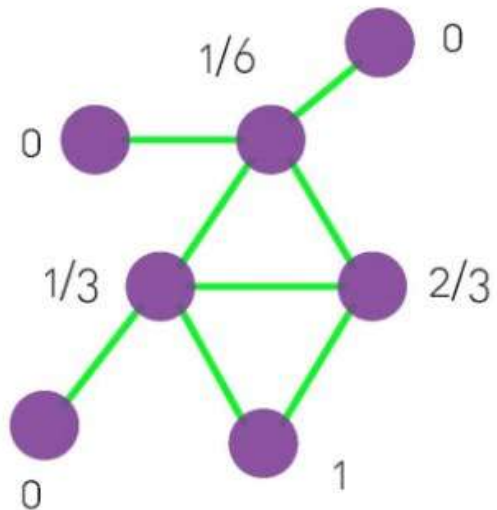
# THÉORIE DES GRAPHES

## Exercice

a.



b.

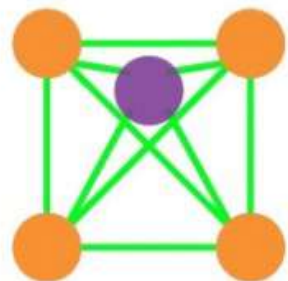




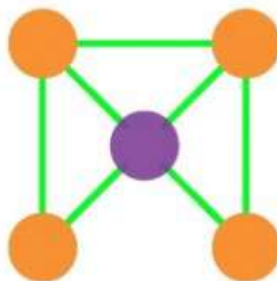
# THÉORIE DES GRAPHES

## Exercice Clustering coefficient

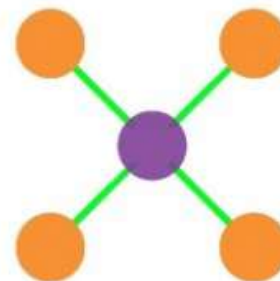
a.



$$C_i = 1$$

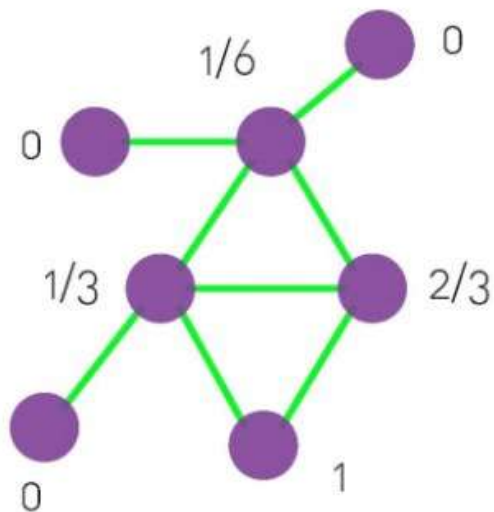


$$C_i = 1/2$$



$$C_i = 0$$

b.



$$\langle C \rangle = \frac{13}{42} \approx 0.310$$

$$C_{\Delta} = \frac{3}{8} = 0.375$$



# THÉORIE DES GRAPHES

## DÉFINITIONS BASIQUES

### ○ Influence

Degré



### ○ Ségrégation

Module

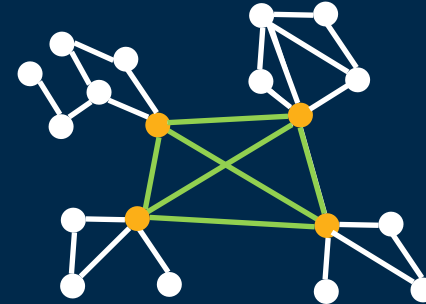


### ○ Intégration

Path length



Hubs



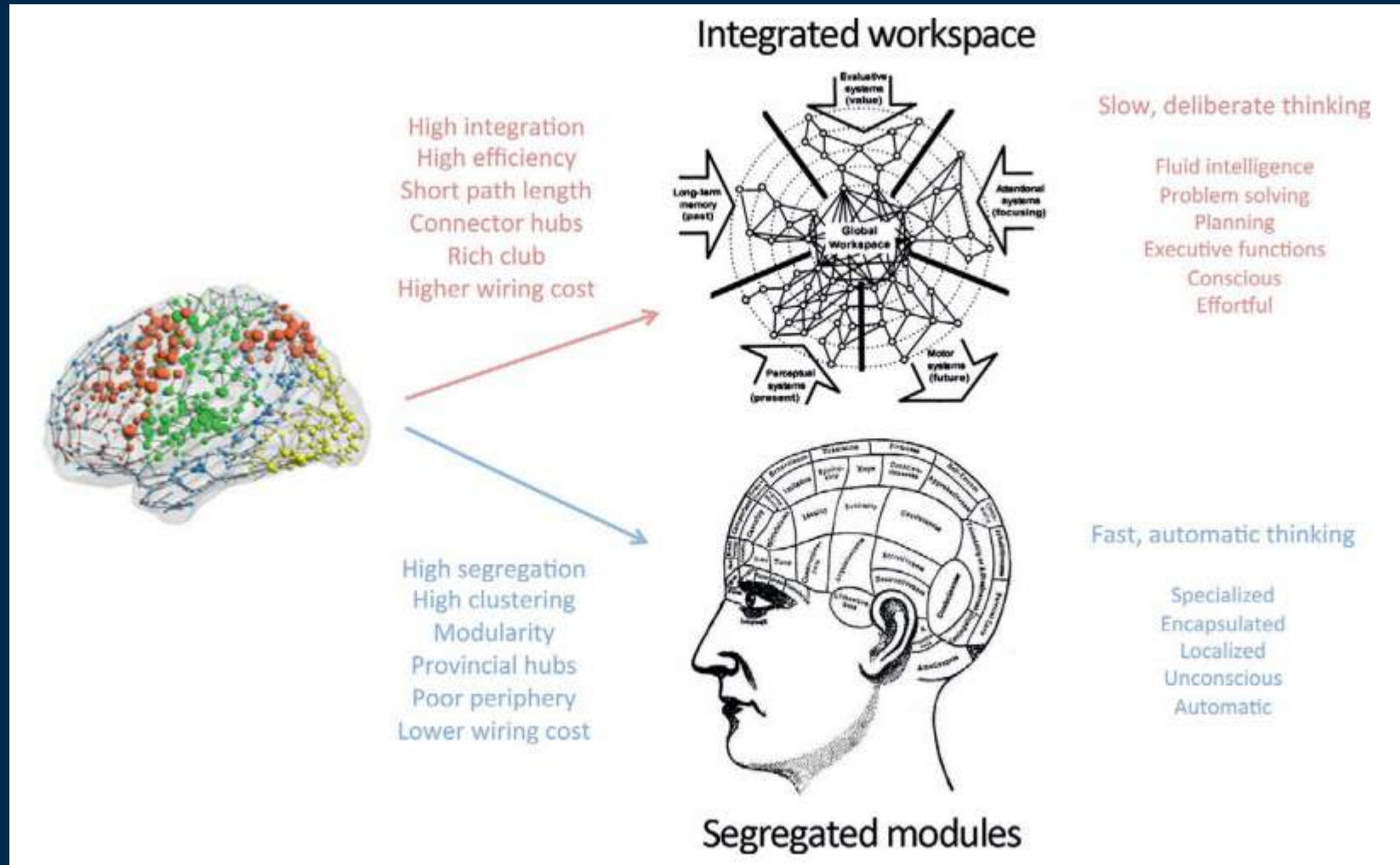
Cluster





# THÉORIE DES GRAPHES

## SCHÉMA RELIANT LES MESURES TOPOLOGIQUES ET LES FONCTIONS COGNITIVES





# THÉORIE DES GRAPHES



## COMMENT PEUT-ON COMPARER 2 CONNECTOMES?

Les différences de connectivité entraînent des différences topologiques de bas niveau, ce qui entraîne à son tour des différences topologiques de haut niveau

Niveau 3:  
Mesures topologiques

- Modularité
- Small-world
- Rich club,...

Niveau 2:  
Descripteurs topologiques  
de bas niveau

- Degré
- Densité

Niveau 1:  
Matrice de connectivité

- Nombre de Streamline
- Corrélacion





# THÉORIE DES GRAPHES

## INTERPRÉTATION

- **Différences en terme de motifs de connectivité cérébrale** sont un indicateur de changement dans le cerveau “ câblage ” et la fonction due à la maladie.
- **Différences de connectivité structurelle** indiquent des changements en terme de myélination axonale.
  - Alzheimer : neurodegeneration progressive -> accumulation de protéines endommagées le long des connections structurelles



# THÉORIE DES GRAPHS

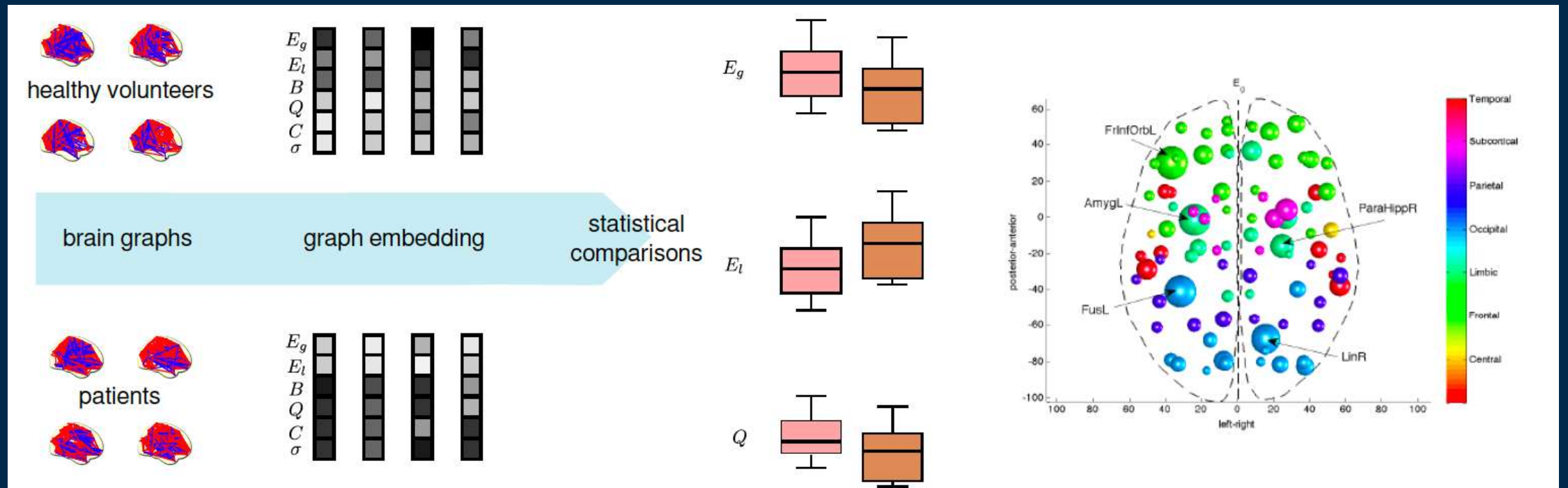
## INFÉRENCE STATISTIQUE

- **Test global :**
  - Inférence en utilisant mesures globales topologiques.
  - Donne un aperçu sur les propriétés globales.
  - Manque de puissance lorsque analyses se limite à quelques connections.
- **Test univarié :** test statistiques et p-value correspondant à chaque nœud (combiné avec comparaison multiple) (Network-based statistic).
  - Analyse de chaque nœud séparément.



# THÉORIE DES GRAPHS

## INFÉRENCE STATISTIQUE

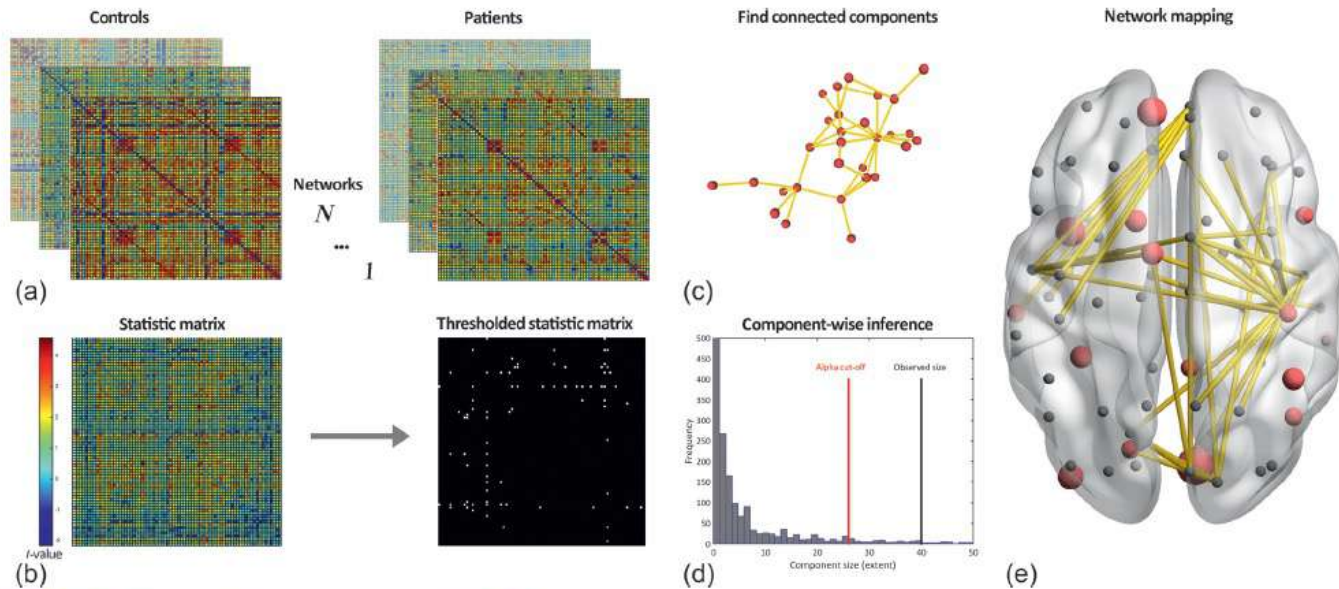


[présentation Sophie Achard]



# THÉORIE DES GRAPHES

## INFÉRENCE STATISTIQUE



**FIGURE 11.4** Key steps of the network-based statistic (NBS) analysis. The NBS methodology is illustrated with a comparison of functional connectivity networks in 15 healthy participants and 12 patients with chronic schizophrenia, as measured with resting-state functional MRI. Functional connectivity was measured for each pair of 74 anatomically defined regions using Pearson correlation between **wavelet** coefficients in the frequency interval  $0.03 < f < 0.06\text{Hz}$ . Details of the dataset are provided by [Zalesky et al. \(2010a\)](#). (a) We begin with two populations of connectivity matrices, one of controls (left) and one of patients (right). (b) A test statistic (in this case, a  $t$ -test) is computed at each and every matrix element, resulting in a matrix of statistic values (left). This matrix is then threshold using a primary, component-forming threshold to yield a thresholded and binarized statistic matrix (right). (c) The connected components of this thresholded, binarized statistic matrix are identified and the size of each (in terms of the number of links) is computed. Shown here is a topological projection of the largest connected component of the thresholded, binarized matrix depicted in the right panel of (b). This component comprises 40 edges. (d) Data labels are permuted. In this case, the labels “control” and “patient” are randomly shuffled and reassigned to the connectivity matrices depicted in panel (a) and steps (b–d) are repeated. At each iteration, the size of the largest component is stored to generate an empirical null distribution of maximal component sizes, shown here. The red line indicates the cut-off for declaring a component size as statistically significant ( $\alpha = 0.05$ ). The black line shows the observed size of the component illustrated in (c). In this case,  $p = 0.037$ . (e) Projecting the network into anatomical space, we see that functional connectivity differences between patients and controls involve a distributed network of connections (yellow edges), largely centered on frontal and temporal areas. In this plot, node sizes correspond to the number of edges attached to each node in this network. Repeating the analysis using the FDR instead of the NBS found only one significant connection showing a difference between patients and controls ([Zalesky et al., 2010a](#)). The NBS thus offers a considerable gain in power, but cannot reject the null hypothesis at the level of individual edges.

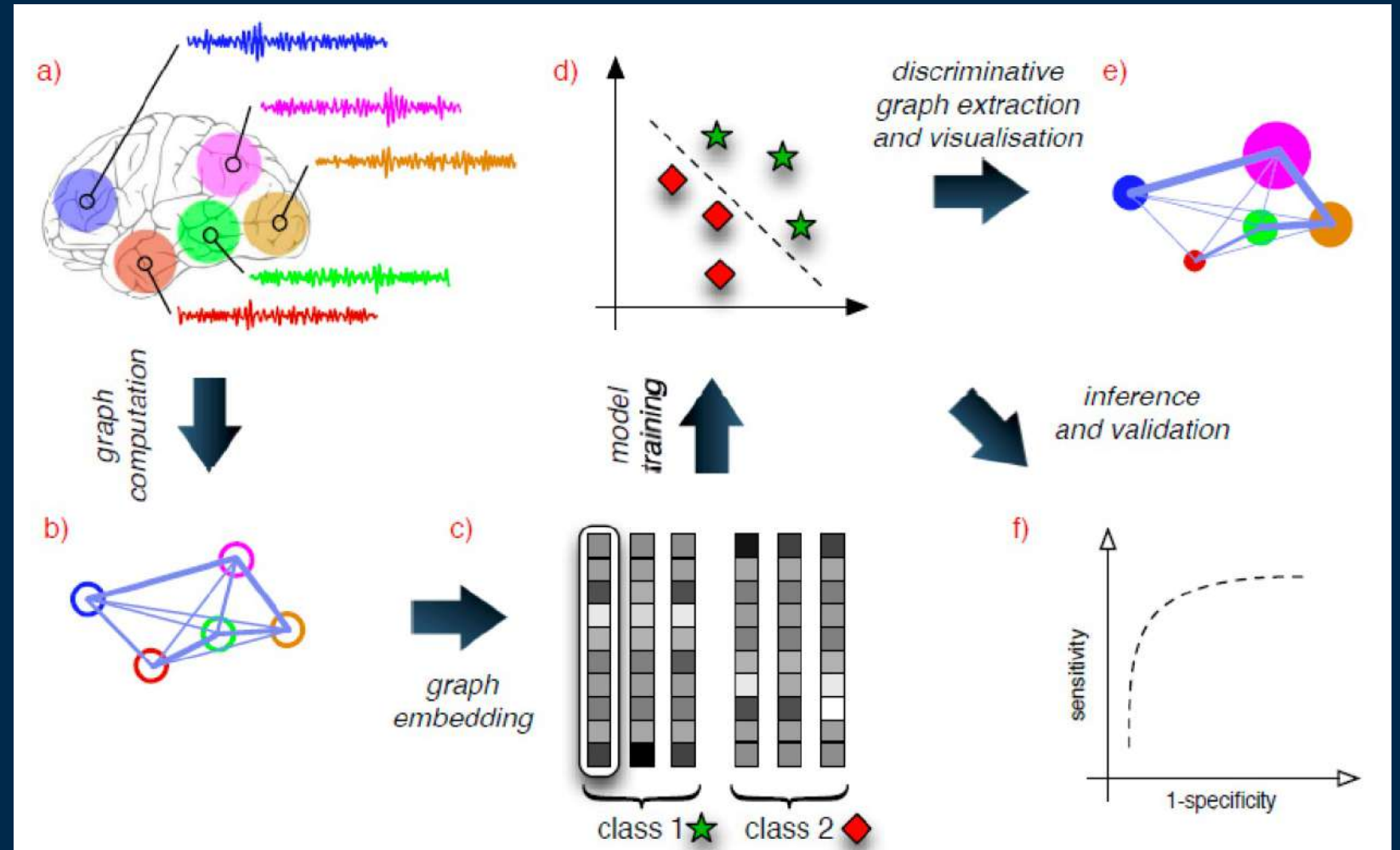


# THÉORIE DES GRAPHES

## INFÉRENCE STATISTIQUE

### ○ Approches multivariées :

- SVM
- Deep learning

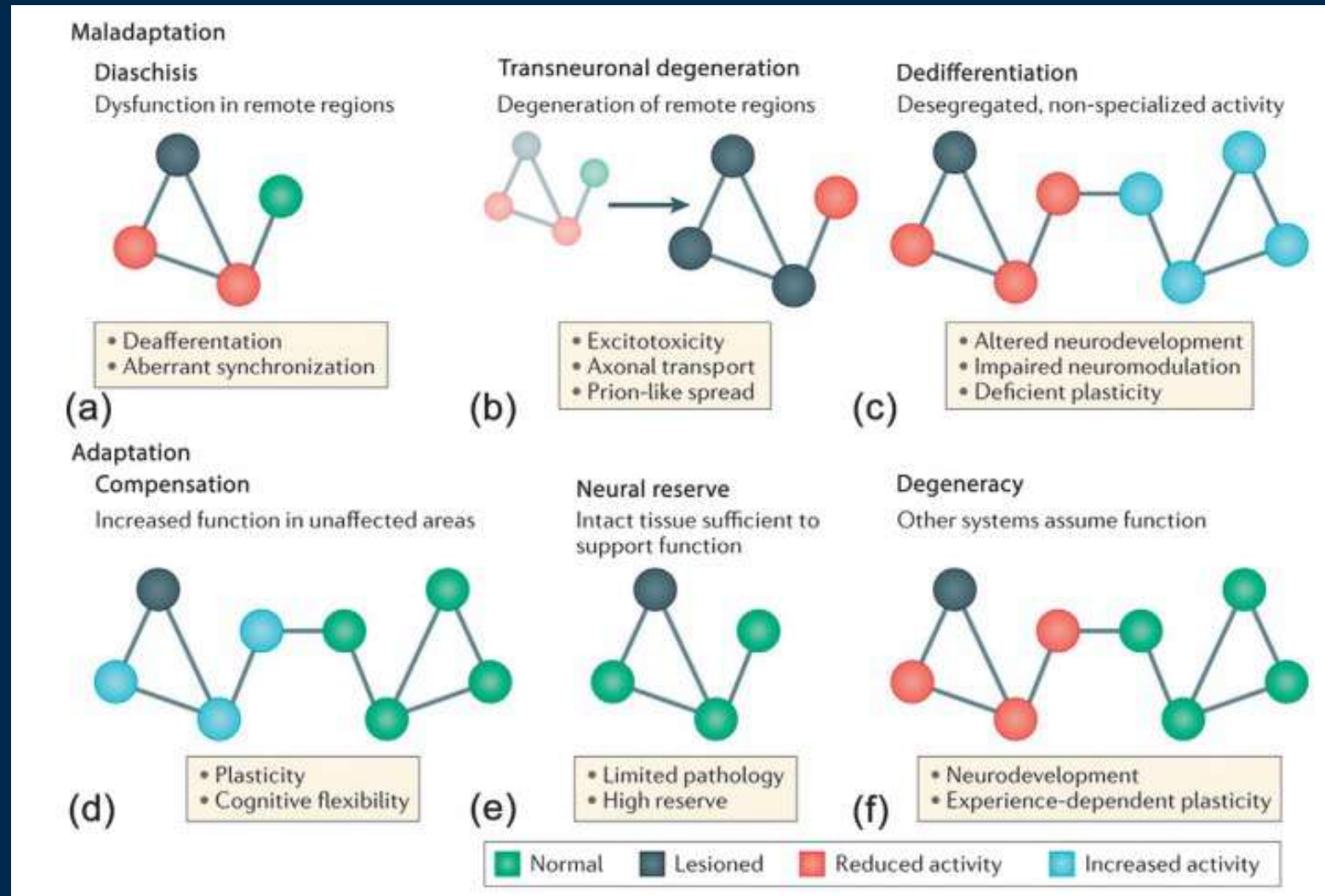






# THÉORIE DES GRAPHES

## INTERPRÉTATION CLINIQUE DES DIFFÉRENCES



# Schizophrenie



Figure 2 displays brain maps showing areas of significant activation. The color scale indicates Z-scores, ranging from 0 (blue) to 6 (red). The maps show the left (ipsilesional) and right (contralesional) hemispheres. The blue areas represent overlap with affected upper limb movements, while the yellow and red areas represent significant activation. The maps are shown in axial, sagittal, and coronal views, with the Z-axis labeled at the top.

90



# THÉORIE DES GRAPHS

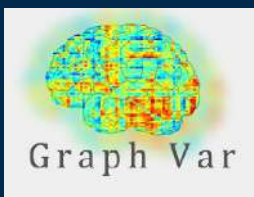
## SOFTWARES



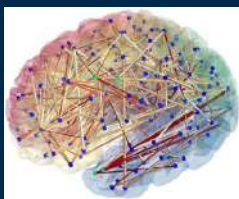
- CONN: functional connectivity toolbox <https://www.nitrc.org/projects/conn>



- NBS: network-based statistic <https://sites.google.com/site/bctnet/comparison/nbs>



- GraphVar: a user-friendly toolbox for comprehensive graph analyses of functional brain connectivity. <https://www.nitrc.org/projects/graphvar/>



- Connectome Viewer <http://www.connectomics.org/viewer/>



## 7 CONCLUSIONS



# CONCLUSION

- Connectomics : en pleine essor pour une meilleur compréhension du fonctionnement du cerveau.
- Meilleur compréhension de pathologies complexes
- De nombreux projets de recherche ont vu le jour : Human connectome project
- Challenges : meilleures séquences d'imagerie et méthodes d'analyse