



**HAL**  
open science

# Modélisation paramétrique de l'hyperémie fonctionnelle en IRMf ASL comme un mélange de sources

Diane Mornas

► **To cite this version:**

Diane Mornas. Modélisation paramétrique de l'hyperémie fonctionnelle en IRMf ASL comme un mélange de sources. Ingénierie biomédicale. École centrale de Nantes, 2021. Français. ⟨NNT : 2021ECDN0027⟩. ⟨tel-03560852⟩

**HAL Id: tel-03560852**

**<https://theses.hal.science/tel-03560852v1>**

Submitted on 7 Feb 2022

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.



HAL Authorization

# THESE DE DOCTORAT DE

L'ÉCOLE CENTRALE DE NANTES

ÉCOLE DOCTORALE N° 601

*Mathématiques et Sciences et Technologies  
de l'Information et de la Communication*

Spécialité : Signal, Image, Vision

Par

**Diane MORNAS**

**Modélisation paramétrique de l'hyperémie fonctionnelle en IRMf ASL  
comme un mélange de sources**

Thèse présentée et soutenue à Nantes, le 1<sup>er</sup> juillet 2021

Unité de recherche : UMR 6004, Laboratoire des Sciences du Numérique de Nantes (LS2N)

## **Rapporteurs avant soutenance :**

Jean DAUZINEAU, Chargé de recherche - HDR, INSERM, Paris

Jean-François GIOVANNELLI, Professeur des universités, Université de Bordeaux

## **Composition du Jury :**

Présidente : Sylvie LORTHOIS, Directrice de recherche, Toulouse INP

Examinatrice : Mélanie PELEGRINI-ISSAC, Ingénieure de recherche-docteur, INSERM, Paris

Dir. de thèse : Jérôme IDIER, Directeur de recherche, École Centrale de Nantes

Co-encadrant : Clément HUNEAU, Maître de conférences, Université de Nantes



## Remerciements

Mes premiers remerciements vont à mes encadrants Clément HUNEAU et Jérôme IDIER pour m'avoir encadrée et fait confiance pendant cette thèse. Je tiens à les remercier pour leur patience, leur disponibilité ainsi que pour leur partage de connaissances indispensables à la conduite de ces travaux de thèse.

Je tiens aussi à remercier toute l'équipe SIMS du laboratoire LS2N pour son dynamisme et l'organisation de nombreux séminaires qui m'ont permis d'élargir le spectre de mes connaissances. Je remercie tout particulièrement Saïd MOUSSAOUI, Sébastien BOURGUIGNON et Eric LE CARPENTIER pour m'avoir fait confiance en me donnant l'opportunité d'enseigner au sein de l'École Centrale de Nantes.

J'aimerais également remercier Mélanie PÉLÉGRINI-ISSAC et Laurent ALBERA, membres de mon comité de suivi de thèse, pour leurs conseils et leurs encouragements donnés à l'occasion de ces réunions.

Je souhaite remercier spécialement mes chères collègues du bureau 311 qui ont su apporter bonne humeur, conseils et soutien moral. Tout d'abord, merci à Elaheh et Jing de m'avoir fait voyager en Iran et en Chine sans avoir eu à quitter le bureau. Puis, merci à Ludivine et Vanessa pour nos échanges de bons plans et discussions pendant nos pauses thé.

J'adresse un grand merci à ma famille et mes amis qui ont été présents de près comme de loin tout au long de ces années de thèse. Enfin, je dédie ces dernières lignes à Arthur, pour le remercier de sa patience, son soutien, son amour et pour tout ce que je n'ai pas la place d'écrire ici...



# Table des matières

<b>Introduction</b>	<b>1</b>
<b>I Etat de l'art</b>	<b>3</b>
<b>1 Définition du couplage neurovasculaire</b>	<b>5</b>
1.1 A l'échelle macroscopique . . . . .	5
1.1.1 Circulation du sang artériel . . . . .	5
1.1.2 Couplage neurovasculaire et hyperémie fonctionnelle . . . . .	6
1.1.3 Dilatation mécanique des vaisseaux sanguins . . . . .	8
1.2 A l'échelle mésoscopique . . . . .	9
1.2.1 Structure de l'arbre vasculaire . . . . .	10
1.2.2 Qui conduit l'hyperémie fonctionnelle? . . . . .	11
1.3 A l'échelle microscopique : cellules impliquées et agents vasomoteurs . . . . .	15
1.4 Dégradations du couplage neurovasculaire . . . . .	17
1.4.1 Maladies neurodégénératives et neurovasculaires . . . . .	17
1.4.1.1 Maladies neurodégénératives . . . . .	18
1.4.1.2 Maladies neurovasculaires . . . . .	19
1.4.2 Maladie CADASIL . . . . .	19
1.4.2.1 Définition . . . . .	19
1.4.2.2 Causes : mutations du gène NOTCH3 . . . . .	20
1.4.2.3 Symptômes cliniques . . . . .	20
1.4.2.4 Détection et diagnostic . . . . .	22
<b>2 Techniques pour imager le couplage neurovasculaire</b>	<b>25</b>
2.1 Imagerie fonctionnelle . . . . .	26
2.2 Imagerie de perfusion . . . . .	27
2.3 Principe de l'imagerie par résonance magnétique (IRM) . . . . .	29
2.4 L'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) . . . . .	33
2.4.1 IRMf BOLD . . . . .	33
2.4.2 IRMf de perfusion par marquage de spins artériels (ASL) . . . . .	35
2.4.3 Pré-traitements en IRMf . . . . .	39
2.5 Traitements actuels des données d'IRMf . . . . .	40
2.5.1 Approche classique : le modèle linéaire général GLM . . . . .	40
2.5.1.1 Principe du modèle linéaire général GLM . . . . .	40
2.5.1.2 Modélisation de la fonction de réponse hémodynamique (FRH) . . . . .	42
2.5.2 Approches bayésiennes . . . . .	43
2.5.2.1 Approche de Détection-Estimation Conjointe . . . . .	44
2.5.2.2 Approche de modélisation causale dynamique (DCM) . . . . .	46
2.5.3 Autres approches . . . . .	48
2.5.4 Conclusion . . . . .	49

<b>3</b>	<b>Modèles du couplage neurovasculaire</b>	<b>51</b>
3.1	Relation entre les variations de volume et de débit sanguin . . . . .	51
3.2	Les premiers modèles : modèles du Ballon et de Windkessel . . . . .	52
3.2.1	Le modèle du Ballon . . . . .	52
3.2.2	Le modèle Windkessel inspiré du modèle du Ballon . . . . .	54
3.3	Modèles microscopiques métaboliques . . . . .	55
3.3.1	Modèles de la micro-circulation et du transport de l'oxygène à l'échelle microscopique . . . . .	55
3.3.2	Modèles physiologiques au niveau cellulaire . . . . .	55
3.4	Modèles physiologiques à l'échelle mésoscopique . . . . .	56
<b>II</b>	<b>Contribution</b>	<b>63</b>
<b>4</b>	<b>Problématique de la thèse</b>	<b>65</b>
<b>5</b>	<b>Modélisation du couplage neurovasculaire : le modèle Fast-Slow</b>	<b>67</b>
5.1	Introduction . . . . .	67
5.2	Hypothèses de la construction du modèle . . . . .	68
5.2.1	Activation transitoire des neurones . . . . .	68
5.2.2	Mélanges de deux sources . . . . .	69
5.2.3	Travail à l'échelle du voxel . . . . .	69
5.3	Présentation du modèle Fast-Slow . . . . .	70
5.3.1	Structure globale du modèle . . . . .	70
5.3.2	Bloc neuronal . . . . .	71
5.3.3	Bloc de volume : deux systèmes vasculaires concurrents . . . . .	72
5.3.3.1	Construction du modèle de volume . . . . .	72
5.3.3.2	Validation du modèle de volume . . . . .	74
5.3.4	Bloc de débit . . . . .	76
5.3.4.1	Construction du modèle de débit . . . . .	76
5.3.4.2	Modèle d'observation pour simuler des données de débit . . . . .	78
5.4	Conclusion . . . . .	80
<b>6</b>	<b>Stratégies d'estimation</b>	<b>81</b>
6.1	Introduction . . . . .	81
6.2	Critère des moindres carrés non linéaire (NLS) . . . . .	83
6.2.1	Estimation conjointe des paramètres $\theta_{\text{NLS}}$ et $\beta_{\text{NLS}}$ . . . . .	83
6.2.2	Estimation des couples de paramètres $\beta_{\text{NLS}}$ avec des paramètres $\theta$ fixés . . . . .	84
6.3	Critère des moindres carrés non linéaire sur le signal moyen (LSA) . . . . .	84
6.3.1	Estimation conjointe des paramètres $\theta_{\text{LSA}}$ et $\beta_{\text{LSA}}$ sur le signal moyen . . . . .	84
6.3.2	Estimation des couples $\beta_v$ en injectant $\hat{\theta}_{\text{LSA}}$ dans le critère NLS . . . . .	85
6.4	Critère des moindres carrés pondérés partiellement linéaire (WLS) . . . . .	85
6.4.1	Principe . . . . .	85
6.4.2	Estimation des paramètres dynamiques $\theta_{\text{WLS}}$ . . . . .	86
6.4.2.1	Expressions du critère à minimiser . . . . .	86
6.4.2.2	Expressions du gradient du critère . . . . .	87

6.4.3	Estimation des couples $\beta_v$ avec les paramètres $\hat{\theta}_{\text{WLS}}$ . . . . .	88
6.5	Cadre général des stratégies d'estimation basées sur l'optimisation . . . . .	88
6.5.1	Initialisations aléatoires . . . . .	89
6.5.2	Optimisation avec un algorithme à régions de confiance . . . . .	89
6.5.3	Meilleure solution et bassin d'attraction des solutions . . . . .	90
6.6	Problème direct : simulation de données réalistes . . . . .	91
6.7	Comparaison des résultats sur données simulées . . . . .	93
6.7.1	Étude empirique : choix de la pondération du critère WLS . . . . .	93
6.7.1.1	Principe . . . . .	94
6.7.1.2	Influence de la pondération du critère sur l'estimation des paramètres dynamiques $\theta_{\text{WLS}}$ . . . . .	94
6.7.1.3	Influence de la pondération du critère sur l'estimation des paramètres voxéliques $\beta_{\text{WLS}}$ . . . . .	96
6.7.2	Étude empirique : comparaison des stratégies d'estimation . . . . .	98
6.7.2.1	Principe . . . . .	98
6.7.2.2	Comparaison des stratégies d'estimations pour l'estimation des paramètres dynamiques $\theta$ . . . . .	99
6.7.2.3	Comparaison des stratégies d'estimation sur l'estimation des couples de paramètres $\beta$ . . . . .	103
6.8	Conclusion . . . . .	107
<b>7</b>	<b>Applications du modèle Fast-Slow sur des données d'IRMf ASL</b> . . . . .	<b>109</b>
7.1	Introduction . . . . .	109
7.2	Données réelles : Protocole expérimental et acquisition . . . . .	110
7.2.1	Sujets humains . . . . .	111
7.2.2	Protocole de stimulation . . . . .	111
7.2.3	Acquisition des données . . . . .	112
7.2.4	Pré-traitements des données . . . . .	112
7.3	Exemples de résultats typiques obtenus par sujet . . . . .	113
7.4	Évaluation de la méthode d'estimation sur des données ASL . . . . .	116
7.4.1	Robustesse d'estimation à l'échelle du groupe de sujets . . . . .	118
7.4.2	Robustesse d'estimation à l'échelle du sujet . . . . .	120
7.5	Analyse à l'échelle du groupe : sujets CADASIL vs. Contrôles . . . . .	128
7.5.1	Séparation de sources : signatures des sources . . . . .	129
7.5.2	Séparation de sources : poids des sources par voxel . . . . .	131
7.5.3	Effet de la fatigue . . . . .	135
7.6	Analyse spatiale à l'échelle du sujet . . . . .	140
7.6.1	Cartographie des paramètres voxéliques : distribution spatiale des sources . . . . .	141
7.6.1.1	Cartes des distributions spatiales des paramètres $\alpha_v$ . . . . .	141
7.6.1.2	Cartes des distributions spatiales des paramètres $\gamma_v$ . . . . .	142
7.6.2	Effet de la fatigue . . . . .	144
7.7	Conclusion . . . . .	148
<b>8</b>	<b>Conclusion et perspectives</b> . . . . .	<b>151</b>
8.1	Synthèse des travaux de thèse . . . . .	151
8.2	Perspectives . . . . .	153

8.2.1	Améliorations du modèle Fast-Slow . . . . .	153
8.2.2	Améliorations des stratégies d'estimation . . . . .	154
8.2.3	Perspectives de travail sur les données réelles d'IRMf . . . . .	155
<b>Liste des publications</b>		<b>157</b>
<b>A Méthodes d'optimisation pour les moindres carrés non linéaires</b>		<b>159</b>
A.1	Généralités . . . . .	159
A.2	Algorithme de Levenberg-Marquardt . . . . .	161
A.3	Algorithme de région de confiance (Trust-region-reflective) . . . . .	161
<b>B Expressions pour l'identification du modèle paramétrique Fast-Slow</b>		<b>165</b>
B.1	Identification paramétrique du système de volume . . . . .	165
B.1.1	Expression du critère à minimiser . . . . .	165
B.1.2	Expression du gradient du critère . . . . .	165
B.1.3	Dérivées partielles des composantes de volume $v_1$ et $v_2$ . . . . .	165
B.2	Expressions pour l'implémentation de la méthode LSA . . . . .	166
B.3	Expressions pour l'implémentation de la méthode WLS . . . . .	168
B.3.1	Expressions pour l'implémentation du critère à minimiser . . . . .	168
B.3.2	Implémentation des gradients du critère à minimiser . . . . .	169
B.3.3	Trouver une solution dans le bassin d'attraction des solutions . . . . .	170
B.3.4	Implémentation de l'estimation des poids voxéliques $\beta_{1_v}$ et $\beta_{2_v}$ par la méthode WLS avec les moindres carrés linéaires . . . . .	171
<b>C Figures complémentaires : choix de <math>a</math> optimal pour la méthode WLS</b>		<b>173</b>
C.1	Estimation des paramètres dynamiques $\theta$ avec la méthode WLS pour $\alpha = 0.7$ . . . . .	173
C.2	Estimation des poids voxéliques $\beta$ avec la méthode WLS pour $\alpha = 0.7$ . . . . .	176
C.3	Estimation avec la méthode WLS pour $\alpha = 0.85$ . . . . .	177
<b>D Figures complémentaires, méthodes LSA vs. WLS</b>		<b>181</b>
D.1	Estimation des paramètres dynamiques $\theta$ avec les méthodes LSA et WLS . . . . .	181
D.2	Estimation des couples de paramètres moyens $\beta$ avec les méthodes LSA, WLS, LSA+NLS, WLS+NLS . . . . .	182
D.3	Estimation des couples de paramètres voxéliques $\beta$ avec les méthodes LSA, WLS, LSA+NLS, WLS+NLS . . . . .	183
<b>E Figures complémentaires, application aux données IRMf ASL</b>		<b>187</b>
E.1	Robustesse d'estimation des paramètres du modèle sur des données d'IRMf ASL . . . . .	187
E.2	Comparaison des données d'IRMf ASL entre les sujets CADASIL et Contrôles . . . . .	190
E.3	Effet de la fatigue chez les patients CADASIL et les sujets Contrôles . . . . .	193
<b>Bibliographie</b>		<b>195</b>

# Liste d'abréviations

<b>ASL</b>	Arterial Spin Labeling
<b>AVC</b>	Accident Vasculaire Cérébral
<b>BHE</b>	Barrière hémato-encéphalique
<b>BOLD</b>	Blood Oxygenation Level Dependent
<b>CBF</b>	Débit sanguin cérébral (Cerebral Blood Flow)
<b>CMRO<sub>2</sub></b>	Cerebral metabolic rate of oxygen
<b>CVR</b>	Résistance cérébrovasculaire
<b>DCE-MRI</b>	Contrast-enhanced perfusion MRI
<b>DCM</b>	Modélisation Causale Dynamique (Dynamical Causal Modeling)
<b>DSC-MRI</b>	Dynamic susceptibility-contrast perfusion MRI
<b>EEG</b>	Électroencéphalographie
<b>EPI</b>	Echo Planar Imaging
<b>FID</b>	Free Induction Decay
<b>FLAIR</b>	Fluid Attenuated Inversion Recovery
<b>fNIRS</b>	Functional near-infrared imaging
<b>FRH</b>	Fonction de réponse hémodynamique
<b>GOM</b>	Granular Osmiophilic Material
<i>i.i.d</i>	identiquement et indépendamment distribué
<b>IRM</b>	Imagerie par résonance magnétique
<b>IRMf</b>	Imagerie par résonance magnétique fonctionnelle
<b>JDE</b>	Détection-Estimation Conjointe (Joint Detection Estimation)
<b>LSA</b>	Least Squares on the Average
<b>MEG</b>	Magnétoencéphalographie
<b>GLM</b>	Modèle Linéaire Général (General Linear Model)
<b>NLS</b>	Nonlinear Least Squares
<b>RF</b>	Radio-fréquence
<b>RMN</b>	Résonance magnétique nucléaire
<b>RMSE</b>	Root Mean Square Error (Racine carrée de l'erreur quadratique moyenne)
<b>RSB</b>	Rapport Signal à Bruit
<b>SLI</b>	Système Linéaire Invariant
<b>SMC</b>	Smooth Muscle Cells
<b>TEMP</b>	Tomographie par émission monophotonique
<b>TEP</b>	Tomographie par émission de positons
<b>VASO</b>	Vascular Space Occupancy
<b>WLS</b>	Weighted Least Squares



# Introduction

Mon sujet de thèse s'inscrit dans une collaboration entre l'équipe Signal, IMage et Son (SIMS) du Laboratoire des Sciences du Numérique de Nantes (LS2N) et le Professeur Hugues Chabriat, chef du service de Neurologie de l'hôpital Lariboisière de Paris, et coordinateur du Centre de référence des maladies vasculaires rares du cerveau et l'œil (CERVCO). Ma thèse s'est déroulée à l'École Centrale de Nantes (ECN) sous la direction de Jérôme Idier, DR CNRS, et l'encadrement de Clément Huneau, MCF à l'Université de Nantes. Notre base de données d'Imagerie par Résonance Magnétique Fonctionnelle (IRMf) provient d'une première étude CADACOUPL qui a eu lieu en 2015. Elles ont été acquises au Centre de NeuroImagerie de Recherche (CENIR), la plateforme d'imagerie de l'Institut du Cerveau et de la Moelle épinière (ICM) située à l'hôpital de la Pitié Salpêtrière à Paris.

## Contexte

Le cerveau humain est continûment irrigué en sang artériel lui fournissant l'oxygène et le glucose nécessaires à son fonctionnement. L'activation transitoire des neurones d'une région cérébrale s'accompagne d'une dilatation des petits vaisseaux qui entraîne systématiquement une augmentation locale du volume et du débit sanguin cérébral. C'est le phénomène d'hyperémie fonctionnelle. Cette réponse en débit est induite par le couplage neurovasculaire (étroite interaction entre les neurones, les cellules gliales et les cellules vasculaires). Le couplage neurovasculaire va induire une vasodilatation des petits vaisseaux sanguins (entre 10 et 100 $\mu\text{m}$  de diamètre) pour irriguer la région activée. Certaines maladies neurovasculaires et neurodégénératives ont pour manifestation clinique une dégradation du couplage neurovasculaire [Iadecola, 2017]. L'apport en sang artériel régional est plus faible avec un couplage neurovasculaire altéré. Cette dégradation peut être constatée dans la partie tardive de la réponse hémodynamique, notamment pour la maladie CADASIL [Huneau et al., 2018]. Chez l'homme, la réponse hémodynamique du couplage neurovasculaire peut être observée avec des techniques d'imagerie fonctionnelle et d'imagerie de perfusion. L'IRMf ASL, Imagerie par Résonance Magnétique Fonctionnelle par la technique d'Arterial Spin Labeling, permet une observation directe de l'hyperémie fonctionnelle. Des informations temporelles et spatiales peuvent être extraites à partir des variations du débit sanguin cérébral. Elles peuvent être exploitées dans le but de détecter des altérations de l'hyperémie fonctionnelle.

Ainsi, l'analyse des données IRMf présente un défi pour mieux comprendre le couplage neurovasculaire et le cerveau humain. Les approches existantes ne sont pas satisfaisantes pour le traitement des données d'IRMf ASL qui sont très bruitées [Huneau et al., 2015]. L'objectif de ma thèse est de proposer un modèle paramétrique du couplage neurovasculaire permettant de modéliser l'hyperémie fonctionnelle comme étant la combinaison de deux sources vasculaires qui sont spatialement et temporellement distinctes. Ce nouvel outil permet d'extraire de l'information à partir des données d'IRMf ASL dans le but de détecter des dynamiques

vasculaires du couplage neurovasculaire altéré. Cet outil est destiné à la communauté neuroscientifique pour étudier le fonctionnement du cerveau.

## Organisation du manuscrit

Ce manuscrit de thèse est composé de sept chapitres. Il est structuré en deux parties. La première partie est consacrée à l'analyse de l'état de l'art autour du couplage neurovasculaire. La seconde partie est composée des chapitres contributifs de ce travail de thèse.

Les premiers chapitres de ce manuscrit présentent l'étendue du contexte de ce travail de thèse. Pour commencer, le Chapitre 1 donne une définition du couplage neurovasculaire à plusieurs échelles spatiales. Il présente que des dégradations du couplage neurovasculaire peuvent survenir dans le cadre des maladies neurodégénératives et neurovasculaires plus précisément dans le cadre de la maladie CADASIL. Ensuite, le Chapitre 2 introduit les techniques de neuroimagerie qui existent pour imager le cerveau et ainsi le couplage neurovasculaire chez l'homme. Nous nous intéresserons plus particulièrement aux techniques d'imagerie fonctionnelle qui permettent d'imager le cerveau en état de fonctionnement ainsi qu'aux traitements actuels qui sont réalisés sur ce type de données. Puis, le Chapitre 3 présentera les modèles existants du couplage neurovasculaire.

Les chapitres contributifs de ce travail de thèse constituent la seconde partie de ce manuscrit. Le Chapitre 4 pose la problématique de la thèse. Le Chapitre 5 présente le modèle Fast-Slow du couplage neurovasculaire que nous avons élaboré à partir de connaissances biologiques sur les dynamiques vasculaires cérébrales. Ensuite, le Chapitre 6 représente la contribution majeure de ce travail de thèse sur la mise en place et l'évaluation de stratégies d'estimation pour réaliser l'identification du modèle paramétrique à partir de données IRMf ASL de débit sanguin relatif. Puis, le Chapitre 7 présente les premiers résultats de l'utilisation du modèle Fast-Slow sur des données d'IRMf ASL acquises chez l'homme.

Finalement, le Chapitre 8 propose une synthèse générale et plusieurs perspectives dans le but de continuer le travail autour de ces travaux de thèse.

Première partie

Etat de l'art



# Définition du couplage neurovasculaire

---

## Sommaire

---

<b>1.1 A l'échelle macroscopique</b> . . . . .	<b>5</b>
1.1.1 Circulation du sang artériel . . . . .	5
1.1.2 Couplage neurovasculaire et hyperémie fonctionnelle . . . . .	6
1.1.3 Dilatation mécanique des vaisseaux sanguins . . . . .	8
<b>1.2 A l'échelle mésoscopique</b> . . . . .	<b>9</b>
1.2.1 Structure de l'arbre vasculaire . . . . .	10
1.2.2 Qui conduit l'hyperémie fonctionnelle? . . . . .	11
<b>1.3 A l'échelle microscopique : cellules impliquées et agents vasomoteurs</b> .	<b>15</b>
<b>1.4 Dégradations du couplage neurovasculaire</b> . . . . .	<b>17</b>
1.4.1 Maladies neurodégénératives et neurovasculaires . . . . .	17
1.4.2 Maladie CADASIL . . . . .	19

---

Dans ce premier chapitre, nous proposons une présentation du phénomène biologique du couplage neurovasculaire à différentes échelles spatiales : d'abord à l'échelle macroscopique puis à une échelle intermédiaire mésoscopique et enfin à une échelle microscopique. Nous allons voir que les mécanismes sous-jacents du couplage neurovasculaire restent encore complexes et mal connus. De plus, nous allons présenter que dans certaines pathologies chez l'homme le couplage neurovasculaire peut s'altérer.

## 1.1 A l'échelle macroscopique

### 1.1.1 Circulation du sang artériel

Le cerveau est un organe intrigant, au centre de nombreuses études. Il agit comme le chef d'orchestre de notre organisme. Le cerveau est le centre du système nerveux central contrôlant principalement les autres organes du corps. Cet organe vital est composé de nombreux neurones (environ 86 milliards) communiquant entre eux pour recevoir et transmettre des informations au reste de l'organisme. Toutefois, il est aussi composé de cellules gliales jouant un rôle protecteur et nourricier pour les neurones. Le cerveau utilise 20% de l'énergie totale du corps humain, alors que son poids ne représente que 2% de celui du corps [Attwell and Laughlin, 2001] [Buxton, 2013].

Il consomme une quantité énergétique importante pour maintenir sa fonction neuronale. Il est cependant incapable de stocker cette énergie. L'énergie est produite localement à partir de glucose et d'oxygène apportés en continu par le flux de sang artériel à travers les petits vaisseaux locaux. De ce fait, le cerveau humain est un organe richement vascularisé. Il reçoit environ 15% du débit cardiaque total ( $> 550 \text{ mL/min}$ ) [Buxton, 2013]. Un approvisionnement insuffisant en sang mènerait à la détérioration ou à la mort des tissus cérébraux.

Le sang artériel circule du cœur au cerveau (voir Figure 1.1a, en rouge). Il afflue dans l'arbre vasculaire par les artères carotides qui se subdivisent en sous-artères : les carotides internes (alimentant le cerveau) et les carotides externes (alimentant le reste de la tête dont le visage). La fusion des carotides internes avec les artères vertébrales forme le polygone de Willis (voir Figure 1.1b) à la base du cerveau. Ce polygone redistribue le sang artériel dans plusieurs artères cérébrales pour alimenter le cerveau. Il irrigue de plus petites artères cérébrales qui se subdivisent en artérioles piales présentes à la surface du cortex cérébral. Ces artérioles piales approvisionnent à leur tour les artérioles piales qui s'enfoncent perpendiculairement dans le parenchyme cérébral. Elles alimentent le réseau des capillaires. Les capillaires (voir Figure 1.1c) assurent la perfusion cérébrale : les échanges entre les tissus vasculaires et corticaux [Gould et al., 2017]. Ils sont composés de la Barrière hémato-encéphalique (BHE). Elle protège le système nerveux central par sa perméabilité sélective en régulant l'apport des nutriments aux tissus cérébraux et empêchant la pénétration de toxines [Abbott et al., 2006]. Les capillaires irriguent à leur tour le système veineux qui permet un retour au cœur du sang désoxygéné.

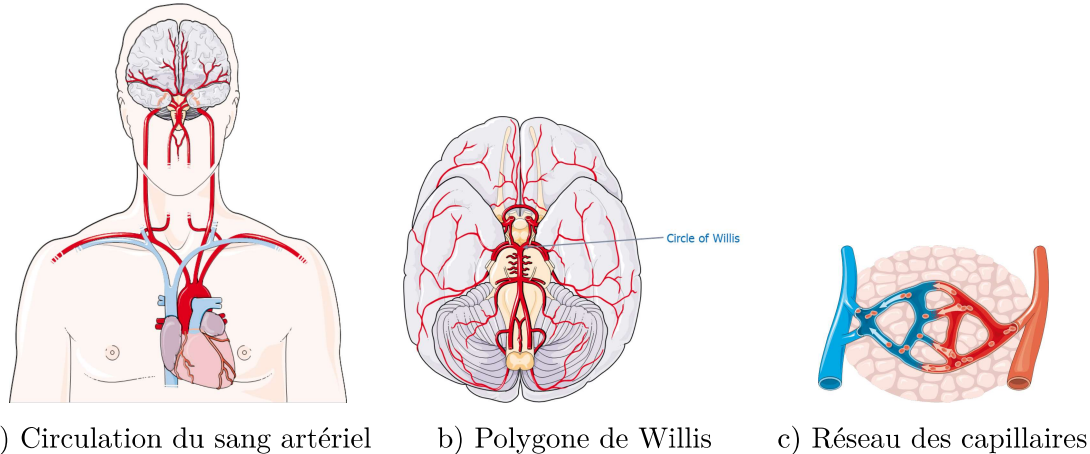


FIGURE 1.1 – Circulation du sang artériel à travers le réseau vasculaire, du cœur au cerveau. Le polygone de Willis est un carrefour de distribution du sang artériel. Il est irrigué jusqu'au lit des capillaires, le lieu de la perfusion cérébrale.

### 1.1.2 Couplage neurovasculaire et hyperémie fonctionnelle

**Définition de l'hyperémie fonctionnelle.** Dans une région cérébrale, l'activation des neurones augmente leur consommation énergétique. Le sang artériel va fournir l'oxygène et le glucose nécessaires pour répondre à ces besoins énergétiques. Le débit sanguin local va augmenter par dilatation des petits vaisseaux (petites artères, artérioles et capillaires de 10

à 100  $\mu\text{m}$  de diamètre). Cette réponse hémodynamique à l'activation des neurones est appelée hyperémie fonctionnelle. Ce phénomène physiologique est induit par le couplage neurovasculaire. Il résulte d'une communication étroite entre les neurones, les petits vaisseaux cérébraux et les cellules gliales (astrocytes) [Attwell et al., 2010]. En réponse à l'activité neuronale, le couplage neurovasculaire conduit à une augmentation exagérée du débit sanguin local par rapport à l'augmentation de la consommation en oxygène [Fox and Raichle, 1986] [Donahue et al., 2009]. Le couplage neurovasculaire peut être imaginé comme un système en boucle ouverte (voir Figure 1.2). Le signal d'entrée est l'activation transitoire des neurones. Le produit de convolution entre le signal d'entrée et une réponse impulsionnelle  $h(t)$  donne la réponse temporelle de l'augmentation du débit sanguin cérébral local.

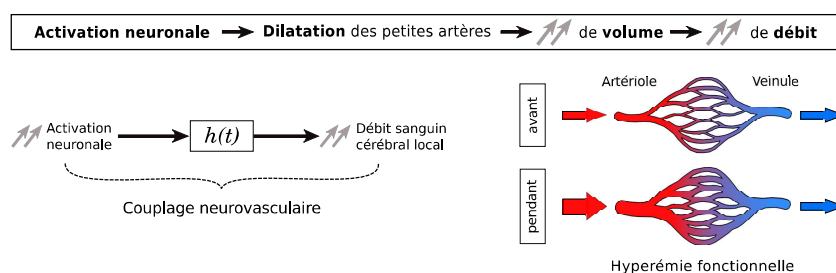


FIGURE 1.2 – Chronologie du phénomène d'hyperémie fonctionnelle

**Métabolisme de l'oxygène et du glucose : source énergétique.** Le système vasculaire fournit l'oxygène et le glucose nécessaires pour répondre aux besoins énergétiques du cerveau. Les réactions chimiques du métabolisme du glucose et de l'oxygène  $\text{O}_2$  vont générer des molécules de dioxyde de carbone  $\text{CO}_2$  et d'Adénosine Triphosphate (ATP). La molécule d'ATP est la principale source d'énergie cellulaire du cerveau. De l'énergie est libérée lorsque la molécule d'ATP est clivée en Adénosine Diphosphate (ADP) et en phosphate.

La majeure partie de l'énergie est consommée par l'activité électrique des neurones. Elle est essentielle pour faire fonctionner les pompes et les canaux ioniques impliqués dans la production de signaux neuronaux. Par exemple, chaque pompe va utiliser une ou plusieurs molécules d'ATP pour faire sortir un ion. De l'énergie est dépensée pour générer des potentiels d'action : signaux électriques parcourant les axones des neurones dans une direction modifiant la polarisation membranaire. L'ouverture des canaux et pompes ioniques d'ions sodium  $\text{Na}^+$  et potassium  $\text{K}^+$  vont dépolariser puis hyperpolariser la membrane au passage de ce potentiel d'action. Cependant, elle est plus largement consommée pendant l'activité synaptique. La synapse libère des neurotransmetteurs<sup>1</sup> par actionnement des pompes et canaux ioniques pour déclencher des neuro-transmissions entre neurones. Enfin, de l'énergie est aussi nécessaire pour stabiliser le potentiel de la membrane des neurones après la signalisation neuronale [Attwell and Laughlin, 2001] [Attwell and Iadecola, 2002] [Buxton, 2013].

**Régulation du débit sanguin cérébral.** Le cerveau est doté de mécanismes de maintien du métabolisme énergétique qui mettent en jeu des systèmes d'adaptation vasculaire. Le débit sanguin est régulé avec précision par les neurones et les astrocytes pour répondre

1. molécule chimique assurant la transmission de messages d'un neurone à un autre

aux besoins énergétiques des neurones [Anderson and Nedergaard, 2003] [Blanco et al., 2008] [Attwell et al., 2010].

Historiquement [Roy and Sherrington, 1890] ont fait l'hypothèse que le flux sanguin, contrôlé par vasodilatation, serait régulé par le rapport entre la demande énergétique de l'activité neuronale et leur approvisionnement local en énergie. À partir de ces hypothèses, un premier modèle de régulation du débit sanguin par **rétroaction négative** ("negative feedback", voir Figure 1.3a) a été proposé. Il utilise un mécanisme de retour d'informations. La baisse d'énergie entraîne une augmentation locale du débit sanguin pour maintenir l'activité neuronale. L'hémodynamique est conduite par l'état métabolique des tissus.

Depuis, il a été validé que la réponse en débit sanguin est déclenchée par l'augmentation de l'activité neuronale elle-même et non entraînée par l'épuisement énergétique. L'activité neuronale est compensée par une augmentation rapide et locale de l'apport sanguin (hyperémie fonctionnelle). Un nouveau modèle a été proposé : le modèle par **action anticipée** ("feed-forward", voir Figure 1.3b). Il est basé sur des réactions en cascades déclenchées par les molécules impliquées dans l'activité synaptique. C'est un modèle direct de la régulation du débit sanguin cérébral [Attwell and Iadecola, 2002] [Cauli, 2004]. Le système nerveux va "anticiper" la demande, les neurones vont agir par le biais d'agents vasomoteurs sur les vaisseaux. Toutefois, ces mécanismes complexes sous-jacents de la régulation du débit sanguin cérébral restent encore mal connus.

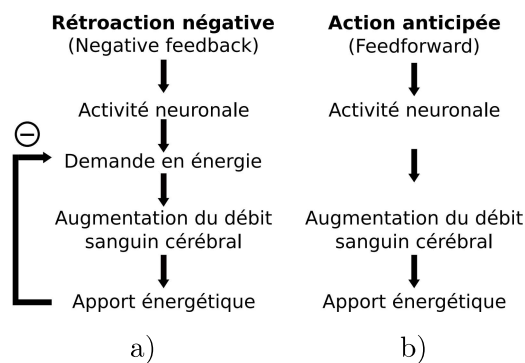


FIGURE 1.3 – Deux modèles de régulation du débit sanguin cérébral en réponse à l'activité transitoire des neurones. a) Modèle de rétroaction négative : le manque d'énergie induirait une augmentation du débit sanguin cérébral. b) Modèle d'action anticipée, l'augmentation du débit sanguin cérébrale serait directement conduite par l'activité synaptique [Attwell et al., 2010].

### 1.1.3 Dilatation mécanique des vaisseaux sanguins

En réponse à l'activation transitoire des neurones, la variation des diamètres des petits vaisseaux cérébraux permet une régulation de l'hyperémie fonctionnelle. La dilatation d'un vaisseau entraîne l'augmentation du débit et du volume de sang à l'intérieur de ce dernier. La dilatation mécanique d'un vaisseau est influencée par la relation existante entre sa résistance vasculaire, sa pression vasculaire, et son débit. Le phénomène inverse est la vasoconstriction (voir Figure 1.4). Le sang circulant dans un vaisseau est soumis à la résistance vasculaire (résistance

surmontée en chemin). Elle est inversement proportionnelle à son rayon  $R^4$ . La Résistance cérébrovasculaire (CVR) est hétérogène dans le réseau vasculaire. Le compartiment artériolaire est considéré comme le siège du contrôle de la résistance vasculaire par sa composition abondante en cellules musculaires lisses. Elles vont jouer sur leurs résistances vasculaires. La résistance vasculaire la plus forte est celle du réseau des capillaires [Gould et al., 2017]. Ceci va créer une forte différence de pression entre les artérioles et les capillaires. La résistance diminue fortement dans les veines [Faraci and Heistad, 1990]. La pression vasculaire, quant à elle, diminue progressivement le long de l'arbre vasculaire jusqu'à devenir presque nulle dans les veines.

Lorsque l'on fait l'approximation d'un écoulement laminaire suivant une direction dans un tube droit sans aspérités. On peut utiliser la loi de Hagen-Poiseuille pour exprimer la relation entre résistance, pression, et débit :

$$\Delta P = \frac{8\mu L}{\pi R^4} \times f \quad (1.1)$$

Par analogie électrique avec la loi d'Ohm :

$$U = Z \times I, \quad (1.2)$$

on peut associer :

- la variation de pression vasculaire  $\Delta P$  à une différence de potentiel  $U$ ,
- le débit sanguin  $f$  à un courant électrique  $I$ ,
- la résistance d'écoulement vasculaire à une impédance  $Z$  exprimée en fonction de la viscosité du fluide  $\mu$  (considérée constante), la longueur du vaisseau  $L$  (considérée constante) et le rayon  $R^4$  du vaisseau (variable).

Autrement dit, avec une perception hydraulique, le débit sanguin  $f$  dépend de la différence de pression sanguine et de la résistance de ce segment :

$$f = \frac{\Delta P \pi R^4}{8\mu L} = \frac{\Delta P (L\pi R^2)^2}{8\mu L^3} = \frac{\Delta P (\text{volume})^2}{8\mu L^3} = \frac{\Delta P}{\text{CVR}}. \quad (1.3)$$

Par conséquent, l'augmentation locale du débit sanguin peut être provoquée par l'extension du rayon du vaisseau à pression constante, par des changements de résistances vasculaires et/ou alors par une augmentation de la différence de pression.

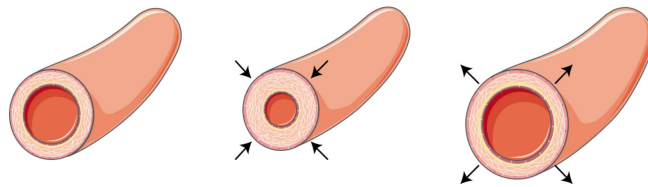


FIGURE 1.4 – Dilatation et contraction d'une petite artère.

## 1.2 A l'échelle mésoscopique

L'exploration expérimentale du couplage neurovasculaire est réalisée chez l'homme avec une différence d'échelle entre la résolution spatiale de la mesure (de quelques mm à cm) et celle

du phénomène physiologique observé (ordre du  $\mu\text{m}$ ) [Tian et al., 2010] [Huneau et al., 2018]. C'est pourquoi, les mécanismes sous-jacents du couplage neurovasculaire sont largement étudiés chez le petit animal avec des techniques d'imagerie ultra-rapides (ordre  $\mu\text{s}$ ) avec une haute résolution spatiale (ordre  $\mu\text{m}$ ) comme la microscopie par excitation de deux photons (two-photon imaging) ou échographie haute résolution (laser doppler, speckle). Ces techniques hautes résolutions sont très invasives et peuvent nécessiter des chirurgies (craniectomie) [Tian et al., 2010] [Chen et al., 2014] [Longden et al., 2017]. Elles permettent la localisation à l'échelle mésoscopique et microscopique du foyer d'activation des neurones et des réponses hémodynamiques et métaboliques qu'il entraîne.

### 1.2.1 Structure de l'arbre vasculaire

Les artères piales, artérioles pénétrantes et parenchymales, et les capillaires participent à l'hyperémie fonctionnelle à différentes échelles spatiales. La Figure 1.5 montre leurs différences structurelles influençant le comportement et l'amplitude de la réponse du couplage neurovasculaire. Ces petits vaisseaux cérébraux sont composés de plusieurs éléments notamment de l'endothélium. Il est la couche la plus interne et la plus étanche des vaisseaux, il est en contact direct avec le sang. Les cellules endothéliales sont scellées entre elles par des jonctions serrées. L'ensemble forme la BHE. Elle protège le système nerveux central par sa perméabilité sélective.

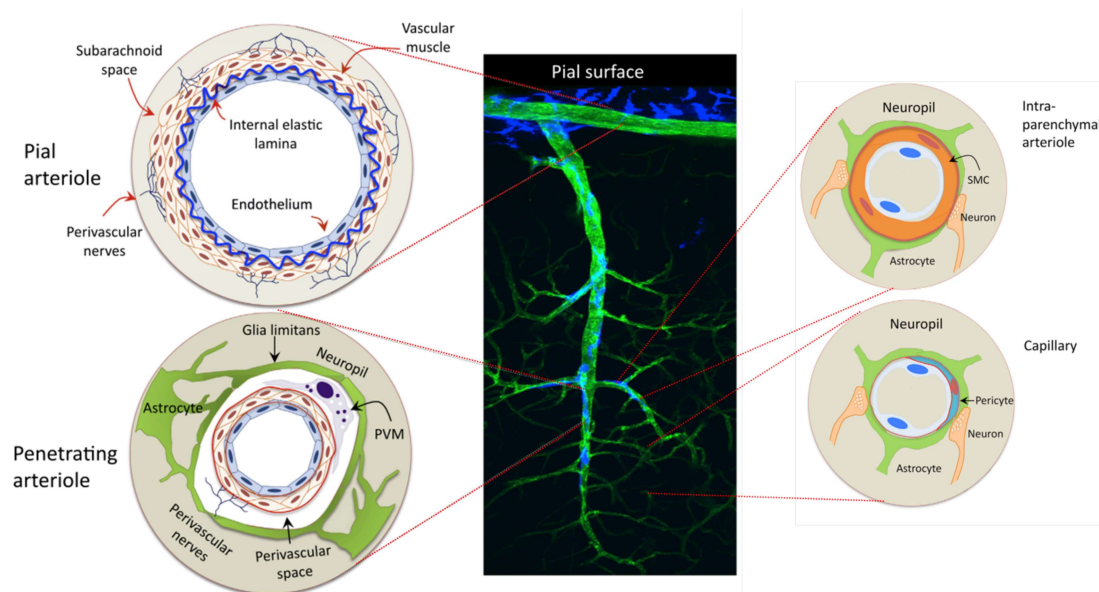


FIGURE 1.5 – Structure et architecture de l'arbre vasculaire, les petits vaisseaux cérébraux pénétrants dans le parenchyme cérébral, cette figure a été construite à partir des figures extraites de [Iadecola, 2017].

Les **artères piales** en surface du cerveau sont entourées par une couche épaisse de plusieurs couches de cellules musculaires lisses (Smooth Muscle Cells (SMC)). La relaxation et la contraction de ces cellules sont directement responsables des changements de diamètre des artères piales. De faibles vasodilatations peuvent mener à de larges changements de débit sanguin cérébral. Ces artères sont innervées par de nombreux nerfs péri-vasculaires et ne sont

pas en contact direct avec le parenchyme cérébral.

Les **artérioles pénétrantes** sont plus petites que les artères piales. Ces vaisseaux sont appelés artérioles dès qu'ils pénètrent dans les tissus cérébraux perpendiculairement à la surface du cerveau. Les artérioles sont constituées d'une fine couche de cellules musculaires lisses. Elles sont encerclées par l'espace péri-vasculaire contenant d'autres types de cellules (par exemple des macrophages) et innervées par des nerfs péri-vasculaires. Elles sont aussi entourées par les pieds (end-feet) des astrocytes. Ensemble, ils jouent un rôle important sur la relaxation et contraction de leurs cellules musculaires lisses [Attwell and Laughlin, 2001] [Hamel, 2006] [Blanco et al., 2008] [Iadecola, 2017].

Les **artérioles intra-parenchymales** sont les artérioles qui pénètrent plus profondément dans le parenchyme cérébral. À ce niveau, l'espace et les nerfs péri-vasculaires disparaissent. Les cellules musculaires lisses et les pieds des astrocytes sont en contact. Les neurones et les astrocytes vont influencer la relaxation et la contraction des cellules musculaires lisses. [Iadecola, 2017].

Les **capillaires** ont un diamètre avoisinant celui des cheveux ( $\leq 10 \mu\text{m}$ ). La couche de cellules musculaires lisses est remplacée par une couche incomplète de cellules contractiles : les péricytes. Les péricytes se trouvent à l'interface entre le parenchyme cérébral et les capillaires. Leur concentration varie en fonction de la profondeur des capillaires qu'ils cernent. Ils agissent sur la variation du diamètre des capillaires [Peppiatt et al., 2006] [Hamilton et al., 2010] [Hall et al., 2014] [Mishra et al., 2016]. Ils jouent aussi un rôle important dans la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique. Tout comme pour les artérioles pénétrantes, ils sont en contact avec les pieds des astrocytes [Iadecola, 2017]. Les capillaires sont inter-connectés (voir Figure 1.1, c). Le réseau des capillaires forme le lieu de la perfusion cérébrale : échanges de nutriments (oxygène et glucose) contenus dans le sang artériel entre le compartiment vasculaire et extra-vasculaire (les tissus cérébraux voisins).

### 1.2.2 Qui conduit l'hyperémie fonctionnelle ?

**Relaxation de cellules contractiles.** L'hyperémie fonctionnelle arrive rapidement après l'activation des neurones suite à une stimulation [O'Herron et al., 2016] [Tran et al., 2018]. Le flux sanguin augmente par vasodilatation des artérioles et des capillaires autour du foyer de l'activation neuronale (de quelques  $\mu\text{m}$  à mm) [Chen et al., 2014] [Hillman, 2014] [O'Herron et al., 2016] [Iadecola, 2017]. Les vaisseaux sanguins réagissent à des agents biochimiques qui ont un rôle vasoactif. Ils entraînent une vasodilatation ou une vasoconstriction dont l'ampleur dépend de leur concentration. Ces agents sont produits et libérés localement pendant les échanges entre les astrocytes, les cellules vasculaires et les neurones [Anderson and Nedergaard, 2003] [Attwell et al., 2010] [Iadecola, 2017]. La tension des cellules musculaires lisses et des péricytes est liée notamment à leur concentration intracellulaire en ions calcium  $[\text{Ca}^{2+}]_i$ . Une diminution de  $[\text{Ca}^{2+}]_i$  va provoquer leur relaxation forçant la dilatation des vaisseaux qu'ils entourent et s'accompagnant d'une hyperémie fonctionnelle locale [Rungta et al., 2018].

**Capillaires et péricytes.** Les capillaires sont les vaisseaux les plus profonds dans le parenchyme cérébral, et les plus proches des foyers d'activation des neurones. Leurs péricytes peuvent activement se relaxer et se contracter pour contrôler le débit sanguin en réponse à un changement localisé de l'activation neuronale [Hamilton et al., 2010] [Hall et al., 2014] [Mishra et al., 2016] [Kisler et al., 2017b] [Kisler et al., 2017a] [Cai et al., 2018].

Toutefois, l'implication des péricytes dans la régulation du débit sanguin artériel est controversée (leur rôle actif/passif, leur localisation, leur rôle déclencheur de dilatation...) [Fernandez-Klett et al., 2010] [Hill et al., 2015]. Leur responsabilité dans la dilatation des capillaires est sûrement remise en cause en raison de la pluralité de types de péricytes branchés au niveau des capillaires. Il y a les péricytes qui enveloppent les capillaires à la jonction des artérioles contribuant activement à leur vasodilatation. Ces capillaires seraient responsables de 84% de l'augmentation du débit sanguin [Hall et al., 2014]. Leur dilatation serait déclenchée avant celle des artérioles voisines *in vitro* [Peppiatt et al., 2006] et *in vivo* [Hall et al., 2014] [Mishra et al., 2016] [Kisler et al., 2017b].

Il y aussi les péricytes à brins fins (thin-trand) qui sont connectés à la partie centrale des capillaires. Ces capillaires sont situés au lieu d'amorce de l'hyperémie fonctionnelle, au plus près de l'activité synaptique. Leur participation active est contestée dans la vasodilatation [Fernandez-Klett et al., 2010] [Hill et al., 2015]. Néanmoins, il a été observé que ces péricytes réagissent rapidement à l'activité synaptique. Leur concentration en ions calcium  $[Ca^{2+}]_i$  diminue après son déclenchement et la vitesse de déplacement des globules rouges augmente. Mais cette diminution en  $[Ca^{2+}]_i$  ne provoque pas leur vasodilatation. Leur dilatation est retardée par rapport à celle des artérioles et capillaires en amont de la région activée [Rungta et al., 2018]. Les rayons des vaisseaux amont augmentent, leurs résistances et pressions diminuent. Comme leur résistance vasculaire est forte [Gould et al., 2017], ce serait l'augmentation de la différence de pression entre ces capillaires et ceux en amont accompagnée d'une hausse de la vitesse des globules rouges qui conduirait à une hausse du débit dans ces capillaires avec une vasodilatation faible et passive. Ces capillaires, au plus près du foyer d'activation, ne déclenchent pas directement l'hyperémie fonctionnelle, mais ils y participent.

**Rétropropagation rapide de l'hyperpolarisation des cellules endothéliales.** L'augmentation du flux sanguin serait due à un site plus en amont. L'activité synaptique déclencherait un signal local vasodilatateur qui se rétropropagerait le long de l'arbre vasculaire aboutissant à la dilatation des artères piales, artérioles pénétrantes et parenchymales en amont [Domeier and Segal, 2007] [Chen et al., 2014] [Longden et al., 2017]. La rétropropagation de ce signal vasodilatateur de nature électrique, à travers les cellules endothéliales, est très rapide  $\sim 2\mu\text{m/s}$  [Tallini et al., 2007][Longden et al., 2017] après ouverture des canaux ioniques de l'activité synaptique. Les cellules endothéliales sont présentes dans tout l'arbre vasculaire et sont scellées entre elles par des jonctions serrées. L'ensemble forme l'endothélium : la couche la plus interne des vaisseaux de l'arbre vasculaire en contact direct avec le sang. L'endothélium est hyperpolarisé au passage d'ions à travers ces jonctions serrées. Elles permettent une conduction rapide du signal ionique sur une longue distance (quelques mm). Le transfert d'ions à travers l'endothélium va déclencher la libération de facteurs vasodilatateurs dans les cellules

musculaires lisses des vaisseaux en amont [Longden et al., 2017]. Cette rétropropagation de l'hyperpolarisation entraîne la dilatation synchronisée des artérioles et capillaires amont après 600-800 ms [Tian et al., 2010] [Rungta et al., 2018], provoquée notamment par une diminution  $[Ca^{2+}]_i$  très rapide (après  $\sim 300$ ms) [Longden et al., 2017] [Rungta et al., 2018] succédant au déclenchement de l'activité synaptique. Les petits vaisseaux du réseau artériel en amont deviennent ainsi le siège d'amorce de l'hyperémie fonctionnelle. La rétropropagation rapide des signaux vasodilatateurs serait responsable de la phase précoce et du pic initial de la réponse hémodynamique à la stimulation [Chen et al., 2014].

Les petites artères et artérioles en amont vont se dilater rapidement par relaxation de leur manteau de cellules musculaires lisses. Elles irriguent un volume de sang artériel important dans une zone plus étendue que la région neuronale activée. Elles entraînent une augmentation du débit des artères piales encore plus amont et des capillaires profonds d'autres branches pénétrantes [Chen et al., 2014]. Ceci diminue la sélectivité des réponses vasculaires pour une localisation précise de l'activité neuronale [Chaigneau et al., 2007] [O'Herron et al., 2016].

**Diffusion lente d'une vague ionique.** Afin de mieux comprendre le rôle de l'endothélium dans l'hyperémie fonctionnelle, plusieurs études récentes ont été menées chez le rongeur [Tallini et al., 2007] [Domeier and Segal, 2007] [Chen et al., 2014] [Longden et al., 2017] [Cai et al., 2018]. L'hyperpolarisation rétropropagée a été localement interrompue pour suspendre la signalisation rapide de dilatation rétrograde des artérioles et artères en amont. Cette interruption sélective des cellules endothéliales a fortement atténué la réponse hémodynamique en particulier son pic initial (voir Figures 1.6 et 1.7).

Cependant, elle a révélé l'existence d'un autre mécanisme de vasodilatation. Il existerait une vasodilatation plus lente de faible portée  $\sim 500\mu\text{m}$  depuis les capillaires autour du foyer de l'activité synaptique. Les signaux vasodilatateurs se propageraient sous forme d'une onde calcique  $Ca^{2+}$  par conduction ionique autour du foyer d'activation [Tallini et al., 2007] [Domeier and Segal, 2007] [Longden et al., 2017] [Cai et al., 2018]. Ils se diffuseraient par une conduction ionique lente via les cellules endothéliales locales. Ce mécanisme plus lent serait responsable de la dilatation des vaisseaux plus profonds au plus près de l'activité des neurones localisés en aval de l'interruption. Il a été montré que ce mécanisme "lent" génère une vasodilatation secondaire atteignant lentement les artérioles déjà pré-dilatées par le mécanisme de vasodilatation "rapide". Cette vague d'ions pourrait expliquer le maintien de la réponse hémodynamique (voir Figure 1.6) après son pic initial.

Les mécanismes endothéliaux lents et rapides constituent deux sources de vasodilatation à l'échelle mésoscopique responsables de l'hyperémie fonctionnelle des artères piales, artérioles (pénétrantes et parenchymales) et des capillaires.

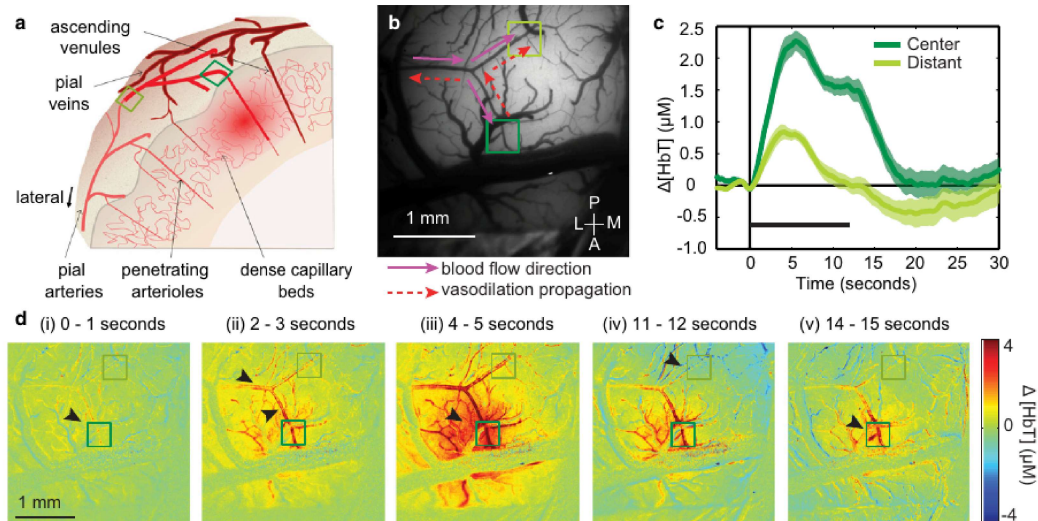


FIGURE 1.6 – Évolution spatio-temporelle de la composante "rapide" de la vasodilatation des petites artères en amont, en réponse à la stimulation somatosensorielle pendant 12 secondes chez le rat *in vivo*. a) Section de l'arbre vasculaire avec le foyer de l'activation synaptique (tâche rouge diffuse). b) Déplacements du débit sanguin artériel et de la dilatation rétrograde des artérioles pénétrantes et artères piales irriguant la région active. c) Variations du volume de sang au centre de l'activation et dans une artériole distante. d) Imagerie optique multispectrale rapide de la chronologie de l'hyperémie fonctionnelle locale normale. Figures extraites de [Chen et al., 2014].

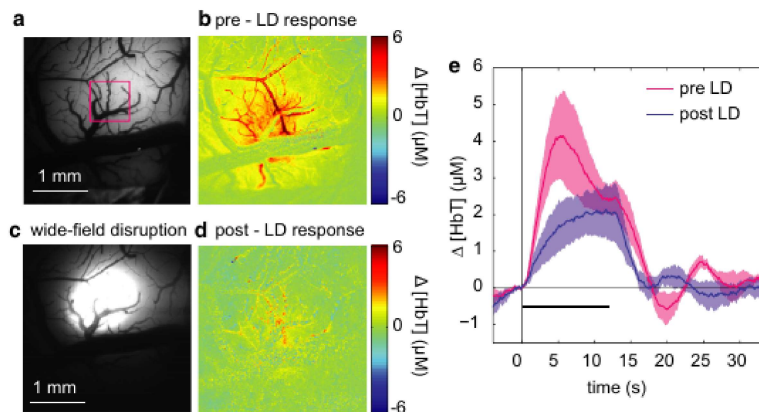


FIGURE 1.7 – Évolution spatio-temporelle de la composante "lente" de la vasodilatation autour du foyer d'activation en réponse à la stimulation somatosensorielle pendant 12 secondes chez le rat *in vivo*. Un faisceau lumineux induit une perturbation très localisée des membranes des cellules endothéliales du vaisseau, interrompant sa capacité à conduire les signaux vasodilatateurs tout en laissant le reste du vaisseau intact et fonctionnel. a,b) Réponse hémodynamique normale, maximum à 4-6 secondes après le début du stimulus. c,d) Réponse hémodynamique après interruption de la dilatation rétrograde. e) Variations du volume de sang avant/après la perturbation, en violet l'hyperémie fonctionnelle locale des capillaires. Figures extraites de [Chen et al., 2014].

### 1.3 A l'échelle microscopique : cellules impliquées et agents vasomoteurs

La réponse du couplage neurovasculaire est dirigée par des médiateurs dérivés des neurones, des astrocytes, des cellules endothéliales. Ils vont agir sur les cellules contractiles des vaisseaux. Ces cellules vont se relaxer ou se contracter pour produire une vasodilatation ou vasoconstriction influençant le débit sanguin local (voir Figure 1.8). Ces agents vont modifier le tonus vasculaire pour ajuster la perfusion locale aux changements spatiaux et temporels de l'activité cérébrale. L'augmentation de  $\text{CO}_2$  dans le compartiment veineux n'est pas le principal moteur de l'hyperémie fonctionnelle. L'hyperémie fonctionnelle est modérée par une variété d'agents vasoactifs et métaboliques [Girouard and Iadecola, 2006]. Le dénominateur commun à la production et libération de ces médiateurs est le changement de la concentration intracellulaire en ions calcium  $[\text{Ca}^{2+}]_i$ .

**Les neurones.** La proximité des neurones avec les petites artères, les capillaires et les péricytes suggère qu'ils pourraient moduler le flux sanguin. Notamment, ils innervent directement les cellules musculaires lisses participant au contrôle du flux sanguin [Hamel, 2006]. Les neurones peuvent libérer des neurotransmetteurs spécifiques, des neuro-petitdes (NYP) et des neuro-modulateurs responsables de la dilatation/contraction des vaisseaux voisins [Cauli, 2004]. Les terminaux neuronaux contiennent des molécules vasoactives comme de la dopamine, du GABA, du peptide intestinal (VIP) et de l'oxyde nitrique (NO).

Pendant les potentiels d'action, les neurones libèrent des ions potassium  $\text{K}^+$  par les pompes et canaux ioniques. Ces ions induisent une vasodilatation. Ils jouent aussi un rôle important dans la rétropropagation rapide de l'hyperpolarisation via les cellules endothéliales et dans la libération d'agents vasoactifs [Attwell and Iadecola, 2002] [Longden et al., 2017].

Pendant l'activité synaptique, du glutamate est localement libéré. Il active des récepteurs neuronaux, entraînant une augmentation de la concentration intracellulaire de calcium  $\text{Ca}^{2+}$  dans les neurones. Cette augmentation de  $[\text{Ca}^{2+}]_i$  va activer la synthèse d'oxyde nitrique (NOS) et de l'enzyme COX-2 pour produire et libérer des molécules vasodilatatrices comme le NO et les prostanoïdes (incluant la prostaglandine) [Roy and Sherrington, 1890] [Iadecola, 1993]. La NOS est la voie la plus importante de dilatation. Son blocage réduit la réponse neurovasculaire de 64% [Hosford and Gourine, 2019] faisant de lui un puissant médiateur de la dilatation [Roy and Sherrington, 1890] [Attwell et al., 2010]. Ce gaz se diffuse facilement à travers les membranes cellulaires. Notamment, il maintient le tonus vasculaire avec sa production continue même à l'état de base.

L'adénosine, issue du clivage de l'ATP pendant le métabolisme énergétique, a un fort effet vasodilatateur sur les péricytes et les cellules musculaires lisses [Iadecola, 1993] [Iadecola, 2017].

**Les cellules endothéliales.** Les cellules endothéliales sont présentes à différents niveaux de l'arbre vasculaire. Les cellules endothéliales des capillaires, proches des neurones activés, reçoivent les signaux de neurotransmetteurs. L'endothélium peut avoir un effet sur la vasodilatation des petites artères en amont par des effets dérivés de

l'hyperpolarisation rétrograde, et par la libération des molécules vasoactives comme du NO et des prostanoides. Il peut aussi libérer des facteurs vasoconstricteurs comme l'endothéline-1 (ET-1) [Andresen et al., 2006].

**Les astrocytes.** Les astrocytes sont des cellules gliales en forme d'étoile. Ils nourrissent et protègent le système nerveux central [Anderson and Nedergaard, 2003] [Blanco et al., 2008]. Les astrocytes agissent comme un pont entre les synapses neuronales et les parois des vaisseaux [Zonta et al., 2003] [Filosa et al., 2016]. Ils détectent et modulent l'activité synaptique pour influencer le flux sanguin local en conséquence.

Les astrocytes ont un rôle important dans la régulation du débit sanguin vu qu'ils sont impliqués à la fois dans la vasodilatation et dans la vasoconstriction [Metea, 2006] [Filosa and Blanco, 2007]. Les astrocytes peuvent synthétiser et libérer un assortiment de substances vasoactives agissant sur les cellules musculaires lisses et les péricytes pour provoquer une dilatation des vaisseaux et augmenter le flux sanguin [Attwell et al., 2010] [Hall et al., 2014] [Kim et al., 2015] [Mishra et al., 2016].

Lors de l'activité synaptique, le neurotransmetteur glutamate est libéré activant ses récepteurs. L'activation métabolique des récepteurs de glutamate produit une augmentation de  $[Ca^{2+}]_i$  dans les astrocytes, conduisant notamment à une activation des canaux ioniques potassium  $K^+$  dans les extrémités astrocytaires. Cette augmentation de  $[Ca^{2+}]_i$  stimule la production d'acide arachidonique (AA) qui a un rôle vasoconstricteur [Filosa and Blanco, 2007]. L'AA peut se décomposer en plusieurs molécules ayant des propriétés vasoactives comme la prostaglandine (PG, vasodilatateur), l'acide époxyeicosatriénoïque (EET, vasoconstricteur), l'acide 20-hydroxyeicosatétraénoïque (20-HETE, vasoconstricteur) qui se diffusent dans les cellules musculaires lisses des artérioles et produisent leur vasodilatation [Zonta et al., 2003]. D'autres agents vasoactifs dérivés des astrocytes vont relaxer les cellules musculaires lisses comme l'oxyde nitrique (NO), l'adénosine [Attwell et al., 2010], ou encore la libération de potassium  $K^+$  [Filosa et al., 2016].

Les astrocytes sont chimiquement excités par la propagation d'une vague d'ions calcium vers les astrocytes voisins [Filosa et al., 2016]. L'augmentation de leur concentration intracellulaire  $[Ca^{2+}]_i$  précède le début de la dilatation dans les artérioles. Ces réponses lentes de  $[Ca^{2+}]_i$  manifestent une implication des astrocytes dans les phases plus tardives de l'hyperémie fonctionnelle [Zonta et al., 2003] [Tran et al., 2018] [Rungta et al., 2018].

**Les péricytes.** Leur nature contractile est régulée par le NO et la prostaglandine [Kisler et al., 2017b]. Ils se relaxent avec un pH extracellulaire devenu plus acide pendant le métabolisme énergétique [Chen and Anderson, 1997].

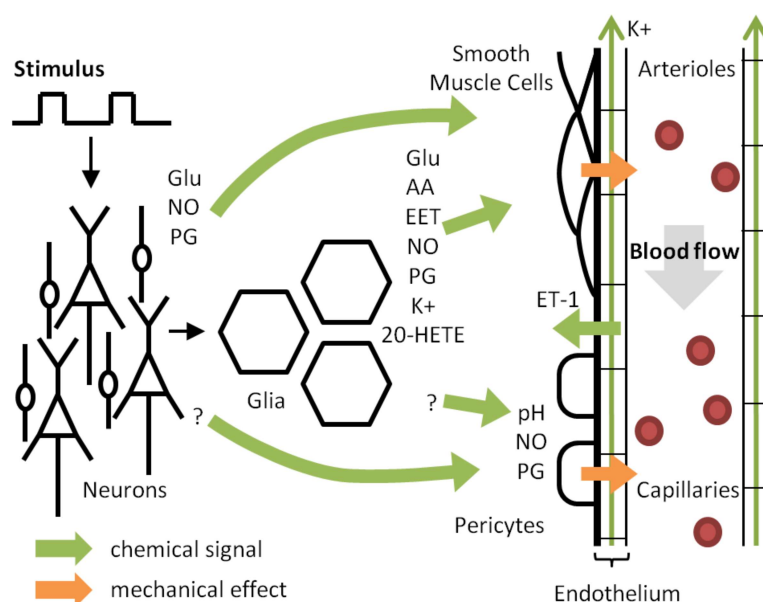


FIGURE 1.8 – Les flèches colorées représentent les relations entre les neurones, les cellules gliales, les cellules musculaires lisses, les péricytes et le flux sanguin. Les molécules vasoactives libérées pour augmenter ou diminuer le flux sanguin sont : NO, oxyde nitrique ; PG, prostaglandine ; AA, acide arachidonique ; EET, acides époxyeicosatriénoïques ; K<sup>+</sup>, ions potassium ; Glu, glutamate ; ET-1, endothéline-1. Figure reprise à partir de [Huneau et al., 2015].

Les neurones, les cellules gliales et les vaisseaux sanguins interagissent en union dans la régulation du débit sanguin. Leur orchestration est complexe avec de nombreux mécanismes sous-jacents aux temporalités et localisations mal connues. Ils impliquent différentes cellules et molécules vasoactives jouant un rôle dans les différentes parties de la réponse hémodynamique.

Dans la suite, nous allons voir que dans plusieurs pathologies neurodégénératives et neurovasculaires le couplage neurovasculaire peut s'altérer. Cette altération se manifeste par une diminution de la réponse en débit sanguin cérébral. Nous nous intéresserons plus particulièrement à la maladie CADASIL.

## 1.4 Dégradations du couplage neurovasculaire

### 1.4.1 Maladies neurodégénératives et neurovasculaires

Le sang artériel doit irriguer le cerveau en quantité nécessaire dans la bonne région et au bon moment afin de subvenir aux besoins énergétiques régionaux imposés par l'activation des neurones. Si ce n'est pas le cas, des conséquences néfastes peuvent survenir comme un simple évanouissement (malaise vagal) ou dans le pire des cas, lors d'un Accident Vasculaire Cérébral (AVC), une interruption complète de l'irrigation continue pendant plusieurs minutes qui pourrait engendrer des dommages cérébraux irréparables aboutissant à la mort de l'organisme. Par ailleurs, si le débit sanguin est réduit et devient mal adapté aux besoins énergétiques, le cerveau n'est pas suffisamment alimenté en oxygène et en nutriments. Par conséquent, la production

énergétique devient insuffisante et le fonctionnement normal des neurones n'est pas maintenu. Les déchets présents dans le sang vont être mal évacués, et ils pourront devenir toxiques pour le cerveau entraînant l'endommagement et la mort des neurones. La dégradation des neurones peut aussi survenir lors d'ischémies. Si trop de neurones meurent, des lésions cérébrales chroniques peuvent apparaître dans des zones vulnérables et elles sont souvent associées à des troubles cognitifs [Iadecola, 2013].

La relation entre l'activité neuronale et le débit sanguin cérébral est altérée dans plusieurs pathologies neurodégénératives et neurovasculaires [Girouard and Iadecola, 2006] [Iadecola, 2017]. Cette altération se manifeste par une réduction du débit sanguin cérébral à l'état de repos, mais aussi par une diminution de l'hyperémie fonctionnelle. Elle peut précéder ou être une conséquence des troubles cognitifs dus à la maladie.

#### 1.4.1.1 Maladies neurodégénératives

Les maladies neurodégénératives provoquent un endommagement des cellules nerveuses pouvant conduire à la mort des neurones. Pour certaines maladies neurodégénératives, l'altération du couplage neurovasculaire peut être un signe précurseur de dysfonctionnements cognitifs et des démences [Iadecola, 2017]. C'est le cas pour la maladie d'Alzheimer [Kisler et al., 2017a] qui est la cause de démence la plus fréquente chez l'homme, entraînant de manière progressive et irréversible la perte des fonctions mentales comme la mémoire. L'accumulation des peptides amyloïde- $\beta$  (petites protéines) va compromettre : le couplage neurovasculaire, la fonction des cellules endothéliales, l'autorégulation cérébrovasculaire par la réduction du nombre de micro-vaisseaux et l'exagération de la vasoconstriction [Girouard and Iadecola, 2006] [Iadecola, 2017]. Cette accumulation peut déclencher une chaîne d'événements qui diminue la quantité d'oxyde nitrique disponible dans le cerveau (molécule de signalisation vitale qui commande la vasodilatation des vaisseaux). Ces altérations se manifestent avant l'apparition des premiers déficits comportementaux. Cette réduction de l'hyperémie fonctionnelle précurseur aux troubles cognitifs est aussi observée par imagerie de perfusion pour les maladies de Parkinson [Fernández-Seara et al., 2012], et à corps de Lewy [Roquet et al., 2016].

Pour d'autres des maladies neurodégénératives, par exemples les démences fronto-temporales et la maladie de Charcot [Iadecola, 2017], l'altération de l'hyperémie fonctionnelle est une conséquence de la dégradation de la BHE (altération de sa perméabilité). De plus, le vieillissement normal du cerveau, entraînant la perte de mémoire, la dégradation des fonctions exécutives, l'altération du comportement, l'augmentation des démences, peut lui aussi être caractérisé par une diminution de l'hyperémie fonctionnelle observable en neuroimagerie [Chen, 2019].

Ces maladies neurodégénératives entraînent un dysfonctionnement cérébral lent et progressif avec une perte de neurones et d'axones dans le système nerveux central [Amor et al., 2010]. Ces altérations peuvent inclure des changements à la fois dans les médiateurs neurochimiques du couplage neurovasculaire et dans la dynamique du système vasculaire lui-

même [D'Esposito et al., 2003] [Iadecola, 2004] [Chen, 2019].

#### 1.4.1.2 Maladies neurovasculaires

Les maladies neurovasculaires sont définies par une atteinte temporaire ou définitive du système nerveux central provoquée par une altération vasculaire. La cause la plus fréquente est l'ischémie : diminution de l'apport en sang artériel à un organe. La réduction du débit sanguin peut être due à un rétrécissement des vaisseaux (sténose), à la formation de caillot (thrombose), à un blocage (embolie) ou à une rupture des vaisseaux sanguins (hémorragie). Cette insuffisance en flux sanguin peut provoquer un AVC : une réduction du débit par occlusion artérielle. Il interrompt la perfusion locale et globale cérébrale provoquant la mort du tissu cérébral [Girouard and Iadecola, 2006]. L'AVC ischémique est une manifestation fréquente des maladies cérébrales des petits vaisseaux (affectant les petites artères, les artérioles et les capillaires du cerveau) [Pantoni, 2010]. Elles entraînent également une altération de l'autorégulation cérébrale et une augmentation de la perméabilité de la BHE. Les principales manifestations cliniques des maladies neurovasculaires sont l'AVC, le déclin cognitif, la démence, les troubles psychiatriques et du comportement.

Les plus communes sont les maladies liées à l'âge et à l'hypertension (l'artériosclérose hypertensive, apparition de lésions sur les parois artérielles se traduisant par l'épaississement de leur paroi) [Girouard and Iadecola, 2006] ainsi que l'angiopathie amyloïde cérébrale (causée par le dépôt d'amyloïde- $\beta$  sur la paroi des petits vaisseaux, entraînant un rétrécissement des vaisseaux et des petits infarctus) [Charidimou et al., 2017]. Il existe aussi des maladies des petits vaisseaux à caractère héréditaire (CADASIL, CARASIL).

Ces maladies sont identifiables grâce à la neuroimagerie anatomique par observations de petits infarctus sous-corticaux, des hyperintensités de la substance blanche, des lacunes et des micro-saignements qu'elles entraînent. Les maladies relatives au vieillissement et à l'hypertension se différencient par l'observation d'atrophies et de dilatations de l'espace péri-vasculaire. Ces pathologies sont observables en neuroimagerie fonctionnelle par une diminution de la réponse hémodynamique [Huneau et al., 2018] [Chen, 2019].

### 1.4.2 Maladie CADASIL

#### 1.4.2.1 Définition

CADASIL<sup>2</sup> est une maladie monogénique et héréditaire des petits vaisseaux [Chabriat et al., 2009] [Chabriat et al., 2020]. Les termes artériopathie cérébrale soulignent un dommage des petites artères du cerveau responsable des altérations de l'hyperémie fonctionnelle. Cette maladie a été caractérisée et nommée dans les années 1990 par des chercheurs français [Tournier-Lasserre et al., 1991] [Joutel et al., 1996]. De nos jours, elle est devenue la maladie héréditaire des petits vaisseaux du cerveau la plus fréquente. CADASIL est considérée comme

---

2. EN : Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leucoencephalopathy. FR : Artériopathie cérébrale autosomique dominante avec infarctus sous-corticaux et leucoencéphalopathie.

étant la cause la plus répandue : d'AVC ischémiques héréditaires, de déficiences et de démences vasculaires chez l'adulte. Cette maladie neurovasculaire complexe implique de multiples systèmes moléculaires avec des mécanismes encore mal connus sans options de traitement.

CADASIL se développe chez les jeunes adultes (30-45 ans) entraînant une espérance de vie en moyenne de 65 ans chez les hommes et 70 ans chez les femmes [Opherk et al., 2004]. Sa progression est extrêmement variable d'une famille à une autre, mais également au sein des membres d'une même famille. Elle est présente chez plus de 500 familles dans le monde entier. La mutation à l'origine de cette maladie grave concerne 2 à 5 personnes sur 100 000 [Di Donato et al., 2017]. Une personne affectée par la maladie CADASIL a 50% de chance de la transmettre à ses enfants.

#### 1.4.2.2 Causes : mutations du gène NOTCH3

Cette maladie est autosomique dominante, c'est-à-dire qu'un caractère particulier inscrit dans un gène, porté par un chromosome (non associé à la détermination du sexe), est transmis de génération en génération. En particulier, CADASIL est causée par des mutations du gène NOTCH3 situé sur le bras court du chromosome 19. Ces mutations sont variables et corrélées avec la sévérité de la maladie CADASIL. Ce gène intervient dans la formation et dans le fonctionnement des petits vaisseaux sanguins [Joutel et al., 1996]. Il impacte l'irrigation du sang artériel vers le cerveau.

Les mutations du gène NOTCH3 entraînent des dépôts extra-cellulaires de la protéine Notch3 mutée et de Granular Osmiophilic Material (GOM) au niveau de la paroi des petits vaisseaux [Joutel et al., 2001] [Monet-Leprêtre et al., 2013]. Chez l'homme et la souris, l'accumulation de la protéine mutée Notch3 est l'événement central à l'origine de la maladie CADASIL. Elle s'agrège autour des cellules musculaires lisses des artérioles et autour des péricytes des capillaires. Cette accumulation favorise la séquestration de plusieurs protéines dans la matrice extra-cellulaire microvasculaire notamment comme la protéine timp3 (l'inhibiteur tissulaire des métalloprotéinases 3) et la vitronectine [Monet-Leprêtre et al., 2013].

La séquestration de la protéine timp3 dégraderait l'hyperpolarisation des canaux ioniques de K<sup>+</sup> des cellules musculaires lisses réduisant ainsi leur relaxation. L'excès de timp3 diminuerait la tonicité artérielle altérant le débit sanguin cérébral et de sa régulation [Dabertrand et al., 2015] [Capone et al., 2016]. Les dépôts de GOM autour des vaisseaux sanguins semblent aussi avoir un rôle dans la séquestration des protéines assurant le maintien de la régulation de l'hyperémie fonctionnelle [Lorenzi et al., 2017] même si leurs compositions et leurs fonctions ne sont pas encore pleinement caractérisées.

#### 1.4.2.3 Symptômes cliniques

Les symptômes de la maladie CADASIL sont extrêmement variables d'un patient à un autre. Ils se développent de manière hétérogène dans et entre les familles. Les cinq principales manifestations cliniques peuvent apparaître successivement, mais aussi indépendamment les

unes des autres (voir Figure 1.9) :

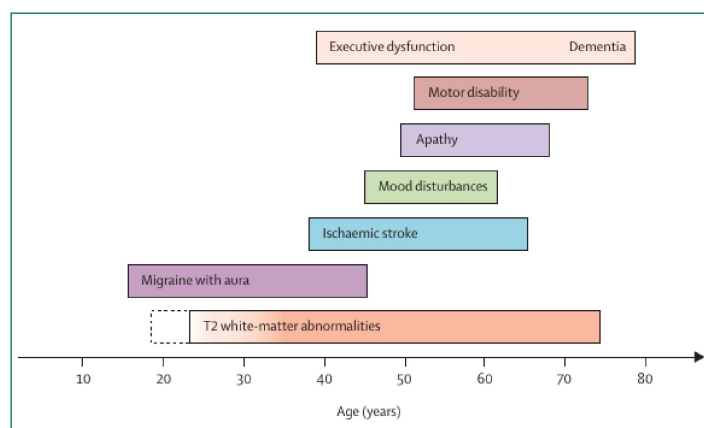


FIGURE 1.9 – Les principales manifestations cliniques de la maladie CADASIL [Chabriat et al., 2009].

1. **Migraines avec aura.** 20-40% des patients CADASIL ont des migraines avec aura qui sont cinq fois plus fréquentes que chez les autres migraineux [Chabriat et al., 1995] [Guey et al., 2016]. Les migraines avec aura sont caractérisées par des symptômes neurologiques précurseurs du mal de tête. Ils se manifestent par des troubles sensoriels : visuels (éclairs kaléidoscopiques de lumière, scintillements, flous, lignes brisées), de sensibilité de la parole, picotements engourdissement dans la main ou le visage... Ce type de migraines représente 10% des migraineux et durent entre 15-60 minutes. Ce premier symptôme précoce se manifeste vers 30 ans, en général 10 ans plus tôt chez les femmes que chez les hommes [Vahedi et al., 2004].
2. **AVC ischémiques sous-corticaux.** 62-85% des patients présentent ce type d'événements ischémiques entre 40-60 ans [Joutel et al., 1996] [Chabriat et al., 2009]. Dans la plupart des cas, les patients ne présentent pas de facteurs à risque vasculaire. Cependant, ces patients peuvent manifester de l'hypertension, ou des risques vasculaires associés à des concentrations élevées de cholestérol ou bien parce qu'ils sont fumeurs [Singhal, 2004] [Chabriat et al., 2016]. Pour 67% des patients, ces AVC sont lacunaires (profonds, de petites tailles, dûs à l'occlusion des artérioles pénétrantes) entraînant des déficits moteurs et/ou sensoriels [Chabriat et al., 1995] [Dichgans, 2007].
3. **Troubles de l'humeur.** 20% des patients CADASIL montrent des épisodes dépressifs sévères, des épisodes maniaques proches des troubles de l'humeur bipolaire entre 45-65 ans [Chabriat et al., 1995] [Chabriat et al., 2009].
4. **Apathie.** 40% des patients manifestent ce symptôme indépendamment des troubles dépressifs entre 50-70 ans [Reyes et al., 2009]. C'est un état d'absence de motivation, d'émotions, de passion associé à une diminution du comportement volontaire.
5. **Déficits cognitifs et démences.** L'apparition des déficits cognitifs est tardive vers 50-60 ans mais c'est la deuxième manifestation clinique la plus fréquente de CADASIL [Chabriat et al., 2009]. Ces déficits cognitifs mènent progressivement à la démence. Avant

la manifestation de la démence, les fonctions exécutives ralentissent [Taillia et al., 1998] [Dichgans, 2007], puis après les premiers événements ischémiques de multiples domaines cognitifs sont affectés : verbal, visuel, de langage, capacités visuo-spatiales, altération de l'attention et une perte de la mémoire [Buffon et al., 2006]. Les troubles de la mémoire sont de type hippocampique similaires à la maladie d'Alzheimer [Epelbaum et al., 2011]. La démence est diagnostiquée dans 90% des cas. Elle se manifeste au stade final de la maladie [Chabriat et al., 2009].

#### 1.4.2.4 Détection et diagnostic

La maladie CADASIL est décelée en combinant l'historique familial, avec l'apparition des symptômes cliniques, et d'autres examens plus poussés (biopsies, neuroimagerie, test génétique).

**Biopsie cutanée.** Un test de référence pour diagnostiquer CADASIL est l'observation par microscopie électronique de biopsies cutanées. Avec ces biopsies, on va chercher à détecter des dépôts de GOM contenant des traces (des anticorps) de la protéine Notch3 mutée dans le domaine extra-cellulaire, près des vaisseaux sanguins [Joutel et al., 2001] [Ishiko et al., 2006]. L'immunocoloration des anticorps de Notch3 va pouvoir révéler l'accumulation de Notch3 muté dans le GOM de la paroi vasculaire. Ces dépôts caractéristiques suggèrent avec certitude qu'un individu est bien porteur de CADASIL. Les dépôts de GOM sont détectables chez 60-80% des patients. Cependant, il arrive que les biopsies cutanées soient normales, même chez les patients CADASIL.

**Neuroimagerie anatomique.** Avant que le patient ne développe de plus sévères symptômes cliniques, l'Imagerie par résonance magnétique (IRM) anatomique peut être utilisée pour observer des changements et des anomalies dans les tissus cérébraux. Ces modifications sont un indice clé pour la détection de CADASIL chez les jeunes adultes. L'IRM anatomique peut révéler des hyperintensités dans la substance blanche. Ces hypersignaux peuvent être des petits infarctus ischémiques sous-corticaux<sup>3</sup> (mort du tissu cérébral due à une irrigation insuffisante en sang artériel causée par l'obstruction d'une artère) ou des signes de leucoencéphalopathie<sup>3</sup> (infection de la substance blanche par endommagement de la gaine de myéline, couche protectrice des axones). La leucoencéphalopathie se traduit par des lacunes (cavités reflètes de lésions cérébrales), des micro-saignements et des dommages de la substance blanche. Il a été démontré que la présence de lacunes, de micro-saignements et d'atrophie cérébrale est un facteur prédictif important de l'aggravation clinique de CADASIL [Jouvent et al., 2016]. Leur quantification peut être utilisée comme un marqueur de la progression de la maladie [Ling et al., 2019]. Cependant, leurs présences sont observables pour d'autres maladies des petits vaisseaux cérébraux [Di Donato et al., 2017]. Corrélées aux dépressions, aux migraines, aux déclin cognitifs, aux manifestations psychiatriques ou bien à l'âge du patient, elles deviennent cruciales pour le diagnostic de CADASIL. La séquence d'imagerie Fluid Attenuated Inversion Recovery (FLAIR) permet l'observation des hyperintensités cérébrales (lésions et infarctus ischémiques) (voir Figures 1.10A, 1.10B, et 1.10C), tout comme la séquence pondérée en T2

3. <https://www.msmanuals.com/fr/accueil>

(non présentée ici). La séquence FLAIR permet aussi l'observation des lacunes de la substance blanche (voir Figure 1.10E) et des dilatations de l'espace péri-ventriculaire (voir Figure 1.10F). La séquence pondérée en T2\* permet la visualisation des micro-saignements (voir Figure 1.10D).

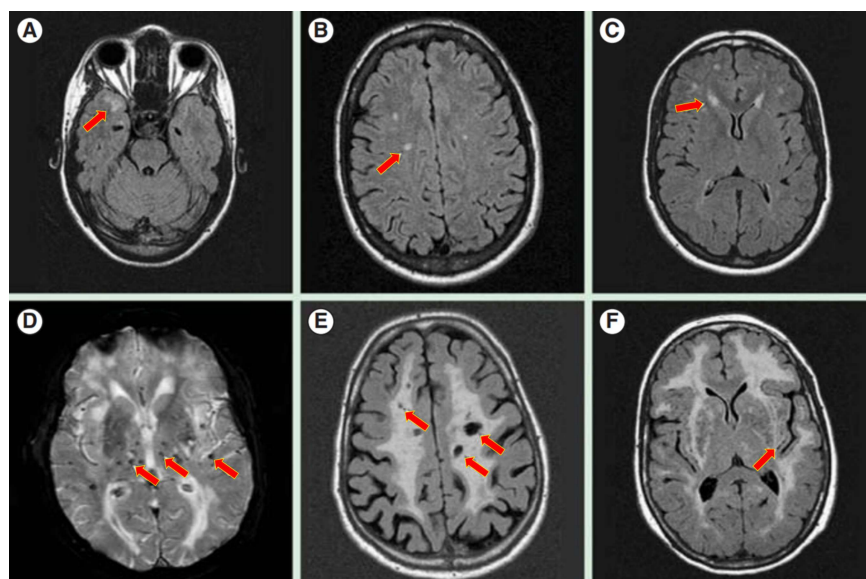


FIGURE 1.10 – Anomalies révélées par IRM anatomiques acquises chez des patients CADASIL. Des hyperintensités de la substance blanche sont révélées par la séquence FLAIR dans : A) les lobes temporaux antérieurs, B) le centre semi-ovale, et C) l'espace péri-ventriculaire. D) La séquence pondérée en T2\* indique la présence de micro-saignements. La séquence FLAIR montre des E) infarctus lacunaires, et F) une dilatation de l'espace péri-vasculaire [Rutten et al., 2014].

**Test génétique.** Le test génétique est le « gold standard » pour la détection de CADASIL. Il permet d'assurer le diagnostic dans près de 100% des cas. La recherche de mutations du gène NOTCH3 peut être effectuée si le patient présente une manifestation clinique caractéristique combinée avec des caractéristiques observées en neuroimagerie anatomique ou des antécédents familiaux positifs. Sa nécessité est remise en question pour un patient sans antécédents familiaux, car la présence d'hyperintensités en imagerie pondérée en T2 est couramment associée à des migraines avec aura. De plus, 30 ans peuvent séparer l'apparition des premières migraines avec aura et du premier AVC ou du début du déclin cognitif [Chabriat et al., 2009]. Le dépistage génétique peut ainsi soulever des questions psychologiques et éthiques.

D'autre part, ce diagnostic par détection de mutation peut se révéler être une démarche assez longue parce que NOTCH3 est un gène de grande taille (avec de nombreux exons codant pour une protéine avec des milliers de résidus d'acides aminés). Scanner ce gène prend beaucoup de temps et il n'est pas réaliste de l'utiliser en routine clinique [Chabriat et al., 2020].

**Neuroimagerie fonctionnelle.** Les mutations NOTCH3, à l'origine de réactions en cascades, dégradent la vasodilatation des petits vaisseaux. Elles entraînent une altération de la réactivité vasculaire cérébrale et une réduction de l'hyperémie fonctionnelle observable avant même l'apparition de lésions dans la substance blanche cérébrale [Huneau et al., 2018].

En utilisant l'Électroencéphalographie (EEG) combinée à l'Imagerie par résonance magnétique

fonctionnelle (IRMf) Arterial Spin Labeling (ASL), [Huneau et al., 2018] ont étudié la réponse du couplage neurovasculaire à des stimulations sensorielles (visuelle et motrice) chez 19 sujets atteints de CADASIL (en stade précoce) comparé à 19 sujets témoins. Ils ont observé une différence significative dans la dynamique des réponses en variation de débit chez les patients CADASIL, mais pas dans les signaux neuronaux EEG. La Figure 1.11 montre que cette différence est observable dans la partie tardive de la réponse hémodynamique. Ceci témoigne d'un dysfonctionnement de la vascularisation cérébrale. Ces résultats ont été confirmés avec une autre étude d'IRMf (21 sujets CADASIL) avec une tâche de go/no-go [Gavazzi et al., 2019]. Dans laquelle une diminution du signal Blood Oxygenation Level Dependent (BOLD) (niveau d'oxygénation du sang) a été observée dans plusieurs aires cérébrales possiblement causée par l'altération de la réactivité vasculaire dans CADASIL.

Par conséquent, la diminution de la réponse en débit sanguin mesurée en IRMf, corrélée avec les hyperintensités observées en IRM anatomique et les troubles cognitifs, pourrait être utilisée comme un biomarqueur de l'altération du couplage neurovasculaire.

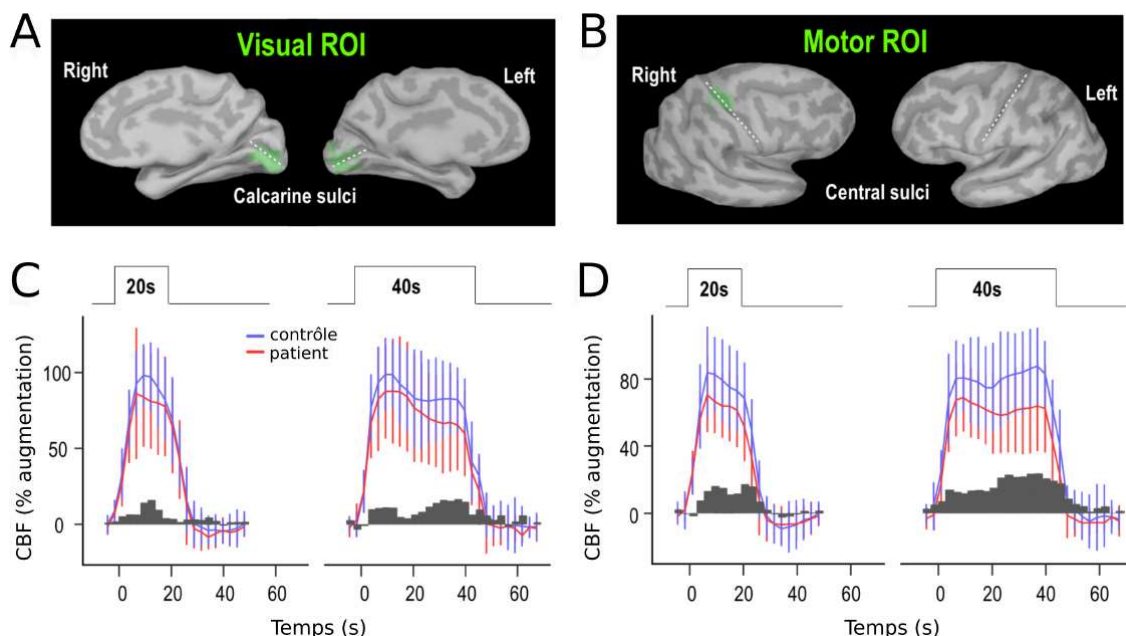


FIGURE 1.11 – Les régions d'intérêts des cortex visuel (A) et moteur (B) associées aux tâches sensorielles. Les amplitudes moyennes de l'hyperémie fonctionnelle en réponse à des stimulations visuelles (C) et motrices (D) de 20 et 40 secondes. En gris foncé, la différence entre les réponses en débit entre les sujets Contrôles et les patients CADASIL.

Le couplage neurovasculaire peut s'altérer dans plusieurs maladies neurodégénératives et neurovasculaires notamment dans la maladie CADASIL. Cette altération peut se manifester dans la phase précoce de ces maladies par une dégradation des neurones et une altération des petits vaisseaux sanguins cérébraux. Dans la suite, nous allons voir comment l'imagerie médicale rend possible l'observation du couplage neurovasculaire normal ou altéré, et permet la localisation plus ou moins indirecte du foyer d'activation des neurones pendant une stimulation.

# Techniques pour imager le couplage neurovasculaire

---

## Sommaire

---

<b>2.1</b>	<b>Imagerie fonctionnelle</b> . . . . .	<b>26</b>
<b>2.2</b>	<b>Imagerie de perfusion</b> . . . . .	<b>27</b>
<b>2.3</b>	<b>Principe de l'imagerie par résonance magnétique (IRM)</b> . . . . .	<b>29</b>
<b>2.4</b>	<b>L'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf)</b> . . . . .	<b>33</b>
2.4.1	IRMf BOLD . . . . .	33
2.4.2	IRMf de perfusion par marquage de spins artériels (ASL) . . . . .	35
2.4.3	Pré-traitements en IRMf . . . . .	39
<b>2.5</b>	<b>Traitements actuels des données d'IRMf</b> . . . . .	<b>40</b>
2.5.1	Approche classique : le modèle linéaire général GLM . . . . .	40
2.5.2	Approches bayésiennes . . . . .	43
2.5.3	Autres approches . . . . .	48
2.5.4	Conclusion . . . . .	49

---

L'imagerie médicale est devenue incontournable pour apporter une meilleure compréhension de l'organisme humain et de son fonctionnement. En particulier, la neuroimagerie qui est aujourd'hui un outil largement utilisé pour l'exploration *in vivo* du cerveau humain. Elle peut être divisée en deux catégories : l'imagerie conventionnelle pour l'observation anatomique des structures cérébrales et l'imagerie fonctionnelle pour observer l'activité de ces structures.

Dans le cadre de cette thèse, j'ai été amenée à travailler sur des données d'IRMf ASL chez l'homme. Dans ce deuxième chapitre, cette technique d'imagerie fonctionnelle et de perfusion va être présentée après l'introduction des techniques classiques d'imageries fonctionnelle et de perfusion permettant l'observation plus ou moins directe du couplage neurovasculaire. Ces techniques cherchent à localiser les activités électriques, métaboliques ou hémodynamiques du système cérébral en réponse à l'activité transitoire des neurones. Elles ont largement contribué à une meilleure observation et compréhension des fonctions des régions cérébrales. Nous verrons que ces données nécessitent des traitements spécifiques pour aboutir à la construction de cartographies de l'activité cérébrale réalisée par le biais de méthodes de traitement statistiques de données de neuroimagerie fonctionnelle.

## 2.1 Imagerie fonctionnelle

L'imagerie fonctionnelle permet d'étudier le cerveau en action, lorsqu'il effectue une tâche spécifique. Elle peut être utilisée pour enquêter sur la relation entre l'activité électrophysiologique des neurones et les réponses hémodynamiques lors d'une tâche [Raichle and Mintun, 2006]. Il existe plusieurs techniques qui rendent possible son étude spatiale et temporelle. Certaines de ces techniques mesurent directement ou indirectement l'activité électrique cérébrale. À partir de ces mesures, on peut cartographier la population de neurones activés par résolution de problèmes inverses.

- **Électroencéphalographie (EEG)**. L'EEG mesure l'activité électrique à la surface du crâne. De faibles différences de potentiel (ordre du  $\mu\text{V}$ ) sont mesurées à l'aide des électrodes placées sur un casque en contact avec le cuir chevelu (voir Figure 2.1a). L'EEG enregistre une réponse diffuse, mais elle est sensible aux sources profondes. Cette méthode non invasive a une bonne résolution temporelle (ordre de la ms), mais une faible résolution spatiale (ordre du cm) (voir Figure 2.1b).
- **Magnétoencéphalographie (MEG)**. La MEG enregistre les champs magnétiques induits par l'activité électrique des neurones (voir Figure 2.1c). Les champs mesurés à la surface du crâne (ordre de  $10^{-13}$  Tesla) sont largement inférieurs à celui mesuré à la surface de la Terre ( $5 \cdot 10^{-5}$  Tesla). Cette méthode nécessite notamment l'utilisation d'un casque tapissé de capteurs de flux magnétiques recouvrant la tête du sujet. Elle est non invasive et peu sensible aux sources profondes. Sa résolution temporelle est assez élevée (ordre de la ms) à l'inverse de sa faible résolution spatiale (ordre du cm).
- **Functional near-infrared imaging (fNIRS)**. L'imagerie fonctionnelle dans le proche infrarouge est une méthode de spectroscopie (imagerie optique). Elle est basée sur l'absorption des rayons proches infrarouges par la matière organique. Cette méthode mesure avec un casque tapissé de capteurs (voir Figure 2.1a) le volume de sang cérébral ainsi que l'oxygénation d'une région cérébrale afin d'en déduire son activité. Les changements de concentration en hémoglobine<sup>1</sup> totale (HbT), en désoxyhémoglobine (HbR, hémoglobine déchargée en oxygène), en oxyhémoglobine (HbO, hémoglobine chargée en oxygène) sont simultanément enregistrés. Cette méthode est non invasive. Sa sensibilité spatiale est limitée par la profondeur de pénétration de la lumière (couche superficielle du cortex cérébral, de 0,5 à 2 cm) et elle offre une résolution temporelle de l'ordre de la seconde.
- **Imagerie par résonance magnétique fonctionnelle**. L'IRMf mesure les réponses hémodynamiques transitoires provoquées par l'activité neuronale. Cette méthode non invasive se décline sous différentes techniques dont les noms dépendent des principes qu'elles utilisent. Parmi les techniques les plus utilisées, il y a l'IRMf BOLD basée les variations de l'oxygénation du sang, l'IRMf ASL mesurant le débit sang artériel qui perfuse les tissus cérébraux et enfin l'IRMf Vascular Space Occupancy (VASO) pour quantifier les variations de volume sanguin cérébral. L'IRMf rend possible l'accès à toutes

---

1. protéine contenue dans les globules rouges dont la fonction principale est le transport d'oxygène

les régions cérébrales avec une bonne résolution spatiale (ordre du  $\text{mm}^3$ ) et une résolution temporelle plus faible que l'EEG et la MEG ( $\sim 1\text{sec}$ ) (voir Figure 2.1f).

L'utilisation simultanée de ces techniques est possible pour obtenir un meilleur compromis entre les résolutions spatiale et temporelle : EEG-fNIRS [Zama and Shimada, 2015] [Balconi et al., 2015], fNIRS-IRMf [Sato et al., 2013], EEG-IRMf [Ahmad et al., 2016] [Huneau et al., 2018], ou bien MEG-IRMf [Lankinen et al., 2018].

## 2.2 Imagerie de perfusion

Dans cette partie, les principales techniques d'imagerie de perfusion permettant l'observation de l'hyperémie fonctionnelle (augmentation locale de la quantité de sang artériel et du métabolisme avec l'activité cérébrale) sont présentées. La perfusion cérébrale est le processus de transfert des nutriments, contenus dans le sang artériel, des capillaires vers les tissus environnants. Ces techniques mesurent des quantités physiologiques liées à l'irrigation artérielle des tissus de l'organe exploré comme le temps de transit ou la quantité de sang artériel perfusé. À l'aide d'un marqueur intra-vasculaire diffusible dans l'eau, on va chercher à différencier les tissus perfusés des tissus non-perfusés. Certaines techniques sont invasives et nécessitent l'injection d'un produit de contraste exogène.

— **Imagerie nucléaire avec produit radioactif.** Les techniques d'imageries nucléaires mesurent l'activité métabolique en utilisant les propriétés de la radioactivité. Elles reposent sur le principe de la scintigraphie : les rayonnements des éléments radioactifs ou radionucléides traversent différemment les tissus des organes selon leur densité. Un traceur radioactif est injecté dans le corps du patient. Cette injection intraveineuse rend cette technique ionisante limitant le nombre de mesures effectuées par patient. Le rayonnement émis par ce traceur est mesuré avec les capteurs externes d'une caméra gamma tournant autour du patient. La concentration du traceur et le niveau des rayons gamma reflètent l'activité cérébrale. La résolution temporelle de ces techniques est très faible (de quelques dizaines de secondes à quelques minutes) et ainsi que leur résolution spatiale (ordre de 2 à 10 mm) (voir Figure 2.1e). De plus, l'imagerie nucléaire se caractérise par des images fortement bruitées à faible résolution spatiale et nécessite souvent une comparaison avec des images anatomiques pour l'interprétation des résultats.

- La Tomographie par émission de positons (TEP) est basée sur la localisation de l'émission en coïncidence de deux photons obtenue lors de l'annihilation entre un électron du milieu et un positron émis par un traceur radioactif injecté. Elle nécessite l'injection d'un traceur émetteur de positons. Il existe différents traceurs utilisés pour l'observation du couplage neurovasculaire notamment : le  $\text{F}^{18}$ -FDG (glucose marqué au fluor-18) pour mesurer l'activité métabolique des tissus cérébraux ou l' $\text{O}^{15}$  (eau marquée par de l'oxygène-15) pour évaluer la perfusion cérébrale artérielle.
- La Tomographie par émission monophotonique (TEMP) détecte les rayons gamma

émis par un radio-traceur préalablement injecté au sujet. Le traceur  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO, peut être utilisé pour l'étude du couplage neurovasculaire, car il est absorbé par les tissus en quantité proportionnelle au débit sanguin. La TEMP est plus simple que la TEP, car on cherche à détecter la présence du traceur et non le résultat de son interaction avec l'organisme.

- **Imagerie par résonance magnétique avec produit de contraste.** Cette technique d'IRM de perfusion repose sur l'injection d'un produit de contraste par voie intraveineuse. L'acquisition est réalisée avant, pendant et après le passage du bolus de l'agent de contraste à travers les tissus pour en mesurer sa cinétique. Le gadolinium est l'agent le plus largement utilisé en IRM pour ses propriétés paramagnétiques et de non-diffusibilité (ne traversant pas la BHE). Transporté par le flux sanguin, il va altérer localement le signal quand il va traverser le réseau des capillaires. Cette variation de signal dépendra de la concentration du produit de contraste dans le vaisseau, du nombre et du diamètre des vaisseaux par unité de volume, et du type de pondération du signal utilisée pour l'acquisition IRM. Sa résolution spatiale est variable (de l'ordre du mm au cm), et sa résolution temporelle est plutôt basse (de l'ordre de la minute).
  - **Contrast-enhanced perfusion MRI (DCE-MRI).** Cette technique repose sur les effets de raccourcissement du temps de relaxation T1 de l'agent de contraste. Elle se manifeste par un rehaussement local du signal sur les images pondérées en T1 (diminution de la relaxation longitudinale) dû à la concentration de gadolinium présente dans les vaisseaux et leurs tissus environnants. Cette technique est capable d'évaluer la perfusion des tissus par la quantification de gadolinium intra-vasculaire, et la perméabilité vasculaire par l'accumulation de gadolinium dans l'espace extra-vasculaire.
  - **Dynamic susceptibility-contrast perfusion MRI (DSC-MRI).** Cette technique est basée sur les changements de susceptibilité magnétique dans le sang et ses tissus environnants induit par une haute concentration en Gadolinium. Au premier passage, il va entraîner localement une perte de signal sur les images pondérées en T2 (micro-vaisseaux) et en T2\* (plus gros vaisseaux) par diminution de la relaxation transversale. Cette technique permet une mesure du débit et volume sanguin cérébral. Mais, elle ne permet pas l'analyse de la perméabilité des vaisseaux vu qu'elle implique en théorie une BHE intacte et imperméable.
- **Imagerie par résonance magnétique sans agent de contraste.** Elle utilise la technique d'ASL qui est non invasive et non ionisante. Cette technique repose sur le marquage magnétique des noyaux d'hydrogène de l'eau contenus dans le sang artériel par une ou plusieurs impulsions radio-fréquences. Le sang artériel marqué joue le rôle d'agent de contraste endogène. Cette technique est basée sur l'acquisition successive d'images avec et sans marquage du sang artériel. La différence entre ces images marquées et non-marquées est utilisée pour mesurer la perfusion. De plus, cette technique produit un signal de perfusion plus élevé qu'avec la technique TEP, elle sera préférée lors d'études chez l'homme pour son caractère non invasif [Xu et al., 2010][Zhang et al., 2014].

Avec ces techniques, l'acquisition d'une série d'images de la zone d'intérêt permet l'analyse qualitative de dynamique temporelle de cartes de perfusion. De plus, une courbe d'intensité du signal peut être générée en fonction du temps, à partir de laquelle différents paramètres physiologiques quantitatifs peuvent être extraits et calculés.

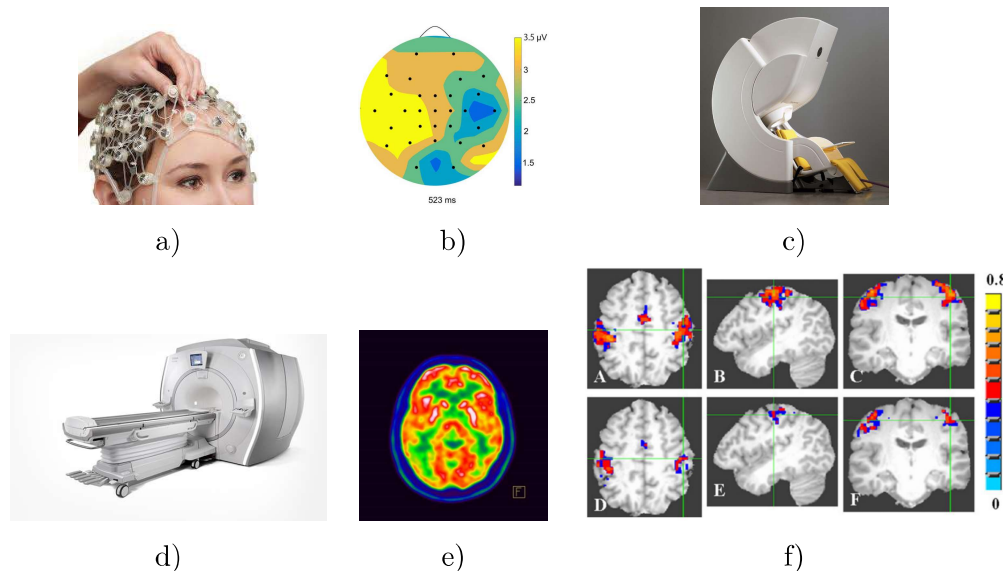


FIGURE 2.1 – Présentation de quelques matériels et images d'imagerie fonctionnelle cérébrale. a) Casque EEG/fNIRS<sup>1</sup>, b) Carte des signaux EEG [Wen et al., 2017], c) Machine MEG, d) Machine TEP-IRM<sup>2</sup> e) Image TEP marquée Oxygène-15, f) Cartes d'activation obtenues en IRMf BOLD superposées sur des images anatomiques [Kannurpatti et al., 2010].

Par la suite, nous allons nous concentrer sur l'IRMf ASL qui fait partie des méthodes de perfusion les plus utilisées pour l'étude du couplage neurovasculaire *in vivo* chez l'homme. Tout d'abord, les principes généraux de l'IRM et IRMf vont être présentés suivi de la technique d'imagerie de perfusion ASL utilisée pour le travail de thèse.

## 2.3 Principe de l'imagerie par résonance magnétique (IRM)

Dans cette partie, nous allons expliquer les bases physiques du signal mesuré en IRM [Buxton, 2009]. La technique d'IRM est basée sur les interactions entre un champ magnétique et les propriétés magnétiques des noyaux d'hydrogène abondants dans le corps humain. Elle consiste à cartographier les protons de l'eau selon leur densité et leurs caractéristiques de relaxations.

**Spin et moment magnétique.** Le noyau d'hydrogène H est constitué d'un proton. Il possède des propriétés magnétiques. En tournant sur lui-même, il se comporte comme un petit aimant. Il peut être caractérisé par un paramètre quantique : le spin. Le spin du proton d'hydrogène est non nul. Il peut être représenté par un vecteur défini par une direction, une orientation et un axe de rotation (voir Figure 2.2a). Le proton d'hydrogène est abondant

1. <https://www.medicalexpo.fr>

2. <https://cenir.institutducleveau-icm.org>

dans le corps humain, il est présent dans l'eau, les muscles et la graisse. Le corps humain est composé à  $\sim 60\%$  d'eau ( $H_2O$ ), à  $\sim 35\%$  de muscles et à  $\sim 15\%$  de graisse. En l'absence de champ magnétique, les spins du corps humain ont une orientation aléatoire et la somme de leurs moments magnétiques résultante est nulle.

**Polarisation dans un champ magnétique externe puissant.** La machine IRM est un aimant puissant qui crée un champ magnétique  $\vec{B}_0$  constant et intense (ordre de quelques Tesla) plus puissant que le champ magnétique terrestre ( $5 \cdot 10^{-5}$  Tesla). Lorsque le corps humain est soumis à un champ magnétique externe, par exemple lorsqu'il est allongé dans une machine IRM, tous ses spins vont être polarisés. Ils vont s'orienter et précesser (rotation décrivant un cône) autour de l'axe de ce champ magnétique (voir Figure 2.2b). Leur vitesse de précession va être proportionnelle à l'intensité du champ  $\vec{B}_0$  car elle est définie par la fréquence de Larmor :

$$\omega_0 = \gamma \vec{B}_0 \quad (2.1)$$

avec  $\omega_0 = 2\pi\nu_0$  (nombre de rotations par seconde),  $\gamma = 2,68 \cdot 10^8$  le rapport gyromagnétique du proton d'hydrogène et  $\vec{B}_0$  l'intensité du champ magnétique de la machine IRM. La polarisation des spins va provoquer leur répartition sur deux niveaux d'énergie modifiant leur orientation (voir Figure 2.2c). Ils vont s'orienter parallèlement ou anti-parallèlement à l'axe  $\vec{B}_0$ . La quantité de spins parallèles est légèrement supérieure à celle des spins anti-parallèles. Cette différence forme l'aimantation résultante  $\vec{M}_0$  (dans le même sens et la même direction que  $\vec{B}_0$ ), elle est proportionnelle à l'intensité du champ magnétique  $\vec{B}_0$  appliqué.

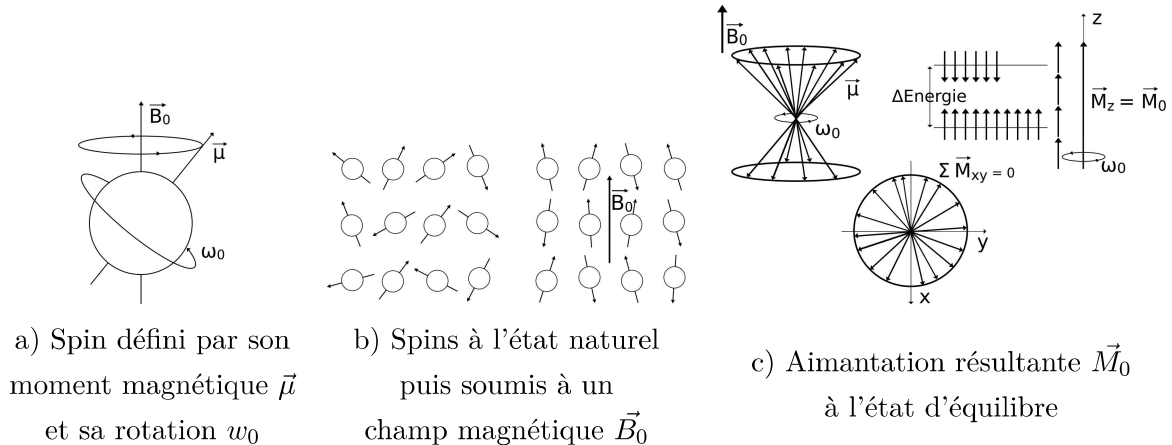


FIGURE 2.2 – Polarisation des spins des protons d'hydrogène dans un champ magnétique externe puissant  $\vec{B}_0$ , produisant un moment magnétique non nul  $\vec{M}_0 = \vec{M}_z + \vec{M}_{xy}$ , avec  $\vec{M}_z$  et  $\vec{M}_{xy}$  ses composantes longitudinale et transversale.

**Excitation par une onde Radio-fréquence (RF).** L'état d'équilibre des noyaux va être perturbé localement, ils vont être excités par l'application d'une onde RF. L'interaction entre les spins et cette impulsion d'onde RF forme le phénomène de Résonance magnétique nucléaire (RMN) exploité en IRM. Cette RMN n'a lieu que si l'énergie apportée par l'onde RF est la même que la différence d'énergie résultante entre les deux niveaux d'énergie des spins. La fréquence de cette onde RF doit être égale à la fréquence de Larmor (2.1) sinon, le phénomène de RMN n'est pas observable. Cette impulsion RF induit localement un champ magnétique

tournant  $\vec{B}_1$  perpendiculaire au champ magnétique principal  $\vec{B}_0$ . L'application de  $\vec{B}_1$  va faire basculer l'aimantation  $\vec{M}_0$  d'un angle de bascule  $\alpha$  et mettre les spins en phase. En fonction de l'angle appliqué, l'aimantation longitudinale  $\vec{M}_z$  (différence entre spins parallèles et anti-parallèles) va diminuer et faire apparaître l'aimantation transversale  $\vec{M}_{xy}$  (spins en phase) (voir Figure 2.3a).

**Relaxation, retour à l'équilibre.** Puis, l'émission de l'onde RF est interrompue. L'ensemble des spins en précession autour de  $\vec{B}_1$  vont restituer l'énergie absorbée pour retourner à leur état d'équilibre, c'est l'étape de relaxation (voir Figure 2.3). Les spins se réorientent progressivement selon la direction  $\vec{B}_0$ . La composante longitudinale croît jusqu'à la valeur initiale  $\vec{M}_0$ , c'est la relaxation longitudinale. Simultanément, mais indépendamment, les spins vont se déphaser, la composante transversale va décroître tout en tournant autour de  $\vec{B}_0$  à la fréquence  $\nu_0$  correspondant à la relaxation transversale. La repousse de l'aimantation  $\vec{M}_z$  vers  $\vec{M}_0$  est plus longue que celle de  $\vec{M}_{xy}$  en 0. Le retour à l'état d'équilibre  $\vec{M}_0$  décrit une sorte d'hélice (voir Figure 2.3d). Il est caractérisé par des temps de relaxation T1 et T2 qui diffèrent entre les tissus biologiques.

- Temps de relaxation T1. Le temps de relaxation T1 correspond à la durée au bout de laquelle l'aimantation longitudinale  $\vec{M}_z$  a récupéré 63% de l'aimantation initiale  $\vec{M}_0$  après arrêt de l'excitation par une onde RF (voir Figure 2.3b). Le temps T1 dépend de l'environnement moléculaire. Il est de l'ordre de la seconde pour les tissus biologiques.
- Temps de relaxation T2 et T2\*. Le temps de relaxation T2 définit le temps nécessaire à l'aimantation transversale pour atteindre 37% de la valeur initiale  $\vec{M}_0$ . Il dépend du déphasage entre les spins dans le plan transversal. La présence d'un spin va modifier le champ magnétique que subit le spin voisin, entraînant des petites hétérogénéités locales de champ magnétique. Les spins voisins n'ont plus exactement les mêmes fréquences de précessions. L'aimantation transversale  $\vec{M}_{xy}$  décroît à mesure que les spins se déphasent entre eux. Cette chute d'aimantation est exponentielle avec une constante de temps T2\*. Dans des conditions expérimentales parfaites, elle diminuerait avec une constante de temps T2 (due aux hétérogénéités intrinsèques des spins). Cependant, des hétérogénéités microscopiques du champ magnétique  $\vec{B}_0$  (hétérogénéités extrinsèques aux spins) entraînent un léger déphasage. Leur combinaison résulte en une décroissance en T2\* (voir Figure 2.3c, courbe en vert clair) plus courte que celle en T2 (voir Figure 2.3c, courbe en vert foncé). Les temps T2 et T2\* sont de l'ordre de la milliseconde pour les tissus biologiques.

**Signal de RMN mesuré.** Le signal est mesuré pendant la relaxation dans le plan transversal (voir Figure 2.3d). Des gradients de champ magnétique sont utilisés localement pour le codage spatial du signal suivant les axes x, y et z : un gradient Gz pour la sélection de coupe, un gradient Gx pour le codage spatial en fréquence et un dernier gradient Gy pour le codage spatial en phase. La relaxation de l'aimantation transversale  $\vec{M}_{xy}$  crée dans une bobine locale (une antenne) un courant électrique sinusoïdal amorti de fréquence  $\nu_0$ . Ce signal s'atténue avec une constante de temps T2\*. Il est appelé signal de précession libre (ou Free Induction

Decay (FID)). Ainsi, les signaux de la coupe sélectionnée sont enregistrés dans l'espace K (plan de Fourier) puis une transformée inverse de Fourier 2D est appliquée pour obtenir une image de la coupe. Des coupes anatomiques (images 2D composées de pixels) de l'organe imagé sont obtenues. L'assemblage de plusieurs coupes permet la construction d'un volume 3D composé de voxels (pixels en 3D).

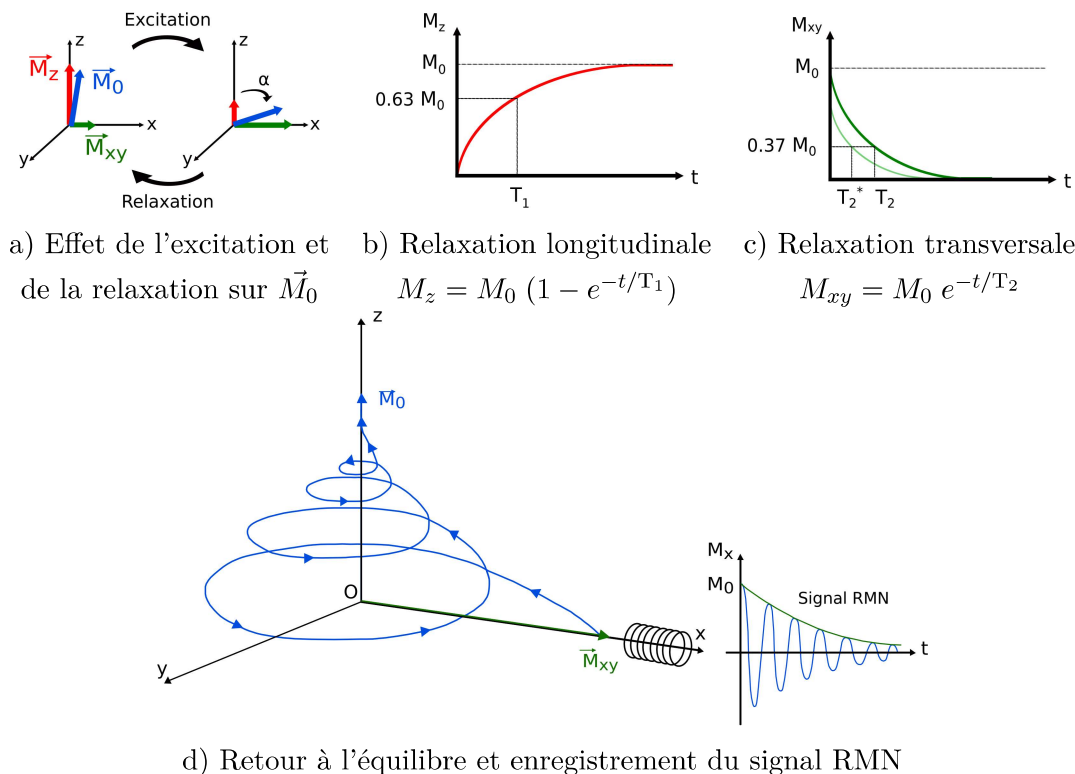


FIGURE 2.3 – Retour à l'équilibre des spins après excitation par une impulsion d'onde radio-fréquence. Relaxation de  $\vec{M}_0$  en forme d'hélice, le temps de relaxation  $T_1$  correspond à 63% de  $M_0$ , et le temps de relaxation  $T_2$  correspond à 37% de  $M_0$ , enregistrement du signal de précession libre (FID) à l'aide d'une bobine (antenne) par exploitation du déphasage transversal.

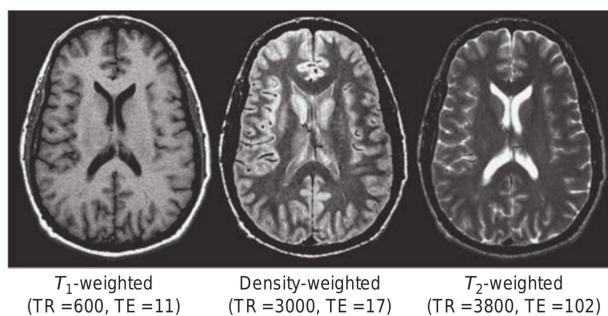


FIGURE 2.4 – IRM anatomiques pondérées en  $T_1$ , en densité de protons et en  $T_2$ . Les pondérations dépendent des temps d'écho TE et de répétition TR exprimés en millisecondes [Buxton, 2009].

Une séquence d'acquisition IRM est construite à partir de répétitions d'impulsions d'onde RF et des angles de bascule. Elle est calibrée par des paramètres temporels comme le temps de répétition (TR) : intervalle entre deux excitations des tissus par une onde RF ; et le temps d'écho

(TE) : l'intervalle entre l'excitation et le recueil du signal de RNM. En IRM anatomique (voir Figure 2.4), les TR et TE choisis permettent d'imager la structure des tissus par acquisitions d'images pondérées en T1, T2, ou densités de protons.

## 2.4 L'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf)

L'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle regroupe un ensemble de techniques non invasives fournissant des informations sur le fonctionnement et la physiologie du cerveau [Buxton, 2009]. Les méthodes d'IRMf mesurent indirectement l'activité neuronale à haute résolution temporelle. Elles ciblent la détection de changements physiologiques qui lui sont corrélés. Elles permettent d'extraire des informations sur le fonctionnement cérébral à l'état de repos (IRMf resting state) ou pendant la réalisation de tâches. Avec l'IRMf de tâches, l'organe est imagé dans le temps. Des images successives sont acquises pendant un paradigme d'activation : alternance entre des phases de repos et d'activité (stimulation sensorielle extérieure ou exécution de tâches). Des volumes d'images en fonction du temps (2D+t et 3D+t) sont alors obtenus.

### 2.4.1 IRMf BOLD

L'IRMf BOLD est une technique d'imagerie hémodynamique. Elle permet une localisation indirecte de l'activité neuronale basée sur les changements d'oxygénation du sang [Ogawa et al., 1990] [Ogawa et al., 1992]. Le signal mesuré est nommé signal BOLD (Blood-oxygen-level dependent) ou contraste BOLD. Il dépend de deux phénomènes :

- Phénomène biophysique : modification des propriétés magnétiques de l'hémoglobine
- Phénomène physiologique : le couplage neurovasculaire conduisant à une augmentation du débit sanguin local exagérée par rapport à l'augmentation de la consommation en oxygène locale en réponse à l'activité neuronale [Fox and Raichle, 1986].

Le signal BOLD est lié au débit et au volume sanguin cérébral ainsi qu'au métabolisme de l'oxygène (Cerebral metabolic rate of oxygen (CMRO<sub>2</sub>)). Son amplitude varie en fonction du rapport de concentrations entre l'oxyhémoglobine [HbO] (hémoglobine chargée en oxygène) et la désoxyhémoglobine [HbR] (hémoglobine désoxygénée). Leurs propriétés magnétiques sont à l'origine de l'effet BOLD : une variation locale de la susceptibilité magnétique par changement de concentration en désoxyhémoglobine entraîne une variation du temps de relaxation T<sub>2</sub><sup>\*</sup> (et T<sub>2</sub>) des molécules d'eau provoquant une variation de l'amplitude du signal de résonance magnétique mesuré. Ainsi, la concentration en désoxyhémoglobine agit comme un agent de contraste endogène.

Plus précisément, l'oxyhémoglobine est diamagnétique, elle possède une faible susceptibilité magnétique. Si la concentration d'oxyhémoglobine augmente plus que celle de la désoxyhémoglobine, le temps de relaxation T<sub>2</sub><sup>\*</sup> des noyaux d'hydrogène voisins va augmenter suivi par une hausse du signal BOLD. Au contraire, la désoxyhémoglobine est paramagnétique. Elle possède une forte susceptibilité magnétique qui va altérer localement l'homogénéité du champ magnétique. Cette inhomogénéité magnétique va réduire le temps de relaxation T<sub>2</sub><sup>\*</sup> des

molécules d'eau voisines. Lorsque la concentration en  $[HbR]$  augmente plus que celle de  $[HbO]$ , le temps de relaxation  $T2^*$  diminue entraînant une diminution du signal BOLD.

**La réponse hémodynamique.** Le signal BOLD repose sur l'existence d'une fonction de réponse hémodynamique (FRH) guidée par le phénomène du couplage neurovasculaire (voir Figure 2.5). Elle peut être décomposée en 4 phases [Buxton et al., 1998b] [Tian et al., 2010] :

- Phase 1 : État de base. Avant l'activation locale des neurones, leurs consommations en oxygène, le débit et le volume sanguin cérébral sont à l'état de base.
- Phase 2 : Activation locale et transitoire des neurones. La consommation locale en oxygène augmente. L'hémoglobine devient plus paramagnétique créant des distorsions dans de champ magnétique local provoquant une diminution du temps de relaxation  $T2^*$ . Par conséquent, une diminution brève du signal BOLD est mesurée et c'est l'« initial dip ».
- Phase 3 : La réponse du couplage neurovasculaire est légèrement retardée par rapport au début d'extraction de l'oxygène, la vasodilatation des petits vaisseaux augmente le flux en sang artériel chargé en oxygène. La consommation en oxygène est sur-compensée par une large augmentation du débit sanguin. La concentration en désoxyhémoglobine diminue par rapport à celle d'oxyhémoglobine. Le temps de relaxation  $T2^*$  augmente et ainsi que le signal BOLD avec un pic d'amplitude maximale 4 à 6 secondes après le déclenchement de l'activité neuronale.
- Phase 4 : Retour à l'état de base. Fin de l'activation transitoire des neurones, le signal BOLD diminue jusqu'à une amplitude inférieure au niveau de base. Ce sous-dépassement, « post stimulus undershoot », est dû à la réduction du flux sanguin et à l'augmentation du volume sanguin désoxygéné [Chen and Pike, 2009].

**Séquence d'acquisition et résolutions.** L'IRMf BOLD utilise une technique d'imagerie ultra-rapide sensible à la relaxation  $T2^*$ . Les séquences sont de type écho planar ultra-rapide (Echo Planar Imaging (EPI)) pour l'acquisition rapide et successive d'images IRM. Sa résolution spatiale (de l'ordre de  $1 \text{ mm}^3$ ) est moins bonne que celle de l'IRM anatomique, mais elle possède une bonne résolution temporelle ( $\sim 1 \text{ sec}$ ) [Buxton, 2013]. L'EPI permet l'acquisition ultra rapide d'images : une image toutes les 100 ms et pour le volume du cerveau entier 2 à 3 secondes. Cette rapidité minimise les artefacts de mouvements du patient. L'EPI est sensible au temps de relaxation  $T2^*$  ce qui produit des distorsions dans les régions à forte susceptibilité magnétique. Lors d'une séquence EPI, tout d'abord, un module d'excitation prépare les spins. Il est caractéristique du signal que l'on cherche à acquérir. Puis, simultanément un fort gradient de codage de fréquence et un gradient de codage de phase sont appliqués successivement afin de permettre le recueil du signal RMN et le remplissage rapide de l'espace  $K$  du domaine de Fourier. Puis, la transformée de Fourier 2D inverse est appliquée pour former une image IRM. En IRMf BOLD de tâches, il est possible pour un voxel (pixel en 3D) d'obtenir d'une série temporelle des valeurs d'intensité à cet emplacement spatial. Elle permet l'analyse statistique de la corrélation entre les variations du signal BOLD et le paradigme d'activation [Friston et al., 1994b]. La variation d'amplitude du signal BOLD est assez petite [Buxton, 2013]

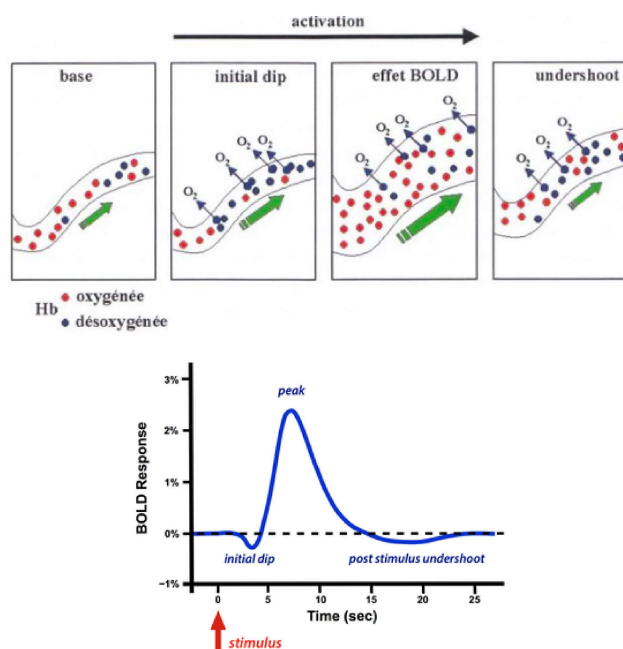


FIGURE 2.5 – Chronologie de la réponse hémodynamique du signal BOLD à une stimulation très brève (2 sec). (1) État de base : les vaisseaux sanguins contiennent de l'oxyhémoglobine et du désoxyhémoglobine. (2) Activation neuronale, augmentation de l'extraction d'oxygène vers les tissus cérébraux et augmentation de désoxyhémoglobine, brève diminution signal BOLD. (3) Vasodilatation et augmentation du débit sanguin cérébral, augmentation de la concentration en oxyhémoglobine, augmentation signal BOLD. (4) Retour à l'état de base.

(voir Figure 2.9b). Des répétitions d'acquisition sont nécessaires pour une meilleure détection des changements hémodynamiques et pour maximiser le Rapport Signal à Bruit (RSB).

#### 2.4.2 IRMf de perfusion par marquage de spins artériels (ASL)

**Principe général.** L'imagerie ASL est une technique de perfusion par marquage des spins artériels (ASL arterial spin labeling) [Detre et al., 1992] [Williams et al., 1992]. Cette technique d'imagerie est non invasive, elle ne nécessite pas l'injection d'un produit de contraste. Les protons d'hydrogène de l'eau artérielle intra-vasculaire sont marqués par une ou plusieurs impulsions d'onde RF. Ces impulsions inversent l'aimantation longitudinale du sang artériel modifiant leur temps de relaxation T1. Ce sont les molécules d'eau du sang artériel marquées qui se comportent comme un agent de contraste. La durée de vie de ce traceur endogène et diffusible dépend du temps de relaxation longitudinale du sang (1300-1750 ms) [Zhang et al., 2013]. Le sang artériel contenu dans les vaisseaux du cou est marqué en amont du volume d'intérêt à imager (voir Figure 2.6a). Les protons marqués vont se déplacer dans le réseau vasculaire artériel pour atteindre le lit des capillaires où ils vont passer dans le compartiment extra-vasculaire. Cette technique d'imagerie de perfusion est caractérisée par un temps de transit du sang artériel TTA (1-2 sec). Il correspond au temps nécessaire mis par les protons marqués pour atteindre les tissus cérébraux à perfuser.

Deux types d'acquisitions vont être réalisées. D'une part, après un temps d'attente TI (temps d'inversion), les images marquées sont acquises contenant les signaux des protons marqués et ceux des protons des tissus statiques. D'autre part, les images contrôles sont acquises, sans marquage, contenant le signal des protons à l'équilibre et ceux des tissus statiques. Puis le signal de perfusion est obtenu par différence entre les images marquées et de contrôles permettant par ailleurs d'annuler le signal des tissus statiques (voir Figure 2.7). Les images obtenues ont un faible RSB. La différence du signal de perfusion entre l'image marquée et l'image contrôle est faible, inférieure à 1%. Il est nécessaire de répéter l'acquisition pour obtenir plusieurs dizaines de couples d'images marquées-contrôles puis de les moyenner pour élever le RSB. La variation de signal de débit obtenue est alors de quelques dizaines de pourcents [Buxton, 2013] (voir Figure 2.9a). De plus, à partir de ces images de perfusion le Débit sanguin cérébral (Cerebral Blood Flow) (CBF) quantifié d'une région peut être calculé. Ainsi, l'ASL peut être utilisée comme technique d'imagerie de perfusion et de quantification du débit sanguin tissulaire.

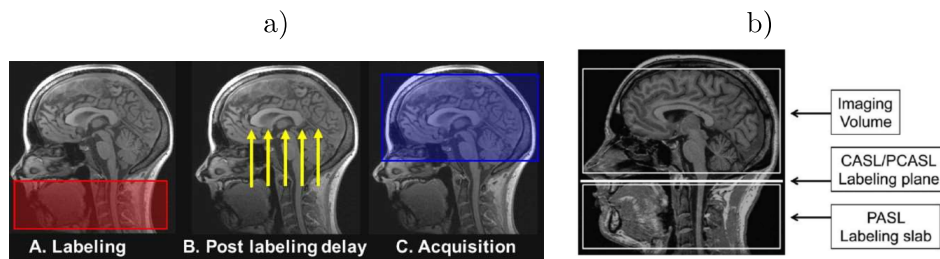


FIGURE 2.6 – Marquage des protons du sang artériel. a) Le sang artériel est marqué en amont de la région à imager, les protons du sang marqués se déplacent dans le compartiment extra-vasculaire pour finalement atteindre la région à imager [Ferré et al., 2013]. b) Volume d'intérêt à imager et régions de marquage des techniques CASL, PASL et pCASL [Alsop et al., 2015]

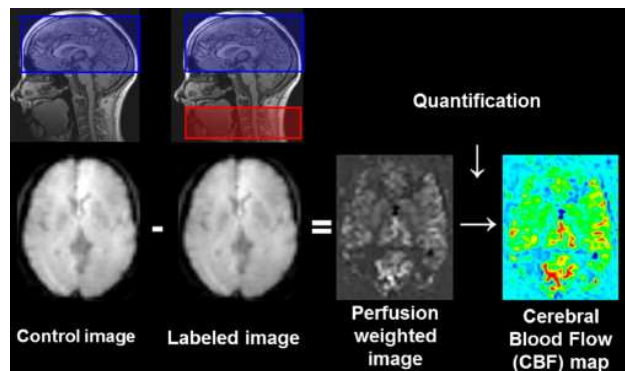
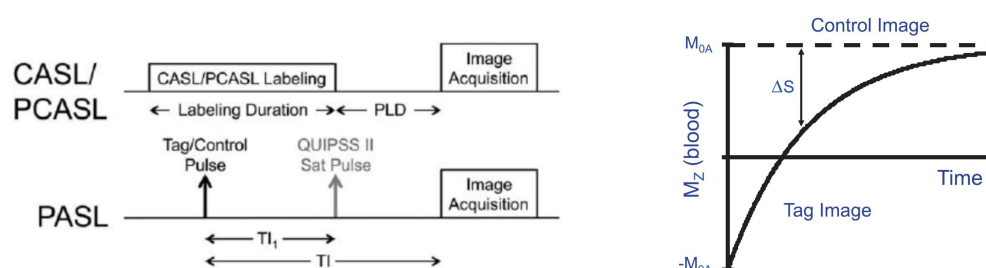


FIGURE 2.7 – Principe général pour l'acquisition des cartographies de perfusion et de variation du débit sanguin cérébral (CBF) [Ferré et al., 2013].

**Séquence d'acquisition.** La durée du marquage des protons du sang artériel est proportionnelle au volume de sang marqué délivré aux tissus, ils sont corrélés au RSB obtenu [Alsop et al., 2015]. Il existe trois techniques d'ASL, elles diffèrent par l'étendue spatiale et la durée du marquage. Toutes les trois sont composées d'un module de marquage et d'un module de lecture du signal (gradient pour l'acquisition).

- Marquage continu CASL (Continuous ASL) [Dette et al., 1992] [Williams et al., 1992] [Dai et al., 2008]. Les protons du sang artériel sont marqués en continu, pendant 1 à 4 secondes, par une longue impulsion d'onde RF de faible amplitude. L'aimantation longitudinale des protons est inversée au fur et à mesure de son passage dans une étroite région de marquage (voir Figure 2.6b). En même temps, un fort gradient est appliqué dans la direction du flux pour la sélection du signal à acquérir. Cette technique donne un RSB élevé, car la durée de marquage est longue ainsi le bolus de sang marqué est important. Cette séquence peut provoquer des effets indésirables de transferts d'aimantation et de dépôts énergétiques. Si la zone d'inversion du signal déborde, la saturation des tissus voisins va dégrader le signal. Elle apparaît lors de la différence d'images conduisant à une diminution indirecte de l'intensité du signal de la zone imagée.
- Marquage pulsé PASL (pulsed ASL). Cette technique utilise une courte impulsion d'onde RF d'amplitude élevée, pendant 10 à 20 ms, pour inverser une large zone contenant du sang artériel proche du volume à imager [Wong et al., 1998] [Alsop et al., 2015] (voir Figure 2.6b). À cause de la durée du marquage, le volume du bolus de sang artériel marqué, le transfert énergétique et le RSB résultant sont faibles.
- Marquage pseudo-continu pCASL (pseudo-continuous ASL). C'est une technique hybride entre CASL et PASL. Elle utilise une longue série de courtes impulsions d'onde RF avec un fort gradient de sélection de coupes. Environ 1000 impulsions d'ondes RF sont émises pendant 1 ms chacune ce qui augmente l'efficacité du marquage [Dai et al., 2008]. Le sang artériel est marqué au fur et à mesure de son passage dans une région d'inversion étroite (voir Figure 2.6b). La durée de marquage du bolus et le volume de sang marqué délivré aux tissus sont plus élevés qu'en PASL mais le RSB est inférieur à celui obtenu avec la marquage CASL.



a) Chronologie d'acquisition ASL [Alsop et al., 2015]      b) Inversion de l'aimantation longitudinale [Buxton, 2013]

FIGURE 2.8 – Les 3 techniques ASL : CASL Continuous ASL, pCASL pseudo-continuous ASL et PASL pulsed ASL. Pour CASL et pCASL, le sang artériel est marqué pendant une durée de marquage. a) En PASL, une courte impulsion déphase les spins du sang artériel au temps  $T_I$ , et une deuxième impulsion peut être utilisée pour saturer les tissus voisins à  $T_{I_1}$ . Pour CASL et pCASL on attend un temps PLD (post-labeling delay) choisi plus long que le TTA (temps de transit du sang artériel) et pour PASL après un temps  $(T_I - T_{I_1})$  pour permettre aux spins marqués d'atteindre la région d'intérêt à imager. b) Les protons du sang artériel sont déphasés de  $180^\circ$  inversant leur aimantation longitudinale allongeant leur temps de relaxation  $T_I$ .

L'écho planar-imaging est la technique d'acquisition utilisée pour ces types d'ASL. Malgré la rapidité d'acquisition, l'ASL reste sensible aux mouvements du patient étant donné qu'elle repose sur la différence d'images. Ces artefacts de mouvements peuvent être partiellement atténués par la suppression de l'arrière-plan [Alsop et al., 2015].

La technique d'ASL est utilisée en imagerie anatomique pour observer la perfusion cérébrale et détecter ses anomalies dans des images 2D et 3D. L'exécution d'une tâche ou une stimulation externe peuvent être ajoutées pendant l'acquisition des images, elle devient alors de l'IRMf ASL (3D+t). La perfusion et le débit sanguin peuvent être mesurés en fonction du temps pendant des tâches impliquant le cortex visuel [Leontiev and Buxton, 2007] [Huneau et al., 2018], le cortex moteur [Huneau et al., 2018], et encore le cortex pré frontal [Kim et al., 2006].

**Comparaison des techniques d'IRMf ASL et d'IRMf BOLD.** L'IRMf ASL et l'IRMf BOLD sont utilisées pour mesurer la réponse du couplage neurovasculaire. Le signal mesuré est basé sur la variation locale de susceptibilité magnétique due à l'oxygénation du sang en BOLD et dû au module de déphasage des spins en ASL. Le temps de relaxation en  $T2^*$  des molécules d'eau du sang artériel ralentit, conduisant à une hausse du signal mesuré. L'ASL fournit une quantification absolue du débit sanguin cérébral. Tandis que le signal BOLD résulte d'une interaction complexe entre les changements de débit sanguin cérébral, de volume sanguin cérébral et de consommation d'oxygène. Elles permettent une localisation indirecte de l'activité neuronale. Ces techniques mesurent des signaux différents aux localisations différentes. Le signal hémodynamique ASL est localisé dans les artérioles et dans les capillaires (lieu d'échange d'oxygène entre les milieux intra et extra-vasculaire). Alors que le signal BOLD vient des changements d'oxygénation du sang contenu dans les veinules et dans les veines. Chez des sujets sains, les variations de débit mesurées en ASL sont de l'ordre de 40 à 100% alors que les variations de signal BOLD varient de 1 à 2% [Leontiev et al., 2013] [Buxton, 2013] (voir Figure 2.9). L'acquisition simultanée des signaux BOLD et ASL est possible avec la technique d'ASL à deux temps d'écho (TE) (dual-écho) avec des séquences EPI sensibles au temps de relaxation  $T2^*$  [Leontiev et al., 2013] [Ghariq et al., 2014] [Ivanov et al., 2017] [Huneau et al., 2018].

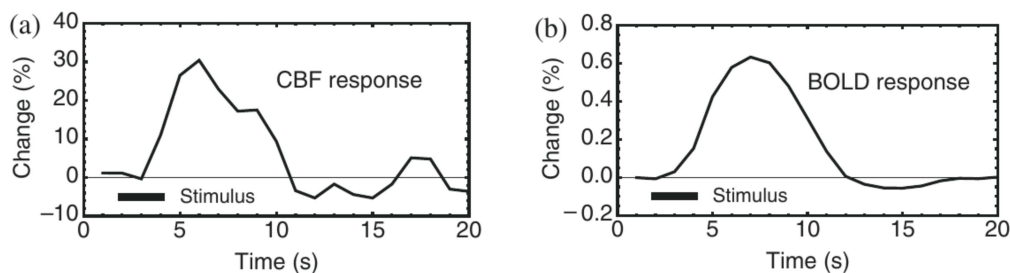


FIGURE 2.9 – Comparaison des variations du signal de débit ASL (CBF) (a) et du signal BOLD (b) pendant une stimulation courte (2 sec) [Buxton, 2013].

Les résolutions spatiales et temporelles sont meilleures en BOLD par rapport à celle de l'ASL [Liu and Brown, 2007]. Tout d'abord parce que le signal ASL dépend d'une différence d'images, produisant un petit décalage temporel entre deux images de perfusion ce qui n'est pas le cas entre deux coupes BOLD. Mais aussi parce que le temps de répétition TR utilisé

par image BOLD (1-3 sec) est plus court que celui utilisé en image de perfusion ASL (3-8 sec) [Detre and Wang, 2002]. Le RSB en ASL est aussi inférieur à celui du signal BOLD car les acquisitions ASL plus bruitées [Buxton, 2013]. Atteindre un RSB équivalent au signal BOLD est possible avec un marquage plus important du sang artériel soit par utilisation un champ magnétique de la machine IRM plus puissant ou par un marquage plus long des protons du sang artériel. Ceci pourrait conduire à une relaxation longitudinale ralentie : la perte de marquage serait plus lente pendant le temps de transit, résultant en un signal de perfusion plus important [Wang et al., 2002] [Ivanov et al., 2017]. La suppression du fond améliore le RSB en ASL, mais pas en BOLD [Ghariq et al., 2014].

Des études récentes chez l'homme ont montré que l'ASL permet une meilleure localisation de l'activité cérébrale avec une intensité de signal supérieure à celle mesurée en BOLD lors de tâches motrices [Donahue et al., 2009] [Boscolo-Galazzo et al., 2014] et visuelles [Leontiev and Buxton, 2007]. Les données ASL ne remplacent pas le signal BOLD, mais elles complètent son interprétation étant donné qu'elles permettent une mesure directe des variations de flux de sanguin.

### 2.4.3 Pré-traitements en IRMf

Dans le but d'analyser statistiquement les résultats obtenus intra-sujets et inter-sujets, quelques pré-traitements sont nécessaires sur les images d'IRMf :

1. Préparation des images : supprimer les premiers volumes de chaque série (avant la stabilisation du signal IRM) et vérifier les positions à l'origine des images.
2. Recalage temporel (ou slice timing) : corriger le décalage d'acquisition entre les coupes par interpolation temporelle entre les images. Les coupes d'un volume sont acquises successivement et non simultanément. Cette étape est possible avant ou après les réalignements intra-sujets et inter-sujets.
3. Réalignement spatial intra-sujet : corriger les mouvements de tête du sujet par coregistration rigide (translation, rotation) sur l'image moyenne ou si disponible sur l'image anatomique haute résolution pondérée en T1. Cette étape de recalage anatomique-fonctionnelle permet la superposition d'images anatomiques et fonctionnelles.
4. Normalisation spatiale inter-sujets : recaler toutes les images dans repère commun de référence (template type Talairach) pour rendre possibles les études de groupe.
5. Quantification en IRMf ASL du débit sanguin cérébral (CBF), à partir du modèle de [Buxton et al., 1998a] par soustraction d'images marquées-contrôles. Le débit moyen peut être calculé par voxel et par région. Le signal à l'état de base est calculé en moyennant les images à l'état de repos. Ce signal est utilisé pour calculer les variations relatives de débit sanguin par rapport à l'état de repos (%).
6. Lissage spatial par produit de convolution avec un filtre passe-bas gaussien (taille du noyau : typiquement 6 mm intra-sujets, 12 mm inter-sujets).

## 2.5 Traitements actuels des données d'IRMf

Une fois les données d'IRMf pré-traitées, elles peuvent être utilisées notamment dans le cadre de la connectivité fonctionnelle pour localiser les régions cérébrales fonctionnelles associées aux tâches du paradigme expérimental. Dans ce sens et pour caractériser la forme de la réponse de la dynamique vasculaire, des méthodes de traitements de données d'IRMf sont utilisées. La principale méthode d'analyse est le Modèle Linéaire Général (General Linear Model) (GLM) [Friston et al., 1994a]. Cette approche est couramment utilisée pour analyser les dépendances statistiques des données d'IRMf régionales aux instants d'apparition des blocs de stimulation pendant un paradigme expérimental. Par ailleurs, cette approche permet aussi d'estimer la forme de la Fonction de réponse hémodynamique (FRH) (ou fonction de réponse impulsionnelle, IRF) caractérisant la dynamique vasculaire. Sa forme est susceptible de varier entre les régions cérébrales, les sujets, les conditions expérimentales et pathologiques [D'Esposito et al., 2003] [Chen et al., 2015]. Nous verrons aussi par la suite que les données d'IRMf peuvent être analysées par une approche bayésienne avec l'introduction d'informations *a priori* ou encore par une approche de modélisation paramétrique avec un modèle basé sur la physiologie du couplage neurovasculaire.

En particulier, les données ASL peuvent être traitées avec une approche différenciée ou non. Les approches différenciées considèrent l'alternance des images marquées et non-marquées. Ces images sont soustraites pour obtenir un signal temporel de perfusion [Woolrich et al., 2004] [Liu and Wong, 2005] [Mumford et al., 2006]. Cette soustraction réduit le RSB du signal obtenu. Les données ASL peuvent aussi être analysées avec une approche non-différenciée [Mumford et al., 2006] [Hernandez-Garcia et al., 2010].

### 2.5.1 Approche classique : le modèle linéaire général GLM

Le GLM est un modèle descriptif de la dynamique vasculaire qui peut être utilisé pour l'analyse statistique des données d'IRMf BOLD et ASL [Mumford et al., 2006] [Hernandez-Garcia et al., 2010]. Il est utilisé pour détecter l'activité cérébrale induite par une stimulation et pour estimer la FRH. Ces étapes sont réalisées de manière indépendante et séparée. La démarche classique de traitements des données cherche à reproduire la réponse hémodynamique par estimation de sa FRH à partir des données expérimentales. La forme de la FRH est souvent supposée connue à l'avance. L'approche n'exploite pas l'information spatiale des voxels voisins. Elle détecte, voxel par voxel, ceux dont la variation de signal dans le temps est liée de manière statistiquement significative au paradigme expérimental. Les pixels considérés comme statistiquement significatifs sont superposés à une image anatomique haute résolution pour créer des cartes d'activation.

#### 2.5.1.1 Principe du modèle linéaire général GLM

Le GLM est utilisé dans les études IRMf pour déterminer comment le cerveau répond à différentes conditions expérimentales (tâche ou stimulation). Le GLM utilise un modèle

convolutif pour décrire la relation entre le stimulus et la réponse hémodynamique. Cette relation est modélisée par un Système Linéaire Invariant (SLI) dans le temps, transformant un signal d'entrée en un signal de sortie, sans hypothèses et paramètres physiologiques [Vazquez and Noll, 1998]. Ce modèle suppose que le signal de sortie dépend linéairement de la durée du stimulus, ainsi que de la stationnarité spatiale et temporelle. L'approche classique d'estimation des paramètres du GLM est une simple régression linéaire. Le GLM permet d'exprimer le signal d'IRMf d'un voxel  $v$  comme étant la somme d'un ou de plusieurs régresseurs pondérée par un facteur d'amplitude selon :

$$\mathbf{y}_v = \mathbf{X}\boldsymbol{\beta}_v + \mathbf{b}_v = \sum_{r=1}^R \beta_v(r)\mathbf{x}(r) + \mathbf{b}_v \quad (2.2)$$

avec  $\mathbf{y}_v$  représentant le signal hémodynamique mesuré d'un seul voxel en fonction du temps,  $\mathbf{X}\boldsymbol{\beta}_v$  le signal utile avec  $\mathbf{X}$  la matrice de design,  $\boldsymbol{\beta}_v$  les coefficients de régression linéaire de  $R$  régresseurs, et  $\mathbf{b}_v$  le bruit résiduel pour ce voxel  $v$ .

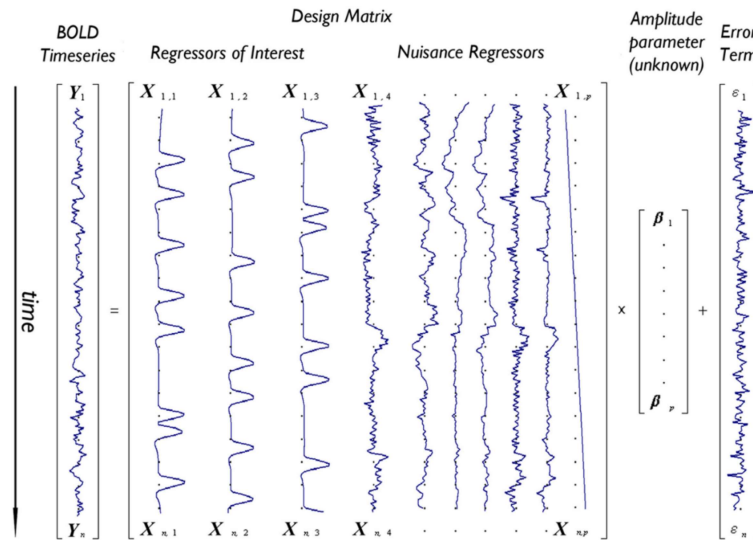


FIGURE 2.10 – Représentation du modèle GLM pour le signal BOLD d'un voxel décrit par la combinaison linéaire entre la matrice de design  $\mathbf{X}$ , le vecteur des amplitudes inconnues  $\boldsymbol{\beta}_v$  et enfin le terme d'erreur résiduelle  $\mathbf{b}_v$ . Ici, la matrice de design  $\mathbf{X}$  contient 10 régresseurs dont 3 régresseurs d'intérêt pour 3 tâches expérimentales, des régresseurs de nuisance pour les basses fréquences de mouvement et de dérive [Monti, 2011].

Plus précisément comme illustré par la Figure 2.10, le vecteur  $\boldsymbol{\beta}_v$  contient les poids inconnus fixant l'amplitude et l'association unique d'un ou plusieurs régresseurs pour reproduire les données  $\mathbf{y}_v$ . Le bruit résiduel  $\mathbf{b}_v$  est supposé gaussien, et identiquement et indépendamment distribué (*i.i.d*) entre les voxels. La matrice de design  $\mathbf{X}$  contient un ensemble des régresseurs. Elle peut avoir une forme plus ou moins complexe. Chacune de ses colonnes est construite pour refléter un régresseur spécifique influençant le signal  $\mathbf{y}_v$ . Dans l'exemple des signaux d'IRMf BOLD, elle peut contenir entre autre un régresseur pour le signal à l'état de base, des régresseurs d'intérêt pour chaque condition du paradigme expérimental, et des régresseurs supplémentaires pour caractériser les nuisances basses fréquences comme les dérives de la machine IRM ou encore les artefacts de mouvements cardiaques et respiratoires. Ces derniers

représentent des composantes qui varient en même temps que le signal d'IRMf. Les régresseurs d'intérêt, quant à eux, regroupent un ensemble de formes idéalisées pour prédire la forme de la réponse hémodynamique si le voxel d'intérêt  $v$  est activé en raison d'une tâche ou d'un stimulus. Chacun des régresseurs d'intérêt est construit par une convolution entre le signal de stimulation et une forme définie de fonction de réponse impulsionnelle pour transformer le signal neuronal en signal vasculaire attendu.

Par exemple, pour l'analyse combinée des signaux BOLD et ASL, les régresseurs contenus de la matrice de design peuvent décrire le signal BOLD lié à la tâche décrivant les changements de l'effet BOLD et son signal à l'état de base, le signal de perfusion ASL de base correspondant à la différence contrôle/marqué au repos, et le signal ASL lié à la tâche décrivant la différence contrôle/marqué due à l'activation. Par ailleurs, il a été montré que l'approche GLM est plus efficace sur des données ASL non-différenciées [Mumford et al., 2006] [Hernandez-Garcia et al., 2010].

L'approche standard de traitement consiste à ajuster le GLM aux données d'IRMf. L'approche d'estimation est basée sur le maximum de vraisemblance en supposant que le bruit est gaussien et *i.i.d* avec  $b_v \sim \mathcal{N}(0, \sigma_v^2 \mathbf{I}_N)$  et  $\mathbf{y}_v \sim \mathcal{N}(\mathbf{X}\beta_v, \sigma_v^2 \mathbf{I}_N)$ . Dans ce cas, l'approche revient à une méthode des moindres carrés pour minimiser l'erreur entre le signal observé du voxel  $\mathbf{y}_v$  et le signal utile estimé  $\mathbf{X}_v \hat{\beta}_v$ . Les paramètres  $\beta_v$  du GLM sont estimés par régression linéaire. L'estimation du vecteur  $\hat{\beta}_v$  revient à minimiser  $(\mathbf{y}_v - \mathbf{X}\beta_v)^T(\mathbf{y}_v - \mathbf{X}\beta_v)$  par rapport à  $\beta_v$ . Les paramètres inconnus  $\beta_v$  et leur variance sont non biaisés. Ils sont estimés selon

$$\hat{\beta}_v = (\mathbf{X}_v^T \mathbf{X}_v)^{-1} \mathbf{X}_v^T \mathbf{y}_v \quad (2.3)$$

$$\text{var}(\hat{\beta}_v) = \sigma_v^2 (\mathbf{X}_v^T \mathbf{X}_v)^{-1}. \quad (2.4)$$

Les poids  $\beta_v$  déterminent la contribution relative de chaque régresseur dans les données expérimentales. Des tests statistiques sont utilisés pour déterminer si un voxel est significativement activé. Ils sont employés pour vérifier la significativité de l'estimation des  $\beta_v$ . Le test de Student (ou test t) est utilisé dans le cas d'une condition expérimentale et le test de Fisher lors de la combinaison de plusieurs conditions expérimentales.

Le GLM repose sur deux principales hypothèses qui peuvent être contestées [Monti, 2011]. Premièrement, le GLM est une approche uni-variée, qui calcule les poids de régresseurs voxel par voxel supposant que les signaux de chaque voxel sont indépendants les uns des autres. Deuxièmement, le modèle suppose que les erreurs sont aléatoires et indépendantes, suivant une distribution gaussienne avec une moyenne nulle. De plus, la modélisation linéaire du GLM n'est pas adaptée aux non linéarités du signal IRMf. La modélisation linéaire constitue une approximation plus simple de la dynamique du signal IRMf qui peut être satisfaisante dans le cas d'un signal BOLD peu bruité. Enfin, il ne prend pas en compte l'état physiologique et ni les conditions pathologiques du cerveau ce qui peut dégrader les résultats de détection.

### 2.5.1.2 Modélisation de la fonction de réponse hémodynamique (FRH)

La nature de la FRH n'est pas encore totalement comprise, elle résulte de l'implication de plusieurs processus. Son amplitude, sa vitesse de croissance et de décroissance, sa durée

et sa forme peuvent varier selon les tâches, les régions cérébrales, les sujets, les pathologies [D'Esposito et al., 2003] [Chen et al., 2015]. La FRH peut être décrite par une fonction analytique dépendant de plusieurs paramètres.

Le GLM permet une modélisation de la réponse vasculaire à travers la recherche de sa FRH (ou réponse impulsionnelle). Classiquement le GLM fait intervenir, dans la matrice de design  $\mathbf{X}$ , un régresseur construit à partir d'une réponse impulsionnelle de forme canonique. La détection de l'activité cérébrale est basée sur cette forme canonique. Cette forme est décrite par défaut par la différence entre deux fonctions Gamma [Friston et al., 1998] dans le but de modéliser des non linéarités observées comme le sous dépassement post-stimulus. Cette forme canonique est fixe et supposée constante pour le cerveau entier [Friston et al., 1994a], son amplitude varie entre les voxels entraînant un lissage spatial de la réponse hémodynamique.

Indépendamment de la détection de l'activité cérébrale, la forme de fonction de réponse hémodynamique peut être modélisée et estimée. Tenir compte de la variabilité de la forme de la réponse impulsionnelle hémodynamique permet de limiter les erreurs de modélisation du signal IRMf. La modélisation de la FRH peut être réalisée par une approche paramétrique non-physiologique. Cette réponse impulsionnelle peut être définie soit par une fonction Gamma [Friston et al., 1998] soit par une fonction de Poisson [Friston et al., 1994a], ou alors par des bases de fonctions comme un ensemble de fonctions Gamma, une base de fonctions de Fourier, ou encore une base de fonctions inverse logit (sigmoïde) [Lindquist et al., 2009] [Shan et al., 2014]. Une approche encore plus flexible sans hypothèse sur la forme de la réponse impulsionnelle consiste à utiliser un ensemble de fonctions plausibles et variées (logit inverse, polynômes de Legendre, sinus, fonction définie par l'utilisateur, fonction d'impulsion finie, splines-B d'ordre élevé, etc.) [Vincent et al., 2014].

Les modèles semi-paramétriques peuvent être utilisés dans le but de capturer encore plus de variabilité dans la forme de la FRH. Ils utilisent les dérivées par rapport au temps et en fonction des paramètres de dispersion. Les dérivées temporelle et de dispersion sont alors ajoutées comme régresseurs dans la matrice de design  $\mathbf{X}$ . La première dérivée est ajoutée pour décrire le décalage temporel du pic maximum et la deuxième pour faire varier la largeur de la FRH. Elles apportent une meilleure précision et de la flexibilité dans la modélisation de la FRH. La modélisation de la FRH pourrait être améliorée en utilisant une estimation plus fine en prenant en compte des corrélations spatiale et temporelle d'un ensemble de voxels ou en estimant explicitement une FRH voxélique par une approche de réponse impulsionnelle finie régularisée ou encore par une approche système en estimant directement sa fonction de transfert [Aydin et al., 2020].

### 2.5.2 Approches bayésiennes

Le traitement des données d'IRMf peut être réalisé d'autre part dans un cadre bayésien. Ce cadre permet des extensions multivariées du GLM existant pour améliorer les résultats de traitements. Les approches bayésiennes permettent d'ajouter de l'information *a priori* pour améliorer les résultats d'analyse statistique des données d'IRMf BOLD [Friston, 2002] [Woolrich et al., 2004] [Bakhous, 2013] et d'IRMf ASL [Liu and Wong, 2005] [Vincent et al., 2010] [Frau Pascual, 2016]. Elles permettent de prendre en compte la

corrélation spatiale entre les voxels avec l'introduction d'un *a priori* de champ de Markov [Vincent et al., 2010] ou encore la corrélation temporelle par ajout de régularisation temporelle [Ciuciu et al., 2003].

Les modèles bayésiens utilisent une connaissance *a priori* pour l'estimation des paramètres à travers la spécification de distribution de probabilité. Ces approches basées sur l'inférence bayésienne définissent une combinaison entre la vraisemblance, et les lois *a priori* des variables et des paramètres du modèle. Elles utilisent le théorème de Bayes pour mettre à jour la probabilité d'une hypothèse avec l'apport de nouvelles informations. Il décrit une distribution avec laquelle il est possible de prédire les valeurs des points de données et quantifier l'incertitude de la prédiction. L'évaluation de la distribution *a posteriori* n'est pas facile, mais elle peut être approximée en utilisant des techniques numériques d'estimation comme les méthodes de simulation stochastique MCMC (Monte-Carlo par chaînes de Markov) ou des techniques d'approximation déterministes VEM (Variationnel Expectation-Maximisation). Le cadre bayésien permet la production de cartes de probabilités *a posteriori* complémentaires des cartes statistiques d'activation calculées avec l'approche GLM classique. Elles expriment la probabilité à partir des données qu'un voxel soit activé ou que son activation soit supérieure à un seuil donné.

### 2.5.2.1 Approche de Détection-Estimation Conjointe

Une démarche originale de traitements en IRMf est l'approche de Détection-Estimation Conjointe (Joint Detection Estimation) (JDE) [Vincent et al., 2010] [Bakhous, 2013] [Frau Pascual, 2016]. Elle réalise conjointement la détection de l'activité neuronale et l'estimation d'une FRH parcellisée (commune à un ensemble de voxels) caractérisant la dynamique vasculaire. La forme de la FRH est constante avec une amplitude variable sur le groupe de voxel voisins pour tous les types de stimuli. Elle nécessite une parcellisation *a priori* du cerveau en zones fonctionnelles homogènes pour prendre en compte la variabilité intra et inter-sujets. À cette fin, il existe différents atlas structurels qui peuvent être utilisés. Cette approche peut prendre en compte la corrélation spatiale de l'activité cérébrale dans la parcelle (séparément des autres parcelles). C'est une approche de modélisation adaptative qui peut exploiter la corrélation spatiale entre les voxels, par exemple en supposant que les amplitudes des FRH suivent spatialement un modèle de mélange gaussien gouverné par des champs aléatoires markoviens cachés [Vincent et al., 2010]. Elle peut aussi utiliser une régularisation temporelle de type réponse impulsionnelle finie régularisée (RIF-R) [Ciuciu et al., 2003]. L'approche JDE est un GLM spatialement adaptatif construit sur des FRH inconnues dépendant des parcelles avec une régularisation spatio-temporelle. Le modèle de JDE modélise le signal BOLD d'une parcelle selon

$$\mathbf{y}_v = \sum_{m=1}^M a_v^m \mathbf{X}_v^m \mathbf{h} + \mathbf{P}l_v + \mathbf{b}_v \quad (2.5)$$

avec  $\mathbf{y}_v$  le signal temporel IRMf BOLD d'un voxel,  $a_v^m$  le niveau de réponse neuronale correspondant à la condition expérimentale  $m$  du voxel  $v$  ( $a_v^m$  exprime le niveau de réponse vasculaire induit par l'excitation neuronale),  $\mathbf{X}_v^m$  une matrice binaire connue *a priori* qui

représente les occurrences du  $m^{\text{ième}}$  stimulus,  $\mathbf{h}$  la FRH commune aux voxels de la parcelle et à tous les types des stimuli.  $\mathbf{Pl}_v$  modélise les dérives basses fréquences et enfin  $\mathbf{b}_v$  pour le bruit résiduel avec  $\mathbf{b}_v \sim \mathcal{N}(0, \mathbf{\Gamma}_v^{-1})$  avec  $\mathbf{\Gamma}_v = \mathbf{\Lambda}_v / v_{b_v}$  (et  $v_{b_v}$  un paramètre libre de la variance du bruit).  $\mathbf{\Lambda}_v$  peut être soit une matrice identité lorsque le bruit est considéré gaussien *i.i.d* ou alors un modèle auto-régressif de premier ordre AR(1) lorsque la corrélation temporelle du bruit est prise en compte.

Le modèle JDE a été étendu pour le traitement des données d'IRMf ASL [Vincent et al., 2013]. Il permet la modélisation et l'estimation d'une FRH du signal BOLD  $\mathbf{h}$  et une fonction de réponse de perfusion (FRP) pour le signal de débit  $\mathbf{g}$  liées à un événement. Les formes de  $\mathbf{h}$  et  $\mathbf{g}$  peuvent être différentes. Car les niveaux de réponse BOLD et de perfusion réels ne reflètent pas les mêmes mesures, rappelons que le signal BOLD est une combinaison du signal de débit, de volume et d'oxygénation du sang. Cependant, les états d'activation sont supposés être les mêmes pour les deux niveaux de réponse. Une combinaison linéaire entre les composantes de perfusion et BOLD est modélisée selon

$$\mathbf{y}_v = \sum_{m=1}^M a_v^m \mathbf{X}^m \mathbf{h} + c_v^m \mathbf{W} \mathbf{X}_v^m \mathbf{g} + \alpha_v \mathbf{w} + \mathbf{Pl}_v + \mathbf{b}_v. \quad (2.6)$$

Le premier terme détermine la composante hémodynamique en fonction de la FRH  $\mathbf{h}$ . Le deuxième terme détermine la composante de perfusion en fonction de la réponse hémodynamique de perfusion FRP  $\mathbf{g}$ . L'effet de la différence contrôle/marqué est modélisé avec  $\mathbf{W}$ . Un troisième terme complète la modélisation de la composante de perfusion avec la perfusion à l'état de base, et enfin les termes des dérives basses fréquences ainsi que le bruit résiduel.

Ces modèles sont similaires au modèle GLM (2.2). La différence principale réside dans la matrice de design  $\mathbf{X}$ . Celle du GLM contient des régresseurs construits par la convolution entre une ou plusieurs FRH et le signal du stimulus pour une condition expérimentale donnée. Alors qu'avec l'approche du JDE, la matrice  $\mathbf{X}$  est spécifique à la  $m^{\text{ième}}$  condition expérimentale. Le produit  $\mathbf{X}_v^m \mathbf{h}$  équivaut à la convolution du vecteur codant le stimulus pour une condition expérimentale  $m$  et la FRH estimée. Les  $\beta_v$  sont indépendants entre les voxels avec le GLM alors qu'ici les termes d'amplitude  $a_v^m$  et  $c_v^m$  ajoutent une corrélation spatiale dans le JDE.

La modélisation bayésienne est utilisée pour l'estimation des différents paramètres du modèle. Le modèle probabiliste utilisé est défini par une expression de la vraisemblance et des distributions *a priori* qui sont détaillées dans [Vincent et al., 2013]. L'estimation des paramètres est réalisée par l'approximation numérique de la distribution *a posteriori* par des techniques d'estimation MCMC [Frau-Pascual et al., 2015] ou VEM [Forbes et al., 2015]. [Frau Pascual, 2016] a montré que la technique par VEM donne des résultats similaires à la technique de MCMC avec des temps de calcul beaucoup plus faibles.

L'estimation simultanée de  $\mathbf{h}$  et  $\mathbf{g}$  est difficile dans le cadre du signal ASL très bruité. L'effet de perfusion, produit par la différence entre les images contrôles et marquées, est très faible par rapport au reste du signal. Il introduit une variabilité entre les points consécutifs du signal temporel. L'utilisation de connaissance *a priori* sur la réponse hémodynamique de perfusion pourrait ajouter de l'information appropriée pour l'estimation de cette fonction. En

ce sens, [Frau-Pascual et al., 2015] ont incorporé des informations physiologiques pour rendre l'estimation plus robuste. Ils ont ajouté une relation physiologique linéaire entre  $h$  et  $g$  à partir des équations différentielles du modèle du Ballon [Buxton et al., 1998b]. Cette relation permet d'informer la modélisation de la composante de perfusion à partir de la composante hémodynamique BOLD qui a un RSB plus élevé grâce à sa procédure d'acquisition. Cette information a été injectée comme un *a priori* dans le cadre bayésien pour faciliter l'estimation de la réponse de perfusion.

L'approximation de la loi *a posteriori* sur chaque parcelle permet l'estimation des différents paramètres pour chaque parcelle du cerveau. Une carte d'activation cérébrale peut être construite avec les amplitudes de ces FRH par voxel et par conditions expérimentales. Une cartographie des probabilités du niveau d'activation par condition expérimentale est ainsi obtenue. Elle est complémentaire aux cartes statistiques obtenues avec le GLM classique.

Les travaux de [Frau Pascual, 2016] ont montré, au niveau du sujet, que le signal BOLD offre une meilleure sensibilité de détection de l'activité cérébrale par rapport au signal ASL. Le signal de perfusion donne cependant une mesure plus précise et plus localisée qui peut être quantifiée et directement reliée à l'activité neuronale. Les données ASL sont très bruitées ce qui rend les approches bayésiennes moins adaptées pour l'estimation de la FRH qu'avec des données BOLD. L'approche JDE améliore l'estimation des réponses temporelles et les résultats de détection en BOLD, mais pas en ASL.

### 2.5.2.2 Approche de modélisation causale dynamique (DCM)

[Friston, 2002] proposent une généralisation bayésienne de l'approche classique du GLM. Elle repose sur l'utilisation d'un modèle d'observation non linéaire et une estimation bayésienne de ses paramètres sur des données d'IRMf. La réponse hémodynamique peut être estimée par voxel. Contrairement aux analyses classiques, la Modélisation Causale Dynamique (Dynamical Causal Modeling) (DCM) permet d'interpréter les interactions au niveau des populations de neurones. Son objectif est de déduire le couplage entre un certain nombre de régions cérébrales et de voir comment il est influencé par les changements du contexte expérimental. Ce type d'approche est beaucoup plus proche du système neurovasculaire réel. Il intègre des connaissances physiologiques et des aspects dynamiques non linéaires sur les interactions neuronales entre différentes zones du cerveau. Ce type d'approche peut être utilisé notamment dans le cadre de la connectivité effective pour localiser et étudier l'influence d'un système neuronal sur un autre et pour tester le sens de circulation de l'information neuronale.

La DCM est basée sur un système dynamique déterministe non linéaire d'entrées-sorties (voir Figure 2.11). Ce système est soumis à des entrées multiples connues par opposition aux traitements classiques avec des entrées étant inconnues et stochastiques. Il produit des sorties hémodynamiques multiples correspondant au signal BOLD mesuré par région. Plus précisément, la DCM repose sur un modèle complet (feedforward model) pour modéliser le signal BOLD d'une ou d'un ensemble de régions cérébrales. Il est composé d'un modèle neuronal  $f$  (modèle de la réponse neuronale à un ou plusieurs stimuli) suivi d'un modèle d'observation

$g$  (modèle de la réponse hémodynamique). Les modèles  $f$  et  $g$  choisis dépendent du niveau de réalisme biologique souhaité et du type de données disponibles [Stephan et al., 2007]. Les modèles neuronaux et hémodynamiques introduits par [Friston et al., 2003] sont ceux utilisés par défaut sur les données d'IRMf BOLD, ils s'expriment selon

$$\dot{\mathbf{x}} = f(\mathbf{x}, \mathbf{U}, \boldsymbol{\theta}^{(n)}) = (\mathbf{A} + \sum_k \mathbf{B}_v^{(k)} \mathbf{u}_k(t)) \mathbf{x} + \mathbf{C} \mathbf{u}(t) \quad (2.7)$$

$$\mathbf{y} = g(\boldsymbol{\nu}, \mathbf{q}). \quad (2.8)$$

Le modèle neuronal défini, par (2.7), modélise l'activité neuronale générée par la condition expérimentale, où les dynamiques neuronales sont modélisées par une approximation de Taylor exprimée par un modèle bilinéaire. La fonction  $f$  exprime la variation de l'activité neuronale  $\dot{\mathbf{x}}$  causée par des stimuli expérimentaux  $\mathbf{U}$  et par les paramètres de connectivité  $\boldsymbol{\theta}^{(n)}$  sur l'état actuel  $\mathbf{x}$ . L'activité neuronale va commander à son tour le modèle hémodynamique  $g$  défini par (2.8). Il est construit par la mise en cascade du modèle du couplage neurovasculaire élaboré par [Friston, 2002] (le modèle FF est présenté dans la section 3.4) avec le modèle classique du Ballon [Buxton et al., 1998b] (présenté dans la section 3.2.1). Ce modèle hémodynamique va induire des variations du volume sanguin  $\boldsymbol{\nu}$  et du niveau de désoxyhémoglobine  $\mathbf{q}$  qui permettent de prédire les variations temporelles du signal BOLD mesurées en IRMf.

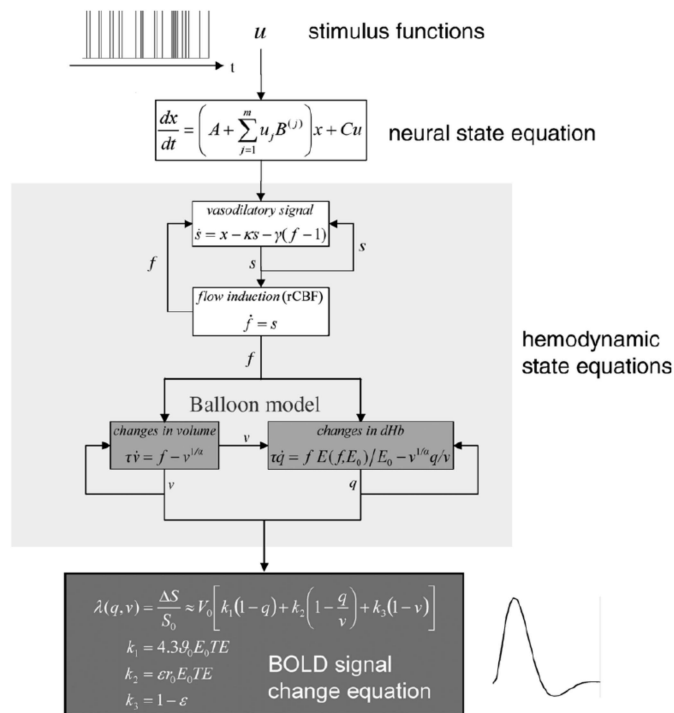


FIGURE 2.11 – Modèle utilisé pour la modélisation causale dynamique des données d'IRMf BOLD. Les fonctions d'entrée  $\mathbf{u}$  contrôlées par les stimuli provoquent des réponses neuronales  $\mathbf{x}$ , modélisées par une équation d'état neuronal, suivi de 4 équations d'état hémodynamique pour décrire la dynamique du volume sanguin ( $\boldsymbol{\nu}$ ) et de la teneur en désoxyhémoglobine ( $\mathbf{q}$ ) qui permettent de modéliser les variations du signal BOLD [Stephan et al., 2007].

La DCM utilise une approche bayésienne pour l'estimation des paramètres, avec des *a priori* empiriques pour les paramètres hémodynamiques et ceux du modèle neuronal. Cette approche

peut être utilisée pour une région cérébrale [Friston, 2002], ou plusieurs [Friston et al., 2003]. L'estimation des paramètres se fait en utilisant des approches standards d'identification des systèmes reposant sur l'inférence bayésienne avec la technique d'Expectation-Maximisation (EM) [Friston et al., 2003]. Elle utilise une formulation empirique paramétrique de Bayes pour la déconvolution avec une réponse hémodynamique supposée connue. La densité *a posteriori* est calculée, sous des hypothèses gaussiennes, à partir des densités *a priori* des paramètres de connectivité et des influences des autres régions pour assurer une estimation robuste et efficace.

Le modèle de convolution classiquement utilisé dans l'analyse standard des séries chronologiques de l'IRMf (GLM), est un cas particulier de la DCM. En utilisant une approximation bilinéaire pour déconnecter les régions, un modèle de convolution à entrée unique et à sortie unique pour chaque région du cerveau peut être reformulé comme un GLM [Friston, 2002]. Les variables causales ou explicatives qui composent la matrice de design  $\mathbf{X}$  classique deviennent les entrées du DCM et les paramètres  $\beta_v$  deviennent des mesures de la connectivité effective.

L'approche par DCM est principalement utilisée dans des applications de connectivité effective où l'influence causale entre les populations neuronales est expliquée à partir des réponses hémodynamiques d'IRMf [Friston et al., 2019] [Havlicek and Uludağ, 2020]. Mais elle pourrait aussi être utilisée en connectivité fonctionnelle pour modéliser la réponse BOLD d'une seule région corrélée au paradigme d'activation. Les DCM ne se limitent pas à des systèmes linéaires ou instantanés. Ils sont non linéaires et nécessitent un grand nombre de paramètres libres. Ils ont une plus grande crédibilité biologique que les autres approches. Toutefois, les informations *a priori*, dans le cadre bayésien, rendent l'estimation des paramètres plus difficile avec une plus grande complexité calculatoire.

### 2.5.3 Autres approches

**Approche non-paramétrique avec une réponse impulsionnelle finie (RIF).** Il est possible de modéliser la réponse hémodynamique à l'aide d'une réponse impulsionnelle finie par voxel [Goutte et al., 2000]. Avec cette approche, une réponse est estimée par voxel pour chaque condition expérimentale à partir d'un ensemble fini de coefficients. Elle traite les voxels indépendamment. Ces modèles non-paramétriques basés sur une réponse impulsionnelle finie n'imposent aucune contrainte sur la forme de la FRH.

Le cadre bayésien permet d'introduire de l'information *a priori* pour prendre en compte la corrélation temporelle. La réponse impulsionnelle finie peut être temporellement régularisée [Ciuciu et al., 2003] dans le cadre d'un formalisme bayésien. Cette régularisation va entraîner un lissage de la forme de la FRH se rapprochant de la forme physique réaliste.

Toutefois, cette approche est difficile à utiliser quand le RSB est faible, car elle est très sensible au bruit. L'approche régularisée temporellement est capable de récupérer une meilleure forme de la FRH du signal BOLD qu'avec la forme canonique du GLM [Ciuciu et al., 2003]. Cependant, le signal voxelique en IRMf ASL est plus bruité, ce qui désavantage cette méthode pour le traitement de ce type de données. Enfin, la modélisation par réponse impulsionnelle finie est

limitée et entraîne une perte de sensibilité dans la détection de l'activité cérébrale à cause de son manque de robustesse au bruit.

**Modèles paramétriques physiologiques.** Ils sont construits à partir d'hypothèses et de paramètres basés sur les connaissances biologiques. Ils cherchent à reproduire explicitement la réponse hémodynamique. Ils peuvent utiliser des paramètres physiologiques qui ont été mesurés. Ils permettent la simulation et la modélisation d'une variété de réponses physiologiques comme la réponse de débit sanguin, de volume ou de concentration de désoxyhémoglobine. Ils sont plus réalistes et complexes que les modèles précédents. Ils sont construits avec l'introduction de non linéarités pour prendre en compte les non linéarités du signal BOLD et modéliser les processus physiologiques impliqués dans le couplage neurovasculaire. Ils souffrent cependant de problèmes de compréhension incomplète des relations sous-jacents du couplage neurovasculaire et des problèmes d'identifiabilité paramétrique qui peuvent être très complexes et coûteux en terme calculatoire.

#### 2.5.4 Conclusion

Finalement, ce chapitre a permis d'introduire les principes physiques de l'imagerie fonctionnelle de perfusion d'IRMf ASL. Lors de l'analyse et de l'interprétation des résultats, un écart d'échelles existe entre la résolution des voxels d'IRMf et le phénomène physiologique du couplage neurovasculaire. L'IRMf donne une approximation de localisation de la zone d'activation. Avec une résolution spatiale de l'ordre du millimètre, un voxel peut contenir plusieurs dizaines d'artérioles et veinules, et des centaines de capillaires [Lorthois et al., 2011]. Le signal observé peut être influencé par les artérioles dilatées en amont de la région d'activation lors de l'hyperémie fonctionnelle [Chen et al., 2014]. L'hémodynamique agit comme un filtre passe-bas, en étalant les changements de l'activité électrique locale [Logothetis et al., 2001]. Toutefois, l'IRMf reste un outil efficace pour observer les altérations et les dégradations du couplage neurovasculaire chez l'homme [Blicher et al., 2012] [Iadecola, 2017] [Huneau et al., 2018] [Chen, 2019].

Les techniques actuelles de traitements des données ASL utilisent différentes approches statistiques classiques comme le GLM ou encore des approches bayésiennes plus originales avec l'ajout d'information *a priori*. Ces démarches sont purement descriptives, dans le sens où elles ne font quasiment pas d'hypothèse sur les mécanismes sous-jacents du couplage neurovasculaire. De plus, elles cherchent à modéliser une fonction de réponse hémodynamique qui peut varier en fonction des aires cérébrales, des conditions expérimentales, des sujets, des conditions pathologiques... Elles supposent que la fonction est commune et fixe pour le cerveau entier ou à l'échelle d'une parcelle de voxels. En pratique, seule son amplitude varie d'un voxel à un autre ou d'une parcelle à une autre. Cette fonction de réponse hémodynamique est estimée par déconvolution entre le signal du paradigme expérimental et la réponse hémodynamique par des approches statistiques de maximum de vraisemblance ou bayésienne. Ces approches sont satisfaisantes pour traiter des données d'IRMf BOLD mais elles sont cependant peu adaptées et insuffisantes pour le traitement des données d'IRMf ASL qui sont très bruitées. La

modélisation de la réponse hémodynamique et celle de sa fonction de réponse hémodynamique pourraient être améliorées en ASL par l'apport de connaissances biologiques. Nous allons présenter dans le chapitre suivant plusieurs modèles physiologiques originaux qui permettent de modéliser explicitement la réponse dynamique en fonction de paramètres inspirés de la biologie [Huneau et al., 2015].

# Modèles du couplage neurovasculaire

---

## Sommaire

---

<b>3.1</b>	<b>Relation entre les variations de volume et de débit sanguin . . . . .</b>	<b>51</b>
<b>3.2</b>	<b>Les premiers modèles : modèles du Ballon et de Windkessel . . . . .</b>	<b>52</b>
3.2.1	Le modèle du Ballon . . . . .	52
3.2.2	Le modèle Windkessel inspiré du modèle du Ballon . . . . .	54
<b>3.3</b>	<b>Modèles microscopiques métaboliques . . . . .</b>	<b>55</b>
3.3.1	Modèles de la micro-circulation et du transport de l'oxygène à l'échelle microscopique . . . . .	55
3.3.2	Modèles physiologiques au niveau cellulaire . . . . .	55
<b>3.4</b>	<b>Modèles physiologiques à l'échelle mésoscopique . . . . .</b>	<b>56</b>

---

La modélisation du couplage neurovasculaire est au cœur de nombreuses études. Comprendre la relation entre les changements de l'activité neuronale et ceux du système vasculaire est crucial pour l'interprétation des signaux mesurés en neuroimagerie fonctionnelle. Dans ce troisième chapitre, nous allons présenter des modèles physiologiques paramétriques du couplage neurovasculaire construits à partir de connaissances biologiques. Ces modèles sont plus complexes que ceux utilisés classiquement dans les approches classiques de traitement de données. Ils proposent de modéliser les dynamiques temporelles du couplage neurovasculaire, de la consommation en oxygène ou encore de l'effet BOLD. Elles reflètent les réponses hémodynamiques induites par une stimulation et permettent l'étude de la régulation du débit sanguin cérébral.

Tout d'abord, nous nous intéresserons aux premiers modèles historiques des variations hémodynamiques en réponse à une stimulation avec le modèle de conversion débit-volume [Grubb et al., 1974], le modèle du Ballon [Buxton et al., 1998b] et le modèle de Windkessel [Mandeville et al., 1999b] classiquement utilisés en IRMf. Puis, nous présenterons des modèles plus récents du couplage neurovasculaire à différentes échelles spatiales.

## 3.1 Relation entre les variations de volume et de débit sanguin

L'étude de référence pour quantifier la relation entre le volume et le débit sanguin cérébral a été menée par [Grubb et al., 1974]. Ils ont altéré la pression partielle en dioxyde de carbone ( $\text{paCO}_2$ ) inspirée par des primates *in vivo* pour produire une variation du débit sanguin. La  $\text{paCO}_2$  permet de mesurer de l'oxygénation du sang. Elle correspond à la pression partielle

exercée par le CO<sub>2</sub> résiduel dans le sang artériel après élimination de l'excès de dioxyde de carbone au niveau pulmonaire. La paCO<sub>2</sub> diminue avec l'hyperventilation (ou hypocapnie : [O<sub>2</sub>] augmente et [CO<sub>2</sub>] diminue) et augmente avec l'hypoventilation (ou hypercapnie : [O<sub>2</sub>] diminue et [CO<sub>2</sub>] augmente)]. Les changements globaux en débit et volume sanguin ont été mesurés avec la technique d'imagerie TEP avec un traceur O<sup>15</sup>. Ils ont trouvé que le volume total de sang, en régime permanent, peut être décrit par la relation empirique non linéaire suivante :

$$\frac{V}{V_0} = 0.8 \left( \frac{F}{F_0} \right)^\alpha \quad (3.1)$$

avec  $F$  le débit absolu [mL/100g par minute] et  $V$  le volume absolu [mL/100g],  $F_0$  et  $V_0$  leurs valeurs au repos utilisées pour la normalisation, et  $\alpha$  l'exposant de Grubb. Les couples de valeurs de débit et volume sanguin ont été ajustés à l'équation (3.1) et une valeur  $\alpha=0,38$  a été estimée. Dans cette étude, le volume sanguin total a été mesuré. Cependant, au sein d'une mesure de volume, la contribution est différente entre les compartiments vasculaires (artères, capillaires, et veines) et il est encore difficile de les isoler précisément. La dilatation des artérioles participe principalement à l'augmentation du volume sanguin cérébral [Hillman et al., 2007]. L'amplitude des variations locales du volume dépend de l'étendue de la réponse vasculaire à l'activité neuronale [O'Herron et al., 2016] [Chaigneau et al., 2007].

La valeur estimée de l'exposant  $\alpha$  varie avec les conditions expérimentales et les échelles temporelles et spatiales : 0,23 pour [Martindale et al., 2003], 0,36 en régime permanent et 0,18 en régime transitoire pour [Mandeville et al., 1999b], ou encore 0,3 pour [Jones et al., 2001]. [Barrett et al., 2012] ont rassemblé des valeurs de  $\alpha$  estimées dans le compartiment vasculaire total  $\alpha_t \in [0, 26 - 0, 40]$ ,  $\bar{\alpha}_t = 0, 34$  ; dans le compartiment artériel  $\alpha_a \in [0, 55 - 0, 69]$ ,  $\bar{\alpha}_a = 0, 62$ , et veineux  $\alpha_v \in [0, 18 - 0, 23]$ ,  $\bar{\alpha}_v = 0, 21$ . L'estimation de  $\alpha$  est plus facile en régime permanent qu'en transitoire [Mandeville et al., 1999b]. Cette relation simple fait l'approximation d'une relation qui est potentiellement beaucoup plus complexe entre les variations de débit et volume pendant l'activation neuronale [Piechnik et al., 2008].

Dans le cas de l'approximation d'un vaisseau avec un débit laminaire, en utilisant la loi de Hagen-Poiseuille (1.1),  $\alpha$  serait égal à 0,5 [Buxton, 2009]. La résistance vasculaire est proportionnelle à  $1/R^4$ , avec  $R$  le rayon du vaisseau. Le volume est proportionnel à  $R^2$ . À pression constante, si le vaisseau se dilate, et que son rayon double, sa résistance va diminuer, le débit va augmenter d'un facteur  $2^4 = 16$  et alors que le volume augmentera d'un facteur 4.

Cette relation non linéaire (3.1) de conversion débit-volume est largement utilisée dans les modèles biophysiques de la réponse BOLD à une stimulation pour des régimes de stimulations prolongée ou transitoire.

## 3.2 Les premiers modèles : modèles du Ballon et de Windkessel

### 3.2.1 Le modèle du Ballon

Le modèle du Ballon est un modèle biomécanique des changements dynamiques de concentration en désoxyhémoglobine pendant l'activité neuronale [Buxton et al., 1998b]. Il

intègre les changements dynamiques de l'oxygénation du sang et du volume sanguin. Il a été pensé pour expliquer et reproduire les effets transitoires non linéaires du signal BOLD observés empiriquement. Il apporte une compréhension quantitative des effets combinés entre les variations de volume sanguin, de débit sanguin, et d'extraction d'oxygène. Il est le premier modèle biophysique simulant les réponses hémodynamiques à l'activation cérébrale. Ce modèle est appréhendé comme une fonction non linéaire dépendant de la susceptibilité magnétique du sang et du volume sanguin.

Pendant l'activation neuronale, l'augmentation en débit local excède la sur-consommation en oxygène [Roy and Sherrington, 1890]. À cause de ce déséquilibre, le sang contenu dans les capillaires et les veines est plus oxygéné entraînant une diminution locale de la concentration en désoxyhémoglobine. C'est cet effet BOLD qui est exploité en IRMf (c.f. section 2.4.1). Le signal BOLD est principalement affecté par les vaisseaux post-capillaires : les veines. Le signal d'un voxel dépend non linéairement des échanges extra-vasculaires modifiant la quantité de désoxyhémoglobine des veines. [Buxton et al., 1998b] ont fait l'hypothèse que toute la désoxyhémoglobine se trouve dans le compartiment veineux négligeant la contribution des capillaires, et que la dilatation artériolaire qui produit une augmentation en débit entraîne une variation négligeable dans le volume sanguin total.

Un petit volume de tissu contenant des vaisseaux est modélisé comme un compartiment veineux expansible alimenté par la sortie du réseau capillaire (voir Figure 3.1). Ils proposent que les vaisseaux fonctionnent comme un ballon qui se gonfle et se dégonfle lorsque le flux sanguin cérébral change. L'augmentation du volume est une conséquence mécanique d'une hausse en débit. Les variations du débit et du volume du ballon induisent des changements en concentration de désoxyhémoglobine se reflétant dans le signal BOLD.

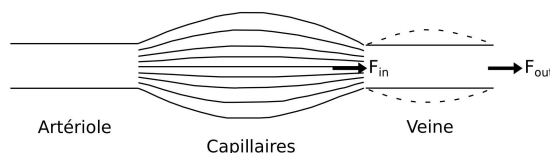


FIGURE 3.1 – Le modèle du Ballon considère le compartiment veineux comme un ballon qui se gonfle et se dégonfle (en pointillés) avec les variations de débit sanguin.

L'effet BOLD s'explique par un découplage transitoire des dynamiques du débit et du métabolisme de l'oxygène. Lors d'une longue stimulation, une baisse initiale du signal est observée, puis le signal augmente jusqu'à une valeur plateau en régime permanent et décroît avec un dépassement post-stimulus avant de retourner à la valeur de l'état de base (voir Figure 2.5). Cette dynamique s'expliquerait par un découplage transitoire, puis couplage, puis à nouveau d'un découplage du débit et du métabolisme de l'oxygène.

[Buxton et al., 1998b] ont fait l'approximation d'un tuyau entrant et sortant du ballon contenu dans un élément de volume fixe, contenant un fluide incompressible. La résistance artériolaire diminue produisant une augmentation du flux entrant  $F_{in}(t)$  dans le compartiment, le ballon veineux gonfle et la pression augmente jusqu'à ce que le flux sortant  $F_{out}(t)$  corresponde à  $F_{in}(t)$ . L'amplitude du gonflement dépend des propriétés biomécaniques du vaisseau.  $F_{in}(t)$

est la fonction motrice du système. Elle est déterminée par une fonction trapèze de réponse à un stimulus neuronal. Au lieu d'introduire dans le modèle des expressions en fonction de la pression vasculaire,  $F_{\text{out}}(v)$  est une fonction simplifiée du volume veineux. Ce modèle utilise le principe de conservation de la masse pour relier les changements en volume du compartiment veineux à la différence entre les flux entrant et sortant de ce dernier. Le taux de désoxyhémoglobine est couplé à la variation de volume en fonction des débits entrant et sortant. Le modèle du Ballon dépend des expressions suivantes :

$$\frac{dv}{dt} = \frac{1}{\tau_0} f_{\text{in}}(t) - f_{\text{out}}(v) \quad (3.2)$$

$$\frac{dq}{qt} = \frac{1}{\tau_0} f_{\text{in}}(t) \frac{E(t)}{E_0} \times f_{\text{out}}(t) \frac{q(t)}{v(t)} \quad (3.3)$$

$$E(f_{\text{in}}(t)) = 1 - (1 - E_0)^{1/f_{\text{in}}(t)} \quad (3.4)$$

$$f_{\text{out}}(v) = \frac{1}{v^\alpha} + \tau \frac{dv}{dt} \quad (3.5)$$

avec  $f_{\text{out}}(t) \frac{q(t)}{v(t)}$  le taux d'élimination de la désoxyhémoglobine par les tissus,  $E(t)$  l'extraction d'oxygène du sang quand il passe à travers le réseau capillaire,  $\tau_0$  le temps de transit moyen dans le compartiment veineux au repos. Le paramètre  $\tau$  a été ajouté dans la mise à jour du modèle [Buxton et al., 2004] pour prendre en compte les effets de la viscoélasticité en induisant un décalage temporel entre le débit et le volume. Dans l'équation (3.5),  $f_{\text{out}}(v)$  suit en régime permanent la relation empirique de [Grubb et al., 1974] et diffère en régime transitoire pour produire un comportement plus complexe.

Le modèle du ballon modélise bien la forme du signal BOLD cependant sa validité et ses hypothèses de construction sont discutées [Lorthois et al., 2011]. Il n'explique pas le couplage neurovasculaire : le processus qui va de l'activité neuronale aux changements du débit sanguin cérébral. De plus, il ne tient pas compte de la partition des dynamiques de débit, volume et consommation en oxygène dans les différents compartiments vasculaires.

### 3.2.2 Le modèle Windkessel inspiré du modèle du Ballon

Au même moment, un autre modèle biophysique a été proposé : le modèle Windkessel post-artériolaire [Mandeville et al., 1999b]. C'est un modèle de compliance<sup>1</sup> retardée. Il s'inspire des relations entre les changements de débit et de volume initialement proposées par [Buxton et al., 1998b]. Il a été étendu pour inclure une description empirique de la compliance vasculaire. Il inclut un décalage temporel entre les réponses en débit et en volume mesurées pendant une stimulation sensorielle [Mandeville et al., 1999a]. Ce modèle est construit à partir de l'effet des propriétés biomécaniques des vaisseaux et d'un formalisme électrique. Les compliances passives des capillaires et des veines répondant à la pression modulée par la contraction/dilatation des artérioles ont été introduites. Ce modèle a été construit à partir d'une artère en dilatation et d'un compartiment vasculaire Windkessel unique décrivant la dilatation artérielle et les dynamiques temporelles de la consommation en oxygène.

1. capacité d'un vaisseau à se distendre sous l'effet de la pression

Les modèles du Ballon et Windkessel ont inspiré de nouveaux travaux de modélisation du couplage neurovasculaire qui cherchent notamment à modéliser la réponse hémodynamique temporelle elle-même.

### 3.3 Modèles microscopiques métaboliques

Les modèles du Ballon et Windkessel ont aussi influencé d'autres modélisations, à plus petite échelle spatiale, qui cherchent à modéliser des phénomènes très précis sous-jacents du signal BOLD. De cette manière, des modèles de la micro-circulation et du transport de l'oxygène ont été développés pour mieux comprendre les interactions complexes qui interviennent dans l'effet BOLD (entre la consommation en oxygène et les changements de débit et de volume sanguin cérébral). Cependant, ces modèles ne proposent pas d'approche originale du contrôle du flux artériolaire par l'activité neurale. Par conséquent, ils ne permettent pas de modéliser le couplage neurovasculaire.

#### 3.3.1 Modèles de la micro-circulation et du transport de l'oxygène à l'échelle microscopique

Les modèles inspirés du Ballon et de Windkessel modélisent le réseau vasculaire regroupé en une série de compartiments artériolaires, capillaires et de veineux. Ces groupes ne permettent pas une interprétation précise à l'échelle microscopique. Certains de ces modèles mathématiques cherchent à reproduire la structure géométrique de l'arbre microvasculaire à l'échelle du voxel, pour modéliser les vasodilatations et les variations de pression vasculaire responsables de la régulation locale du flux [David et al., 2009] [Lorthois et al., 2011] [Causin and Malgaroli, 2017]. Certains d'entre eux peuvent simuler à la fois les distributions de la pression sanguine, la consommation en oxygène et les réponses hémodynamiques à partir de propriétés physiologiques mesurables en microscopie [Boas et al., 2008] [Gould et al., 2017].

La disposition spatiale du système de microcirculation cortical permet de comprendre les échanges d'oxygène entre les vaisseaux sanguins et tissus. Des modèles ont été élaborés dans le but de quantifier le transport de l'oxygène dans la micro-circulation, sa perfusion et son métabolisme dans les tissus du cortex [Kocsis et al., 2006] [Goldman, 2008].

#### 3.3.2 Modèles physiologiques au niveau cellulaire

Au niveau cellulaire, plusieurs modèles mathématiques ont été développés pour imiter certaines réactions chimiques reliant l'activité synaptique aux variations de flux sanguin et de volume [Riera et al., 2006] [Aubert and Costalat, 2002]. Certains modèles décrivent divers comportements chimiques et cellulaires allant de l'activation neuronale à la réponse mécanique sur le rayon des vaisseaux. Ils sont basés sur la signalisation par les canaux ioniques potassium  $K^+$  et calcium  $Ca^{2+}$  qui vont relaxer les cellules musculaires lisses pour dilater les petites artères [Dormanns et al., 2015] [Mathias et al., 2018]. Plusieurs compartiments peuvent être modélisés :

neurones, astrocytes, cellule musculaire lisse couplée à une cellule endothéliale, fente synaptique, espace péri-vasculaires [Dormanns et al., 2015]. Ils font intervenir de nombreux paramètres biologiques (courants ioniques membranaires et les concentrations ioniques, concentration en molécules vasoactives, concentration en oxygène) pour décrire les variations temporelles du diamètre des vaisseaux modifiant le flux sanguin.

### 3.4 Modèles physiologiques à l'échelle mésoscopique

Une approche alternative de modélisation est de fournir un modèle explicite de la réponse hémodynamique à temps continu. Son avantage est de pouvoir interpréter de manière significative et parfois biophysique les valeurs des paramètres. Différents modèles proposent de décrire et/ou d'expliquer la relation entre l'activité neuronale et des changements locaux de débit sanguin cérébral à l'échelle mésoscopique. Ils permettent la simulation du signal hémodynamique d'un voxel ( $\sim 1 \text{ mm}^3$ ) en IRMf avec une réponse rapide ( $\sim 1 \text{ sec}$ ) [Fernandez-Klett et al., 2010]. [Huneau et al., 2015] ont passé en revue les modèles existants du couplage neurovasculaire et ils ont sélectionné sept modèles (voir Figure 3.2) :

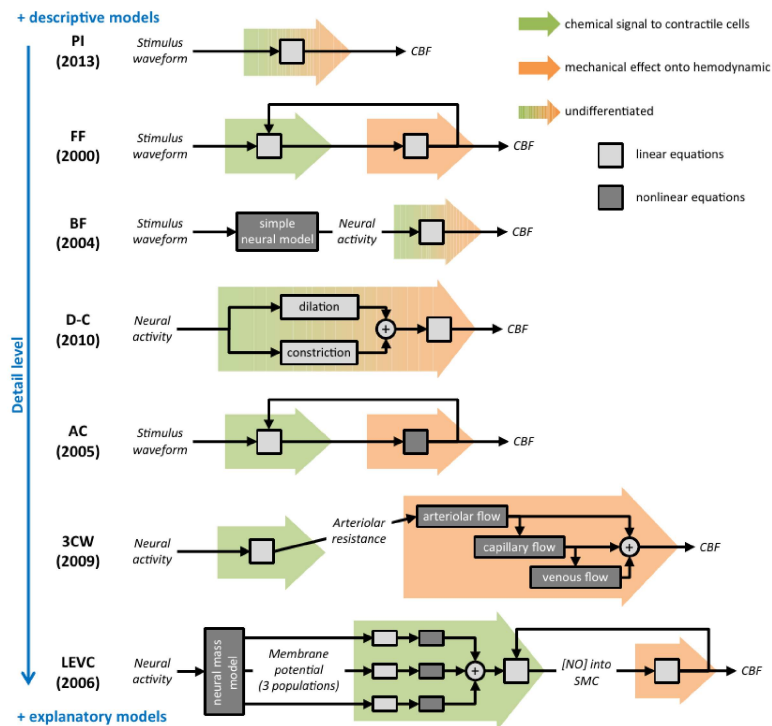


FIGURE 3.2 – Modèles dynamiques du couplage neurovasculaire existant à l'échelle mésoscopique, classés du plus descriptif au plus explicatif [Huneau et al., 2015].

- **Proximal Integration Model (PI)** modélise les réponses de débit sanguin cérébral et de consommation en oxygène produites par une brève stimulation ( $< 4\text{sec}$ ) [Kim et al., 2013] [Itoh and Suzuki, 2012]. Il fait l'hypothèse d'une vasodilatation rétropropagée rapidement des capillaires et petites artérioles proches de la région activée vers les plus grandes artères.

Ce modèle est construit comme un circuit électrique de la micro-vascularisation. La rétropropagation génère des fluctuations de pression et de flux dans les artères piales décrites par un système linéaire exprimé en fonction de la résistance, de la compliance et de la pression vasculaire. La réponse impulsionnelle du flux dépend de 3 paramètres non physiologiques (amplitude, temps d'amortissement et fréquence d'oscillation). L'activation neuronale diminue la résistance des capillaires et des petites artérioles, le circuit électrique se comporte alors comme un oscillateur amorti. L'activité neuronale modélisée comme une impulsion rectangulaire donne par convolution des réponses de débit sanguin et de consommation en oxygène.

Les fonctions de réponses hémodynamiques en débit et en consommation en oxygène estimées peuvent être utilisées pour interpréter le signal BOLD. Injectées dans le modèle classique du Ballon [Buxton et al., 2004], elles fournissent une meilleure estimation de la fonction de réponse hémodynamique BOLD [Kim and Ress, 2016]. Néanmoins, il n'a pas été directement utilisé sur des données de débit.

- **Friston Flow Model (FF)** modélise la dynamique des changements de flux sanguin cérébral régional causés par les changements de l'activité neuronale [Friston et al., 2000] [Friston, 2002]. En réponse à un stimulus, un signal chimique (variation de  $[Ca^{2+}]_i$  dans les astrocytes) entraînerait un signal vasodilatateur (libération d'oxyde nitrique) dans les artérioles. Le flux sanguin réagirait proportionnellement au signal vasodilatateur auto-régulé par le signal chimique libéré pendant l'activité neuronale. C'est un modèle dynamique linéaire simple exprimé par des fonctions différentielles du second ordre. L'activité neuronale crée un signal d'entrée induisant une variation linéaire du flux sanguin. Le flux répond comme un oscillateur harmonique amorti. Il est exprimé en fonction de 3 paramètres : l'efficacité de l'activité neuronale à provoquer une augmentation du signal, la constante de temps de décroissance du signal et la constante de temps pour la rétroaction autorégulatrice du flux sanguin.

Ce modèle FF couplé avec le modèle Ballon [Buxton et al., 1998b] dans le cadre d'une approche bayésienne donne un modèle hémodynamique complet non linéaire utilisé sur des signaux d'IRMf BOLD. Ce modèle est notamment exploité dans le cadre de la modélisation causale dynamique (DCM) du couplage neurovasculaire pour la connectivité effective du réseau neuronal [Friston et al., 2019][Havlicek and Uludağ, 2020] (c.f. section 2.5.2.2).

- **Buxton Flow Model (BF)** modélise les couplages neurovasculaire et neurométabolique de l'oxygène responsables du signal BOLD en réponse à l'activité neuronale [Buxton et al., 2004]. Les réponses du débit et du métabolisme de l'oxygène injectées dans le modèle de Ballon [Buxton et al., 1998b] produisent des variations de volume sanguin dans le compartiment veineux et du taux de désoxyhémoglobine dans les capillaires. Il complète le modèle initial du Ballon dans le but d'intégrer les non linéarités du signal BOLD (« initial dip » et « post-stimulus overshoot ») [Miller et al., 2001]. Il est basé sur l'augmentation du débit déclenchée par la relaxation des cellules musculaires lisses des artérioles. La résistance et la pression artériolaires diminuent induisant une augmentation

de la pression et du volume sanguin dans les capillaires et surtout dans les veines.

Pour représenter les non linéarités du signal BOLD, la relation entre le stimulus et la réponse du modèle doit être non linéaire. La non linéarité est exprimée dans le système neuronal (passage de la stimulation à la réponse de l'activité neuronale). Le modèle BF est purement descriptif de la relation linéaire entre l'activité neuronale simulée et la réponse en débit. Il est basé sur une convolution linéaire entre le signal de l'activité neuronale et une fonction impulsionnelle du débit produit la réponse en débit. Cette réponse impulsionnelle du débit est exprimée par une fonction gamma-variée. La réponse en débit dépend de 4 paramètres : son amplitude normalisée, la durée et l'ordre de la réponse impulsionnelle du débit et le retard entre le déclenchement de la stimulation et celui de la réponse en débit.

- **Dilation-Constriction Model (D-C)** relie les changements de l'activité neuronale à ceux du flux sanguin [Zheng et al., 2010]. Il peut s'ajuster et simuler des variations locales de débit sanguin cérébral expérimentales chez le petit animal pour des durées de stimulations de 2 à 16 secondes. Sa construction est basée sur les conséquences des mécanismes cellulaires sur le couplage neurovasculaire. L'augmentation de l'activité neuronale libère des agents vasoactifs (dilatateurs et constricteurs). Les astrocytes vont agir comme médiateurs de certains de ces agents. Les augmentations  $[Ca^{2+}]_i$  dans les pieds des astrocytes induisent la dilatation et/ou la constriction des vaisseaux sanguins adjacents [Metea, 2006] [Filosa and Blanco, 2007].

Le modèle D-C est un modèle dynamique linéaire descriptif reposant sur des hypothèses physiologiques. Il est composé de deux composantes indépendantes qui représentent les dilatations et constriction vasculaires. Différentes contributions couplées de ces deux composantes génèrent une variété de formes de réponse du débit sanguin cérébral local. Le modèle dépend de 9 paramètres descriptifs. Il est construit à partir de 2 systèmes linéaires invariants. Il est décrit par des équations différentielles du 3<sup>ème</sup> ordre. Chaque système comprend 4 paramètres. Le signal d'entrée est la variation de l'activité neuronale. Le signal de sortie, la variation temporelle du débit cérébral local, est la somme des réponses des deux composantes parallèles. Le neuvième paramètre reflète le retard entre le début de la stimulation et le déclenchement de la réponse hémodynamique.

- **Arteriolar Compliance Model (AC)** relie les changements de l'activité neuronale aux changements de la compliance artériolaire. Ces changements entraînent à leur tour des changements de rayons vasculaires et de débit sanguin cérébral [Behzadi and Liu, 2005]. Il est inspiré du modèle dynamique linéaire FF [Friston et al., 2000]. Il explique l'influence des effets de l'état vasculaire à l'état de base sur les réponses hémodynamiques. Une artériole subit à la fois une pression intra-vasculaire du sang et des forces extra-vasculaires des tissus environnants. Ces forces intra et extra-vasculaires peuvent être décrites par la compliance artériolaire totale. Elle est modélisée par la combinaison d'une composante de compliance active représentant les cellules musculaires lisses artérielles et d'une composante passive pour les tissus conjonctifs non-contractiles (comme les cellules endothéliales). Au repos, les cellules musculaires lisses contractent les artérioles

offrant une faible compliance totale. Pendant l'activation neuronale, ces cellules se détendent par l'action d'agents vasoactifs, augmentant la compliance artériolaire active afin d'augmenter le flux sanguin. Une fois que le diamètre des artérioles atteint une valeur seuil (correspondant à la plus grande expansion de la paroi), ces cellules musculaires sont considérées comme totalement détendues. Les artérioles ne sont alors contraintes que par la compliance passive.

Ce modèle est basé sur une relation non linéaire entre le rayon artériolaire et la compliance de leurs cellules musculaires lisses. Une première étape associe l'activité neuronale aux changements d'un signal vasoactif. Elle est modélisée par le système rétroactif du modèle FF ré-écrit en ajoutant des non linéarités. Une seconde étape utilise notamment la relation de Poiseuille pour relier le signal vasoactif aux changements de compliance vasculaire et de débit. Ce modèle explicatif est exprimé par des équations différentielles du second ordre. Il dépend de 6 paramètres dont les 3 paramètres du modèle FF et 3 paramètres physiologiques : le rayon artériolaire maximum normalisé, et deux constantes de temps visco-élastiques (pour l'inflation et la déflation).

Le modèle AC couplé au modèle du Ballon [Buxton et al., 1998b] permet une validation sur des données BOLD et une meilleure compréhension de ses non linéarités. Ce modèle complet explique le ralentissement des réponses hémodynamiques liées au vieillissement par une diminution de la compliance artériolaire.

- **3-Compartments Windkessel Model (3CW)** est un modèle de la consommation en oxygène et de la dilatation des petites artères associées à l'activation neuronale. Il a été construit pour séparer les influences neuro-métabolique et neuro-vasculaire dans les signaux hémodynamiques mesurés en IRMf et en imagerie optique. Il s'inspire du modèle initial Windkessel [Mandeville et al., 1999b] (mono-compartmental) pour modéliser la compliance vasculaire. Cette nouvelle version est structurée par 3 compartiments vasculaires : artères, capillaires et veines [Huppert et al., 2007]. Il modélise les réponses hémodynamiques (en débit et volume) et le transport en oxygène (à partir de la consommation en oxygène) de ces compartiments. Il peut estimer l'état de base du débit et du volume sanguin, la concentration en hémoglobine et la consommation en oxygène à partir des données expérimentales.

Pour construire ce modèle dynamique non linéaire, la pression des artères piales, la résistance et la compliance des capillaires sont considérées comme constantes. Ce modèle est construit en deux parties. La première partie est un système vasculaire de dilatation artérielle : l'activité neuronale entraîne des changements de diamètre artériolaire. Il est basé sur une convolution linéaire avec une fonction de réponse impulsionnelle Gamma variée non linéaire caractérisée par 3 paramètres descriptifs : son amplitude relative, son temps de déclenchement et sa largeur. La seconde partie est plus explicative. La résistance artériolaire dérivée des changements en diamètre artériolaire donne le flux entre les compartiments vasculaires. Ces compartiments sont construits par analogie avec un circuit électrique permettant d'utiliser les équations différentielles électriques basées sur les lois de Kirchhoff et d'Ohm. La dilatation des artères qui diminue la résistance vasculaire

d'entrée du système. Ses équations régissent les changements de flux sanguin et volume sanguin en conséquence. Il dépend d'autres paramètres comme l'exposant de Grubb et les paramètres de Windkessel (exposant de Windkessel, temps de transit vasculaire). Le modèle complet a été validé sur des données d'imagerie optique multimodale chez le petit animal.

- **Local Electro-Vascular Coupling Model (LEVC)** est construit pour comprendre la corrélation entre le signal BOLD et les activités oscillatoires neuronales observées à l'échelle des potentiels d'action. Il modélise les mécanismes non linéaires du couplage entre les états électrique et vasculaire d'une unité corticale (couche 5 cortex visuel) chez le petit animal [Riera et al., 2006] [Riera et al., 2007]. La partie électrique du modèle simule les signaux EEG. Elle est couplée au modèle du Ballon modifié par [Friston et al., 2000] pour simuler des signaux BOLD. Cette variante est construite pour étudier l'intégration neuronale dans la connectivité effective cérébrale. Elle fait l'hypothèse que le courant synaptique serait responsable du déclenchement des changements vasculaires par l'intermédiaire de la libération d'oxyde nitrique (NO) au rôle régulateur dans le contrôle vasculaire.

Il est construit par la cascade de trois systèmes dynamiques pour calculer le débit à partir des potentiels membranaires. Le premier modélise, par une approche de "neuronal mass model", les dynamiques de 3 types de potentiels membranaires associés à 3 populations de neurones (potentiels membranaires des cellules pyramidales, des inter-neurones de transmission et de rétroaction). Les potentiels membranaires résultent de la combinaison d'un filtre passe-haut pour la propagation des potentiels d'action le long de l'axone, avec un filtre passe-bas pour la diffusion des neurotransmetteurs par les clés synaptiques, et des mécanismes chimiques des neurones post-synaptiques. Le deuxième système modélise le couplage électro-vasculaire. Les potentiels membranaires influencent la signalisation en NO, des neurones vers les cellules musculaires lisses. La concentration en NO de l'unité corticale est calculée en deux étapes : synthèse et diffusion de NO. La synthèse est définie par une fonction non linéaire de la somme pondérée des contributions des 3 potentiels membranaires. La diffusion est déterminée par un filtre passe-bas linéaire. Les modifications vasculaires sont déclenchées par une version retardée et filtrée de la concentration totale en NO. Le troisième système décrit les changements vasculaires à travers le modèle FF [Friston et al., 2000] avec des équations différentielles gouvernant les dynamiques hémodynamiques et en concentration de désoxyhémoglobine. Le modèle complet dépend de 12 paramètres dont ceux du modèle FF et de nouveaux paramètres descriptifs et explicatifs.

La plupart de ces modèles ont été construits pour mimer les variations de l'hémodynamique et de l'oxygénation dans les aires cérébrales actives mesurées en IRMf BOLD. Ils sont nombreux à être basés sur le modèle du Ballon et ses supposées inflation et déflation du compartiment veineux [Buxton et al., 1998b]. Ces modèles peuvent être jugés insuffisants dans un ensemble de points de vue pour décrire les mécanismes du couplage neurovasculaire notamment par leur interprétabilité des valeurs des paramètres, leurs hypothèses physiologiques de construction,

leurs approximations (conversion débit-volume), et leurs échelles spatiales et temporelles... En particulier, en ce qui concerne les mécanismes biochimiques sous-jacents avec la libération d'agents vasoactifs qui agissent sur les cellules contractiles des artères, mais aussi sur celle des capillaires qui jouent un rôle dans l'hyperémie fonctionnelle [Iadecola, 2017].

Les techniques de neuroimagerie permettent de mesurer en masse le débit et le volume contenus dans différents compartiments vasculaires (artériel, capillaire, veineux). Pour comprendre les détails de l'hyperémie fonctionnelle, il faudrait des techniques dotées d'une résolution spatiale plus précise ( $< 1\text{mm}$ ) mais elles restent trop invasives pour être utilisée *in vivo* chez l'homme. Certains modèles physiologiques ont fait l'effort d'introduire la modélisation des différents compartiments vasculaires [Zheng et al., 2010] [Huppert et al., 2007] [Kocsis et al., 2006] [Barrett et al., 2012]. Ces modèles permettent une modélisation plus réaliste, mais souffrent cependant de la compréhension incomplète des relations physiologiques sous-jacentes du couplage neurovasculaire.

Ces modèles physiologiques offrent une meilleure variabilité et une flexibilité pour modéliser les réponses hémodynamiques que les approches de traitements classiques. Néanmoins, ils introduisent une plus grande complexité pour l'identification paramétrique que les méthodes classiques (c.f. section 2.5). Ils rendent difficile la résolution de problèmes inverses par leur nombre de paramètres, et leurs relations non linéaires. Les approches d'identification paramétrique de ces modèles physiologiques sont recensées dans le Tableau 3.1 (outil d'optimisation, critère à minimiser, nombre de paramètres, linéarité du modèle...). La plupart de ces modèles utilisent une estimation paramétrique non linéaire par approche de maximum de vraisemblance. Au sens des moindres carrés, on va chercher à minimiser l'écart entre le signal observé et le modèle considéré par l'utilisation d'outils d'optimisation déjà implémentés.

TABLE 3.1 – Méthodes d’identification paramétrique des modèles physiologiques par ajustement du modèle aux données d’IRMf [Huneau et al., 2015].

Modèle	Minimisation	Méthode Optimisation	Paramètres	Linéarité convolution
PI [Kim et al., 2013]	Somme négative de log-vraisemblance	Algorithme Nelder-Mead, méthode du simplex	fréquence d’oscillation, temps d’amortissement, amplitude variation du débit, + modèle du Ballon	SLI
FF [Friston et al., 2000] [Friston, 2002]	Approche bayésienne Maximum <i>a posteriori</i>	Algorithme Expectation maximisation (EM)	efficacité du signal neuronal, retard signal, gain rétroaction du débit, + modèle du Ballon	Formulation de Volterra convolution non linéaire avec kernels Volterra SLI
BF [Buxton et al., 2004]	-	-	retard, largeur de la réponse, amplitude de variation en débit, + modèle du Ballon	SLI
DC [Zheng et al., 2010]	Moindres carrés non linéaires	Algorithme Levenberg-Marquardt, matlab lsqnonlin	4 paramètres de dilatation, 4 paramètres de constriction, retard (non estimé)	2 SLI en parallèle
AC [Behzadi and Liu, 2005]	Moindres carrés non linéaires	Algorithme de descente, matlab fmincon	rayon artériolaire de base, compliance artériolaire de base, rayon artériolaire maximum, exposant du débit, épaisseur de paroi, fraction de tension passive, pression intra-vasculaire, + 3 paramètres du modèle FF	non linéaire
3CW [Huppert et al., 2007]	Moindres carrés pondérés non linéaires	Algorithme Levenberg-Marquardt, matlab lsqnonlin	temps de transit vasculaire, temps de transit veineux pial, réserve vasculaire de Windkessel, hémoglobine totale de base, résistance artériolaire de base, + 3 paramètres modèle BF	non linéaire
LEVC [Riera et al., 2006] [Riera et al., 2007]	Maximum de vraisemblance + filtre LL linéarisation locale	Algorithme d’optimisation récursive, matlab fmincon	retard signal NO, diffusion NO filtre passe-bas (x3), susceptibilité induite (x2), facteur énergétique neuronal (x2), + modèle FF	non linéaire

Deuxième partie

**Contribution**



# Problématique de la thèse

---

Le traitement et l'analyse des données d'IRMf présentent un défi pour comprendre le couplage neurovasculaire. Les méthodes classiques existantes de traitements de données d'IRMf cherchent à modéliser une réponse hémodynamique du couplage neurovasculaire par une approche essentiellement descriptive. Ces méthodes se posent peu de questions sur la physiologie sous-jacente du couplage neurovasculaire. Par exemple, la méthode classique du Modèle Linéaire Général (GLM, section 2.5.1.1) propose une modélisation simple et linéaire. Elle ne fait pas d'hypothèses physiologiques sur le modèle. La forme de la réponse est supposée fixe et constante à travers le cerveau entier avec au final un paramètre d'amplitude estimé par voxel. D'autre part, les méthodes bayésiennes introduisent des informations *a priori* pour estimer une distribution *a posteriori* de la réponse hémodynamique d'un ou plusieurs voxels. La méthode de Détection-Estimation Conjointe (JDE, section 2.5.2.1) apporte des informations *a priori* descriptives sur la forme de la réponse. Quant à elle, la Modélisation Causale Dynamique (DCM, section 2.5.2.2) est une approche plus complexe basée sur quelques connaissances physiologiques. Ces méthodes d'estimation bayésienne nécessitent des approches de résolution numérique très coûteuses. De plus, ces méthodes sont efficaces pour traiter des données de BOLD mais elles se sont révélées peu adaptées aux données très bruitées telles que les données d'ASL. Le bruit complique fortement la résolution du problème d'estimation pour ces modèles avec beaucoup de paramètres.

Par ailleurs, d'autres modèles inspirés des connaissances biologiques du couplage neurovasculaire ont été élaborés (Chapitre 3). Ce sont des modèles directs qui cherchent à reproduire les non linéarités des données d'IRMf. Ils sont construits à partir d'hypothèses et quelques fois de paramètres physiologiques. Cependant, ils ne sont pas pratiques pour faire du traitement de données d'IRMf par estimation. Ils sont souvent non linéaires et compliqués avec beaucoup de paramètres à estimer conjointement. Ils se révèlent ainsi peu adaptés à la résolution de problèmes inverses. Enfin, ils n'ont pas été conçus pour traiter des données d'ASL.

Malgré l'existence de cette variété de méthodes, il apparaît le besoin d'élaborer une nouvelle solution appropriée aux données d'ASL. Actuellement, nous manquons d'un modèle simple adapté à la résolution de problèmes inverses. Ce modèle pourrait prendre en compte des connaissances biologiques sur l'aspect vasculaire du couplage neurovasculaire. Par ce travail de thèse, nous proposons une solution adaptée aux données d'ASL pour analyser les dynamiques du couplage neurovasculaire. Nous présentons un nouvel outil qui permet d'extraire des informations temporelles et spatiales à partir des réponses hémodynamiques à une stimulation. Dans le cadre de la maladie CADASIL, nous cherchons à détecter et à analyser l'altération du couplage neurovasculaire avec cet outil. Il est destiné à la communauté neuroscientifique pour étudier le fonctionnement du couplage neurovasculaire. Ce travail s'inscrit dans un cadre plus général visant à proposer une solution qui pourrait améliorer la compréhension du cerveau.



# Modélisation du couplage neurovasculaire : le modèle Fast-Slow

---

## Sommaire

---

<b>5.1</b>	<b>Introduction</b>	<b>67</b>
<b>5.2</b>	<b>Hypothèses de la construction du modèle</b>	<b>68</b>
5.2.1	Activation transitoire des neurones	68
5.2.2	Mélanges de deux sources	69
5.2.3	Travail à l'échelle du voxel	69
<b>5.3</b>	<b>Présentation du modèle Fast-Slow</b>	<b>70</b>
5.3.1	Structure globale du modèle	70
5.3.2	Bloc neuronal	71
5.3.3	Bloc de volume : deux systèmes vasculaires concurrents	72
5.3.4	Bloc de débit	76
<b>5.4</b>	<b>Conclusion</b>	<b>80</b>

---

## 5.1 Introduction

A l'origine de ce travail de thèse, il n'existait pas de modèle satisfaisant pour le traitement des données d'IRMf ASL (voir les sections 2.5 et 3.4). Ce chapitre a pour objectif de présenter le modèle Fast-Slow du couplage neurovasculaire. Les choix effectués pour sa construction dépendent principalement de la nature et des résolutions spatiale et temporelle des données utilisées pour observer l'hyperémie fonctionnelle chez l'homme. Dans ce travail de modélisation, nous nous sommes placés à l'échelle spatiale du voxel d'IRMf ASL avec une résolution spatiale de l'ordre de quelques millimètres et une résolution temporelle de l'ordre de la seconde.

Nous proposons le modèle paramétrique Fast-Slow. C'est un modèle dynamique, simple et à temps continu du couplage neurovasculaire à l'échelle mésoscopique. Ce modèle relie l'activité neuronale aux changements locaux de débit sanguin cérébral en réponse à une stimulation. Il permet de modéliser des variations de débit sanguin et volume sanguin observées à différentes échelles spatiales : comme la modélisation de signaux moyens d'un ensemble de voxels dans une région cérébrale, mais aussi celle du signal d'un voxel appartenant à cette région. Dans ce travail, nous nous intéressons à la phase de déclenchement de l'hyperémie fonctionnelle jusqu'à sa stabilisation en régime permanent. Nous délaissions son comportement de retour à l'état de base lors de l'arrêt de la stimulation, car le couplage neurovasculaire n'est pas forcément un système

invariant. Le mécanisme physiologique de retour à la ligne de base n'est pas nécessairement "l'inverse" de celui qui provoque l'hyperémie fonctionnelle.

Ce modèle a été construit avec une approche paramétrique de séparation de sources. Il permet une décomposition automatique de la dynamique de l'hyperémie fonctionnelle comme étant la combinaison de deux sources temporellement et spatialement distinctes. Nous supposons que la répartition de ces sources n'est pas homogène dans tout le cerveau, quelle pourrait être spécifique à chaque région cérébrale et voir variable au sein d'une même région. Le nombre de sources a été fixé à 2. Elles sont décrites par deux systèmes vasculaires concurrents : rapide et lent d'où le nom du modèle Fast-Slow. Les sources recherchées sont contraintes par le modèle lui-même. Ce modèle explicatif et descriptif du couplage neurovasculaire dépend de 6 paramètres aux valeurs quantitativement et physiologiquement interprétables. C'est un modèle à deux niveaux. Il permet de retrouver les deux sources qui sont communes à tous les voxels et de déterminer leurs contributions par voxel. Plusieurs stratégies d'estimation ont été imaginées pour réaliser l'identification de ce modèle paramétrique à partir de données d'IRMf ASL. Elles seront présentées dans le Chapitre 6.

Le modèle Fast-Slow a été construit dans le but d'étudier le couplage neurovasculaire dans des conditions normales et pathologiques observées dans la maladie CADASIL [Huneau et al., 2018]. Les applications de ce modèle sur des données réelles d'IRMf ASL seront présentées dans le Chapitre 7. Notre modèle permet de donner une localisation indirecte de l'activité neuronale sous-jacente aux variations de la réponse hémodynamique. Avec ce modèle adapté aux données d'IRMf ASL, nous espérons déterminer un nouveau biomarqueur des maladies neurovasculaires basées sur les aspects dynamiques de l'hyperémie fonctionnelle. Nous imaginons que le modèle serait capable de détecter des altérations de la dynamique du couplage neurovasculaire dans d'autres maladies.

## 5.2 Hypothèses de la construction du modèle

### 5.2.1 Activation transitoire des neurones

L'activation neuronale regroupe les potentiels d'action (signaux électriques parcourant les neurones modifiant leur polarisation membranaire) et l'activité synaptique (transmission de signaux électriques entre les neurones) en réponse à une stimulation (stimulation sensorielle : extérieure ou exécution de tâches). Le passage transitoire d'un état de repos à un état actif du système neuronal est l'événement déclencheur de l'hyperémie fonctionnelle (voir Figure 5.1). Les neurones sollicités pendant une stimulation s'activent très rapidement après le début de la stimulation (ordre de la  $\mu s$ ) et commandent une augmentation de débit en réponse retardée (ordre de la seconde).

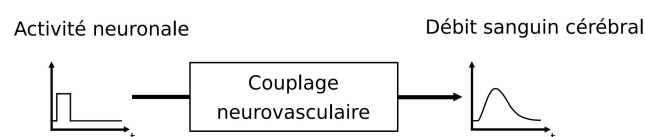


FIGURE 5.1 – L'activité neuronale amorce l'hyperémie fonctionnelle

### 5.2.2 Mélanges de deux sources

À l'échelle mésoscopique, deux mécanismes concurrents interviennent dans la réponse du couplage neurovasculaire (c.f. section 1.2.2). Ils commandent des vasodilatations spatialement et temporellement distinctes (voir Figure 5.2) :

- La première composante est rapide et transitoire. La commande de vasodilatation est rétropropagée par hyperpolarisation le long de l'endothélium. Elle est initiée près des capillaires voisins du foyer d'activation et remonte l'arbre vasculaire vers les artères plus en amont [Chen et al., 2014] [Longden et al., 2017]. Ces signaux de vasodilatation se déplacent de manière anisotrope suivant la direction privilégiée de l'endothélium avec une longue portée (ordre du mm). Cette composante rapide représente le comportement du compartiment artériolaire contenant des artères piales, des artérioles pénétrantes et des artérioles parenchymales.
- La deuxième composante est plus lente et permanente à l'échelle de temps de l'IRMf ASL. Elle modélise une commande de propagation des signaux de vasodilatation isotrope à l'échelle d'un voxel. Ils se diffuseraient par le biais d'une vague calcique dans les capillaires proches. Cette commande a une faible portée (ordre du  $\mu\text{m}$ ) autour de la région activée. Elle représente le compartiment des capillaires.

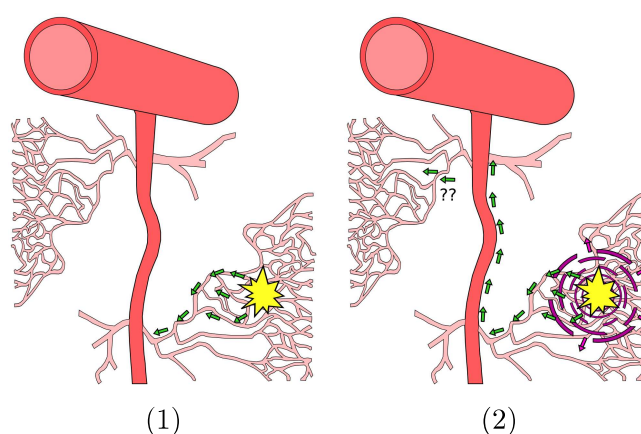


FIGURE 5.2 – Temporalités et spatialités des deux composantes de vasodilatation. (1) L'activité neuronale (en jaune) déclenche une augmentation de débit sanguin par la rétropropagation rapide anisotrope des signaux de vasodilatation vers les artères en amont (en vert), puis (2), une diffusion isotrope de signaux de vasodilatation autour du foyer d'activation pour dilater les capillaires proches (en violet). Cette figure est inspirée de [Kim et al., 2013].

### 5.2.3 Travail à l'échelle du voxel

Nous proposons un modèle adapté aux échelles temporelle et spatiale en IRMf. Un voxel contient des dizaines d'artérioles et des centaines de capillaires [Lorthois et al., 2011] (voir Figure 5.3). Nous nous intéressons aux variations temporelles des deux processus vasodilatateurs dans ce volume d'environ  $100 \text{ mm}^3$ . Nous supposons que les réponses en débit sont hétérogènes d'une région cérébrale à une autre et qu'elles peuvent varier au sein d'une même région.

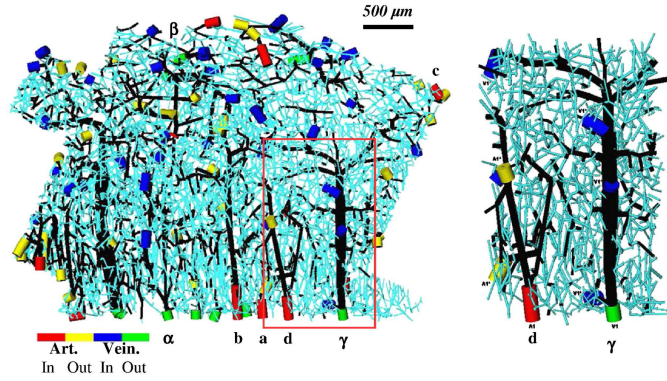


FIGURE 5.3 – Contenu d'un voxel en ASL [Lorthois et al., 2011].

### 5.3 Présentation du modèle Fast-Slow

Le modèle est construit avec des quantités réduites. Elles sont normalisées par la valeur à l'état de base, c'est-à-dire quand le cerveau est à l'état de repos. Les variations relatives sont exprimées en pourcentage et les valeurs absolues de débit en mL/100g par minute et celle de volume en mL/100g. Dans la suite, les notations suivantes vont être utilisées :

- $X$ , valeur absolue
- $X_0$ , valeur absolue à l'état basal
- $x = \frac{X}{X_0}$ , valeur relative
- $\Delta x$ , valeur de variation relative

avec :

$$\Delta x = \frac{X - X_0}{X_0} = \frac{X}{X_0} - 1 = x - 1. \quad (5.1)$$

Les vecteurs et les matrices sont mis en gras, comme par exemple  $\mathbf{x}$ . Lorsque le modèle est utilisé à l'échelle du voxel, nous utilisons une notation du type  $\mathbf{x}_v$  avec  $v$  l'indice du voxel appartenant à un ensemble de  $V$  voxels. Par conséquent, le vecteur contenant les valeurs de variation relative s'exprime selon  $\Delta \mathbf{x}_v = \mathbf{x}_v - \mathbf{l}$  avec  $\mathbf{l}$  un vecteur de 1 de la dimension de  $\mathbf{x}_v$ . La transposition est notée avec l'exposant  $T$ .  $\bar{\theta}$ ,  $\hat{\theta}$  et  $\theta^*$  sont les valeurs moyennes, estimées et connues de  $\theta$ .

#### 5.3.1 Structure globale du modèle

Le modèle Fast-Slow est un système non linéaire de la relation entre l'activité neuronale et la variation du débit sanguin cérébral observable dans un voxel d'IRMf. Les données biologiques ont montré que la dilatation faisait varier le volume sanguin entraînant une variation de débit [Hillman, 2014]. En IRMf ASL, nous n'avons pas accès aux réactions chimiques complexes sous-jacentes du couplage neurovasculaire. Nous avons élaboré un modèle à partir des connaissances biologiques à l'échelle mésoscopique. Suivant la chronologie du couplage neurovasculaire, nous avons construit le modèle Fast-Slow par la mise en cascade de 3 blocs (voir Figure 5.4). Tout d'abord, il y a le bloc du système neuronal SLI pour produire le signal de l'activité neuronale en réponse à une stimulation. Il est suivi du bloc de volume. À partir du signal neuronal et des réponses impulsionnelles de deux systèmes vasculaires SLI, il donne en sortie les variations

en volume des sources rapide et lente. Enfin, le bloc de débit détermine la variation en débit à partir des réponses en volume.

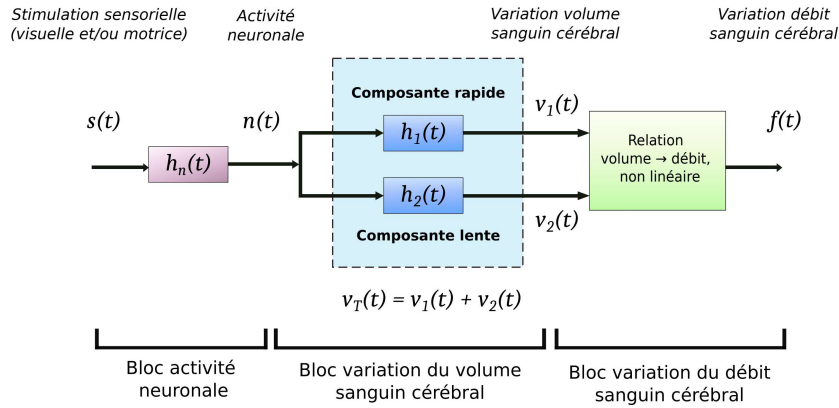


FIGURE 5.4 – Le modèle paramétrique Fast-Slow du couplage neurovasculaire.

### 5.3.2 Bloc neuronal

Le bloc neuronal a pour but de modéliser la réponse des neurones à une stimulation sensorielle (voir Figure 5.5). Cette réponse est souvent caractérisée par un pic d'activation étroit suivi d'une décroissance exponentielle se stabilisant à l'état de base de l'activité neuronale cérébrale [Zheng et al., 2010]. Nous proposons une modélisation différente de celle soumise par [Buxton et al., 2004]. Nous avons initialement imaginé d'employer le modèle neuronal utilisé par [Miller et al., 2001] dans lequel le signal d'entrée  $s(t)$  est une fonction échelon de la durée de la stimulation (de  $t = 0$  jusqu'à  $t = T$ ). Le produit de convolution de l'entrée  $s(t)$  avec la réponse impulsionnelle neuronale  $h_n(t)$  donne la réponse temporelle de l'activité neuronale  $n(t)$ .

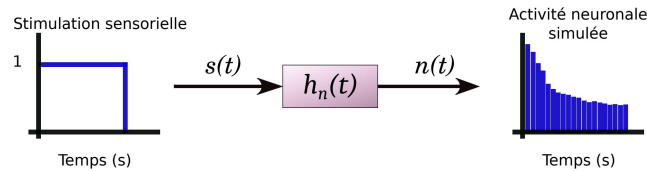


FIGURE 5.5 – Le système neuronal modélise l'activité neuronale en réponse à une stimulation.

Le système neuronal est modélisé par la somme de deux systèmes : un suiveur pour décrire la partie du signal stabilisé et un passe-bas pour décrire la décroissance exponentielle :

$$n(t) = (s * h_n)(t) = \begin{cases} 1 + \phi_1 e^{-t/\phi_2} & \text{si } 0 \leq t < T \\ 0 & \text{sinon} \end{cases} \quad (5.2)$$

Toutefois, nous avons fait le choix de négliger le système passe-bas (en fixant  $\phi_1 = 0$  dans (5.2)), car le pic d'activation neuronale est observable dans les premières millisecondes suivant le début de la stimulation sensorielle. Nous choisissons de simplifier la construction du modèle Fast-Slow en ne modélisant que des phénomènes qui sont uniquement observables avec la résolution de l'IRMf (ordre de la seconde). Ainsi, nous préférons modéliser le système neuronal par une fonction échelon de la durée de la stimulation  $n(t) = s(t) = \mathbb{1}_{[0,T]}$ .

### 5.3.3 Bloc de volume : deux systèmes vasculaires concurrents

#### 5.3.3.1 Construction du modèle de volume

Le bloc de volume du modèle Fast-Slow permet de modéliser les réponses vasculaires des processus rapide et lent de vasodilatation. Le processus rapide commence à être bien décrit [Domeier and Segal, 2007] [Chen et al., 2014] [Longden et al., 2017] [Rungta et al., 2018] contrairement au processus plus lent [Longden et al., 2017] [Cai et al., 2018] (c.f. section 1.2.2). Les systèmes vasculaires ont été construits pour reproduire les variations de volume rapide et lente observées sur des données biologiques chez le petit animal, présentées dans les Figures 1.6 et 1.7. Les réponses vasculaires rapide et lente ont été modélisées avec une approche de modélisation descriptive pour s'ajuster aux données acquises chez la souris [Chen et al., 2014] comme le montre la Figure 5.6.

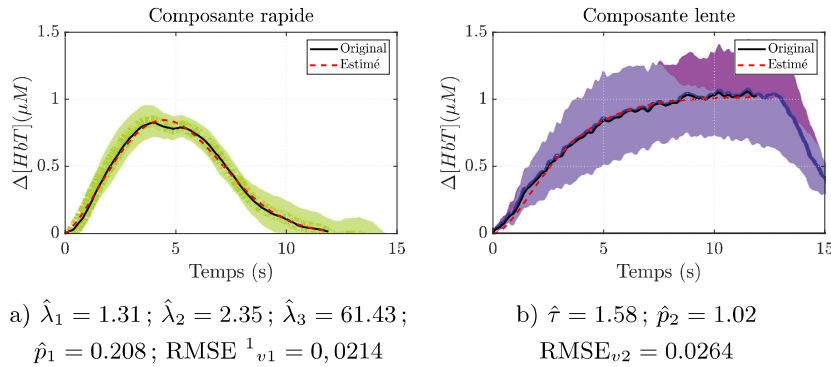


FIGURE 5.6 – Estimation des composantes rapide et lente sur des données souris pour une stimulation de 12 secondes [Chen et al., 2014].  $\Delta[HbT]$  est la variation de concentration en hémoglobine totale dans un volume fixe. Cette quantité relative en  $\mu\text{mol/L}$  est proportionnelle à une variation de volume sanguin. Les expressions des variations de volume sont données par  $\Delta v_1(t)' = p_1 \Delta v_1(t)$  et  $\Delta v_2(t)' = p_2 \Delta v_2(t)$  avec des paramètres d'amplitude  $p_1$  et  $p_2$  pour que le modèle s'adapte à l'échelle des données d'imagerie multi-spectrale utilisées.

Le modèle de volume permet de modéliser le signal  $\Delta v_T(t)$  qui est la variation totale de volume relatif mesurée au voisinage de la région cérébrale activée. Ce signal de sortie est exprimé comme étant la somme des réponses temporelles  $\Delta v_1(t)$  et  $\Delta v_2(t)$  des deux systèmes vasculaires rapide et lent (voir Figure 5.7) :

$$\Delta v_T(t) = \Delta v_1(t) + \Delta v_2(t) \quad (5.3)$$

Les réponses  $\Delta v_1(t)$  et  $\Delta v_2(t)$  résultent du produit de convolution entre la réponse indicielle du système neuronal  $n(t)$  et la réponse impulsionnelle  $h_i(t)$  du système vasculaire correspondant :

$$\Delta v_i(t) = (n * h_i)(t) \text{ avec } i = 1 \text{ ou } 2. \quad (5.4)$$

1. Root Mean Square Error (Racine carrée de l'erreur quadratique moyenne) (RMSE) de la réponse  $v_i$  :  $\text{RMSE}_{v_i} = \sqrt{E[(\Delta v_i^* - \Delta \hat{v}_i)^2]} = |\Delta v_i^* - \Delta \hat{v}_i|$

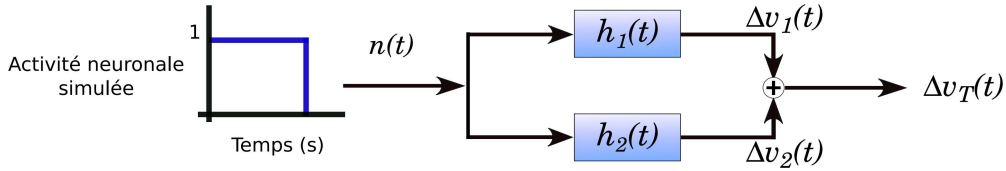


FIGURE 5.7 – Le bloc de volume est composé de deux systèmes SLI vasculaires concurrents.

La variation de volume totale  $\Delta v_T$  peut être exprimée par :

$$\Delta v_T(t) = (n * (h_1 + h_2))(t) = (h_n * (H_1 + H_2))(t). \quad (5.5)$$

Étant donné que le système neuronal reproduit exactement l'échelon de la durée de stimulation sensorielle  $n(t) = s(t) = \mathbb{1}_{[0,T]}$ , la réponse de la composante de volume  $\Delta v_i(t)$  est directement exprimée par sa réponse indicielle. Pour simplifier, nous pouvons écrire :

$$\Delta v_i(t) = (H_i * h_n)(t) = H_i(t). \quad (5.6)$$

Nous nous sommes inspirés de la densité de probabilité de la loi Gamma généralisée pour construire la réponse indicielle du système rapide  $H_1$  :

$$H_1(t, \boldsymbol{\theta}) = t^{\lambda_1} e^{-t^{\lambda_2}/\lambda_3}, \quad (5.7)$$

et sa version normalisée est donnée par :

$$\widetilde{H}_1(t, \boldsymbol{\theta}) = t^{\lambda_1} e^{-t^{\lambda_2}/\lambda_3} \times \left( \frac{\lambda_1 \lambda_3}{\lambda_2 e} \right)^{-\lambda_1/\lambda_2}, \quad (5.8)$$

avec le facteur de normalisation  $\left( \frac{\lambda_1 \lambda_3}{\lambda_2 e} \right)^{-\lambda_1/\lambda_2}$  déterminé à partir de l'amplitude du pic maximum de  $H_1(t, \boldsymbol{\theta})$  au temps  $t_{\max}$

$$t_{\max} = \left. \frac{dH_1(t, \boldsymbol{\theta})}{dt} \right|_{t=0} = \left( \frac{\lambda_1 \lambda_3}{\lambda_2} \right)^{1/\lambda_2}. \quad (5.9)$$

La variation relative de volume  $\Delta v_1(t, \boldsymbol{\theta})$  de la composante rapide est caractérisée par une croissance rapide jusqu'à une valeur maximale puis une décroissance asymétrique pour retourner à sa valeur à l'état de base (voir Figure 5.6a). Son allure peut être analysée à partir des valeurs de  $t_{\max}$ ,  $H_1(t_{\max}, \boldsymbol{\theta})$ ,  $\widetilde{H}_1(t_{\max}, \boldsymbol{\theta})$  et de sa largeur à mi-hauteur. La réponse impulsionnelle du système vasculaire rapide peut être déduite en dérivant (5.7)

$$h_1(t, \boldsymbol{\theta}) = e^{-t^{\lambda_2}/\lambda_3} \left( \lambda_1 t^{\lambda_1-1} - \frac{\lambda_2}{\lambda_3} t^{\lambda_1+\lambda_2-1} \right) \quad (5.10)$$

Concernant la réponse du système vasculaire lent, nous nous sommes également inspirés d'un modèle de type loi Gamma, mais cette fois pour écrire l'expression de sa réponse impulsionnelle

$$h_2(t, \boldsymbol{\theta}) = \frac{1}{\tau^2} t e^{-t/\tau}, \quad (5.11)$$

et sa réponse indicielle normalisée en amplitude est donnée par

$$H_2(t, \boldsymbol{\theta}) = 1 - e^{-t/\tau} \left( 1 + \frac{t}{\tau} \right). \quad (5.12)$$

La variation relative de volume  $\Delta v_2(t, \boldsymbol{\theta})$  de la composante lente a une croissance retardée par rapport à celle de  $\Delta v_1(t, \boldsymbol{\theta})$  puis elle se stabilise à une valeur plateau (voir Figures 1.7 et 5.6b).

Ce bloc de volume dépend du vecteur de paramètres  $\boldsymbol{\theta} = [\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3, \tau]^T$ . Nous l'appellerons par la suite le vecteur de *paramètres dynamiques* car ses paramètres règlent la dynamique et la forme des composantes de volume rapide et lente. Concernant le système vasculaire rapide, ensemble les paramètres  $\lambda_1$ ,  $\lambda_2$ , et  $\lambda_3$  déterminent la rapidité et l'intensité de la commande de vasodilatation par rétropropagation de l'hyperpolarisation pour dilater les artères amont. Ces paramètres régissent la dynamique temporelle de  $\Delta v_1(t, \boldsymbol{\theta})$  (voir Figures 5.8a, 5.8b et 5.8c). Ils régulent sa croissance, l'amplitude et la largeur de son pic d'activation ainsi que sa décroissance. Lorsque les paramètres  $\lambda_1$  et  $\lambda_3$  augmentent, ils provoquent un retard du pic d'activation et une augmentation de son amplitude. En ce qui concerne l'augmentation du paramètre  $\lambda_2$ , elle entraînera un pic d'activation précoce, une diminution de son amplitude et une contraction de ce pic. Quant à la composante plus lente, le paramètre  $\tau$  définit la vitesse de propagation de la diffusion des signaux vasodilatateurs. Il contrôle la pente de l'augmentation de la composante lente  $\Delta v_2(t, \boldsymbol{\theta})$  (voir Figure 5.8d).

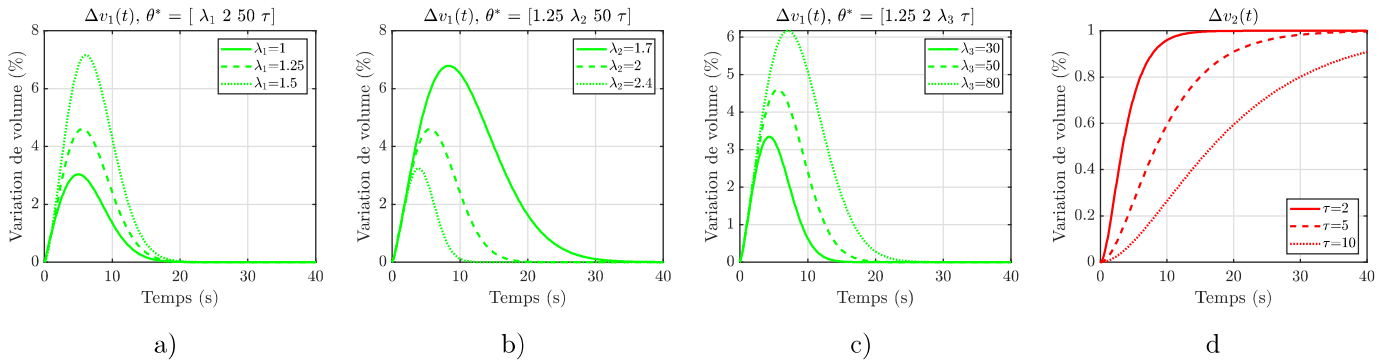


FIGURE 5.8 – Simulation de variations relatives de volume des composantes rapide  $\Delta v_1(t, \boldsymbol{\theta})$  (en vert) et lente  $\Delta v_2(t, \boldsymbol{\theta})$  (en rouge) à partir de (5.7) et (5.12). Différentes valeurs de paramètres dynamiques ont été choisies avec a)  $\lambda_1$  variable, b)  $\lambda_2$  variable, c)  $\lambda_3$  variable et d)  $\tau$  variable.

### 5.3.3.2 Validation du modèle de volume

Le modèle de volume a été validé sur des données simulées lors d'une étude préliminaire [Mornas et al., 2019]. Nous avons simulé des données relatives de volume qui reproduisaient des données réalistes observées chez la souris [Chen et al., 2014]. Un bruit gaussien centré de variance  $\sigma_b^2$  avait été ajouté pour rendre les signaux encore plus réalistes. Le modèle direct permet de simuler  $\mathbf{y}$  le volume relatif total au voisinage d'une région cérébrale activée

$$\mathbf{y} = \mathcal{M}_V(\boldsymbol{\theta}) + \mathbf{b}. \quad (5.13)$$

Il dépend du modèle d'observation de volume  $\mathcal{M}_V$  et d'un bruit additif  $\mathbf{b}$

$$\mathcal{M}_V(t, \boldsymbol{\theta}) = \Delta v_1(t, \boldsymbol{\theta}) + \Delta v_2(t, \boldsymbol{\theta}) + 1. \quad (5.14)$$

À partir de ces données simulées, nous avons cherché à estimer les paramètres dynamiques du modèle de volume. L'identification paramétrique avait été formulée comme un problème

des moindres carrés non linéaires avec un nombre de paramètres bien inférieur au nombre de données. Les paramètres dynamiques  $\hat{\theta}$  ont été estimés en minimisant l'écart entre le modèle de volume et les données simulées

$$\min_{\theta} J_V(\theta) = \frac{1}{2} \|\mathcal{M}_V(t, \theta) - \mathbf{y}\|^2. \quad (5.15)$$

L'algorithme de Levenberg-Marquardt (c.f. annexes A.2, B.1) avait été utilisé pour résoudre ce problème inverse à l'aide de la fonction `lsqnonlin` de la Toolbox d'optimisation de Matlab. Plusieurs initialisations avaient été nécessaires ( $n = 50$ ) pour gérer l'existence de minima locaux.

La Figure 5.9 montre les résultats d'estimation dans plusieurs configurations de simulation. Les résultats étaient satisfaisants avec une faible erreur entre les paramètres dynamiques originaux  $\theta^*$  et estimés  $\hat{\theta}$ . Nos résultats suggèrent une bonne capacité de la méthode à estimer les composantes de volume rapide et lente à partir de données bruitées.

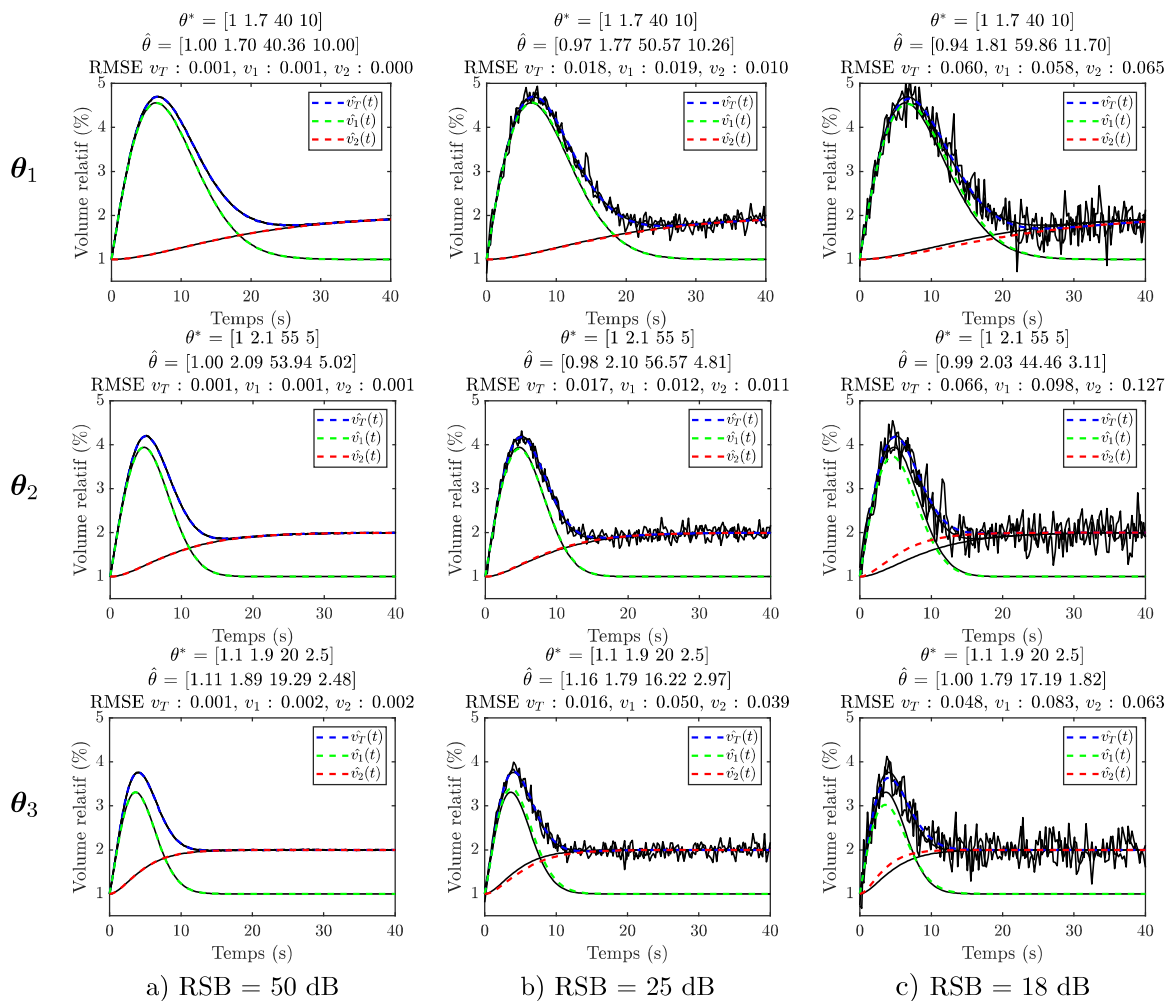


FIGURE 5.9 – Estimation des paramètres dynamiques  $\theta = [\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3, \tau]^T$  pour 3 valeurs de RSB et 3 jeux de paramètres  $\theta$ . Des plages de valeurs réalistes pour les paramètres dynamiques ont été définies :  $\lambda_2 \in [1; 3]$ ,  $\lambda_3 \in [15; 80]$  et  $\tau \in [1.5; 15]$ . L'identification paramétrique a été effectuée sur des données relatives de volume totale  $v_T = \Delta v_1 + \Delta v_2 + 1$  (en bleu). Les composantes rapide (en vert) et lente (en rouge) sont représentées sous leur forme relative  $v_i = \Delta v_i + 1$ .

RSB (dB)	50	25	20	18	15
$\theta_1$	$0.76 \cdot 10^{-4}$	0.02	0.08	0.12	0.24
$\theta_2$	$0.58 \cdot 10^{-4}$	0.02	0.06	0.09	0.18
$\theta_3$	$0.17 \cdot 10^{-3}$	0.05	0.17	0.26	0.52

TABLE 5.1 – Équivalence entre les valeurs de RSB et de variance  $\sigma_b^2$  du bruit additif gaussien associées aux 3 jeux de paramètres dynamiques  $\theta$ . Ces RSB ont été utilisés pour bruitez les données de la Figure 5.9. La variance du bruit s'exprime en fonction du RSB selon  $\sigma_b^2 = \frac{1}{N} E_y 10^{-\text{RSB}/10}$  avec  $E_y$  l'énergie du signal  $y$ , et  $N$  son nombre de points.

### 5.3.4 Bloc de débit

#### 5.3.4.1 Construction du modèle de débit

Un dernier bloc a été ajouté au modèle Fast-Slow pour modéliser les changements de débit en réponse à l'activation transitoire des neurones. Nous avons supposé que la vasodilatation des vaisseaux était commandée par deux processus spatialement et temporellement distincts produisant des augmentations de volume. Ensemble, ces processus participent à la variation de débit plus globale mesurée dans un voxel d'IRMf ASL (voir Figure 5.10). La réponse en débit du voxel est déterminée par une relation fortement non linéaire entre les deux variations de volume des composantes rapide et lente.

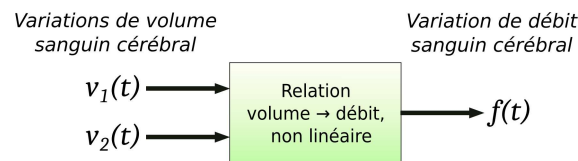


FIGURE 5.10 – Système non linéaire de débit permettant une conversion volume-débit.

Nous faisons une large approximation pour construire cette relation. Nous utilisons la loi de Hagen-Poiseuille (1.1) définie pour le débit laminaire d'un vaisseau (droit sans aspérités). Néanmoins, nous étendons cette loi pour l'utiliser sur un réseau de vaisseaux (contenus d'un voxel d'IRMf ASL). Grâce à l'association de cette approximation avec la loi d'Ohm (1.2) (voir Figure 5.11a), le modèle de débit du voxel est appréhendé comme un modèle de flux électrique. Ce modèle de flux dépend ainsi de la mise en série de trois impédances (voir Figure 5.11b). Les compartiments artériolaire et des capillaires sont respectivement caractérisés par les impédances  $R_1(t)$  et  $R_2(t)$ . Les autres vaisseaux de la région qui ne sont pas des acteurs (ni actifs ni passifs) de l'hyperémie fonctionnelle locale sont exprimés à travers l'impédance  $R_3$ .

Par analogie électrique, la variation de pression est assimilée à une différence de potentiel, le débit artériel entrant à un courant électrique, et les impédances dépendent du volume de chacun des compartiments. La pression vasculaire des veines est considérée comme nulle [Gould et al., 2017] et la pression artérielle constante. Étant donné que la différence de pression et la longueur sont constantes si le rayon augmente, le volume va augmenter et entraîner une augmentation du débit. Avec cette analogie électrique, l'approximation faite ici n'est pas absurde. Elle conduit à  $v \propto f^\alpha$  (1.3) avec  $\alpha_{\text{Grubb}} = 0,5$  qui n'est pas trop éloigné de l'exposant

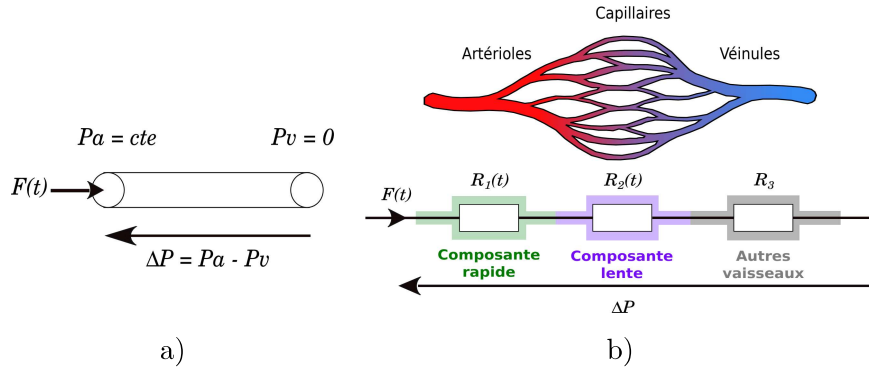


FIGURE 5.11 – Analogie électrique : le débit artériel  $F(t)$  est envisagé comme un flux électrique avec  $\Delta P = (R_1(t) + R_2(t) + R_3)F(t)$ . a) Association de la loi de Hagen-Poiseuille avec la loi d'Ohm pour un débit laminaire. b) Parallèle entre le réseau vasculaire et les impédances en série :  $R_1(t)$  la composante rapide,  $R_2(t)$  la composante lente et  $R_3$  pour les autres vaisseaux non-acteurs de l'hyperémie fonctionnelle.

référence  $\alpha_{\text{Grubb}} = 0,38$  [Grubb et al., 1974]. Pour chaque compartiment vasculaire, l'impédance  $R$  est inversement proportionnelle au carré du volume, par conséquent son admittance  $G$  est proportionnelle au carré du volume :

$$g(t) = \frac{G(t)}{G(0)} = \left( \frac{V(t)}{V(0)} \right)^{1/\alpha_{\text{Grubb}}} = v(t)^2. \quad (5.16)$$

Le débit artériel absolu dépend de la différence de pression entre les vaisseaux  $\Delta P$  et des impédances vasculaires  $R_1(t)$ ,  $R_2(t)$  et  $R_3$  (voir Figure 5.11b) :

$$F(t) = \Delta P \frac{1}{R_1(t) + R_2(t) + R_3} = \Delta P \frac{1}{\frac{1}{G_1(t)} + \frac{1}{G_2(t)} + \frac{1}{G_3(t)}}. \quad (5.17)$$

Pour simplifier les calculs, nous exprimons le débit artériel relatif en fonction des admittances  $G_1$ ,  $G_2$  et  $G_3$  :

$$f(t) = \frac{F(t)}{F(0)} = \left( \frac{1}{G_1(0)} + \frac{1}{G_2(0)} + \frac{1}{G_3} \right) \frac{1}{\frac{1}{G_1(t)} + \frac{1}{G_2(t)} + \frac{1}{G_3}}. \quad (5.18)$$

L'inverse du débit relatif artériel est ainsi déterminé par :

$$\frac{1}{f(t)} = \frac{G_1(0)G_2(0)G_3}{G_2(0)G_3 + G_1(0)G_3 + G_1(0)G_2(0)} \left( \frac{1}{G_1(t)} + \frac{1}{G_2(t)} + \frac{1}{G_3} \right) \quad (5.19a)$$

$$= \frac{1}{1 + \frac{G_1(0)(G_2(0)+G_3)}{G_2(0)G_3}} \left( \frac{1}{g_1(t)} + \frac{1}{g_2(t)} \frac{G_1(0)}{G_2(0)} + \frac{G_1(0)}{G_3} \right). \quad (5.19b)$$

Puis, nous ré-utilisons des notations avec les impédances

$$\frac{1}{f(t)} = \frac{1}{1 + \frac{R_2(0)+R_3}{R_1(0)}} \left( r_1(t) + r_2(t) \frac{R_2(0)}{R_1(0)} + \frac{R_3}{R_1(0)} \right) \quad (5.20a)$$

$$= \frac{R_1(0)}{R_1(0) + R_2(0) + R_3(0)} \left( r_1(t) + r_2(t) \frac{R_2(0)}{R_1(0)} + \frac{R_3}{R_1(0)} \right), \quad (5.20b)$$

pour exprimer l'inverse du débit relatif selon

$$\frac{1}{f(t)} - 1 = \gamma[(1 - \alpha)(r_1(t) - 1) + \alpha(r_2(t) - 1)] \quad (5.21)$$

en posant les expressions de paramètres physiologiquement interprétables

$$\alpha = \frac{R_2(0)}{R_1(0) + R_2(0)} \quad (5.22)$$

$$\gamma = \frac{R_1(0) + R_2(0)}{R_1(0) + R_2(0) + R_3}. \quad (5.23)$$

Finalement, nous pouvons exprimer le modèle du débit relatif selon :

$$f(t) = \frac{1}{\gamma[(1 - \alpha)(r_1(t) - 1) + \alpha(r_2(t) - 1)] + 1}. \quad (5.24)$$

L'expression du débit relatif d'un voxel (5.24) dépend des résistances des composantes rapide  $r_1$  et lente  $r_2$  ainsi que des paramètres physiologiques  $\alpha$  et  $\gamma$ . Le paramètre  $\alpha$  caractérise la contribution de la résistance des capillaires par rapport à celle des compartiments influencés par l'hyperémie fonctionnelle (les artérioles et les capillaires). Le paramètre  $\gamma$  quantifie l'amplitude du signal de débit relatif. Nous supposons que des valeurs réalistes de ces paramètres, permettant d'obtenir des données de débit relatifs réalistes, pourraient appartenir aux intervalles suivants  $\alpha \in [0.5 ; 1]$  et  $\gamma \in [0 ; 1]$ .

### 5.3.4.2 Modèle d'observation pour simuler des données de débit

A partir de (5.24), nous proposons une re-formulation du modèle du débit relatif  $\mathcal{M}_F(t, \boldsymbol{\theta}, \boldsymbol{\beta})$  en vue de faciliter son identification paramétrique :

$$\mathcal{M}_F(t, \boldsymbol{\theta}, \boldsymbol{\beta}) = \frac{1}{\beta_1 \Delta z_1 + \beta_2 \Delta z_2 + 1} = \frac{1}{\mathbf{Z}\boldsymbol{\beta} + 1}, \quad (5.25)$$

avec  $\mathbf{Z} = (\Delta z_1, \Delta z_2)$  qui dépend des paramètres dynamiques  $\boldsymbol{\theta}$  où  $\Delta z_i = r_i(t) - 1 = \frac{1}{v_i(t, \boldsymbol{\theta})^2} - 1$ . Le vecteur  $\boldsymbol{\theta}$  permet de retrouver les deux sources qui sont communes à un ensemble de voxels. Quand à lui, le couple de paramètres  $\boldsymbol{\beta} = (\beta_1, \beta_2)^T$  avec  $\beta_i = (\beta_{i,1}, \beta_{i,2}, \dots, \beta_{i,V})$  détermine les contributions des deux sources par voxel. Il peut s'exprimer en fonction des paramètres  $\alpha$  et  $\gamma$  :

$$\beta_1 = \gamma(1 - \alpha) \quad (5.26)$$

$$\beta_2 = \gamma\alpha. \quad (5.27)$$

Le modèle de débit  $\mathcal{M}_F(t, \boldsymbol{\theta}, \boldsymbol{\beta})$  défini par (5.25) dépend de manière non linéaire du vecteur de paramètres dynamiques  $\boldsymbol{\theta} = [\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3, \tau]^T$ , et du couple de paramètres  $\boldsymbol{\beta} = (\beta_1, \beta_2)^T$ . Il peut être utilisé pour simuler des données de débit à partir du modèle d'observations suivant

$$\mathbf{y}(t) = \mathcal{M}_F(t, \boldsymbol{\theta}, \boldsymbol{\beta}) + \mathbf{b}, \quad (5.28)$$

avec  $\mathbf{y}$  est une matrice de dimensions  $N \times V$  contenant les signaux de débit relatif de  $N$  points temporels des  $V$  voxels de la région d'intérêt et  $\mathbf{b}$  un bruit additif supposé gaussien *i.i.d* entre les différents voxels. Ainsi, ce modèle peut être utilisé pour simuler et modéliser le signal temporel du débit artériel moyen contenu dans un ensemble de voxels  $V$  mais aussi dans un seul voxel  $v$ . Dans ce second cas, le vecteur  $\boldsymbol{\theta}$  sera commun à l'ensemble des voxels de la région avec un couple paramètre voxélique  $\beta_v$  par voxel. La Figure 5.12 présente quelques exemples de signaux voxéliques de débit relatif simulés (en rouge) et bruités (en noir). La Figure 5.13 montre l'effet des valeurs de  $\alpha$  et  $\gamma$  sur l'amplitude et le pic hémodynamique des signaux voxéliques de débit relatif simulés.

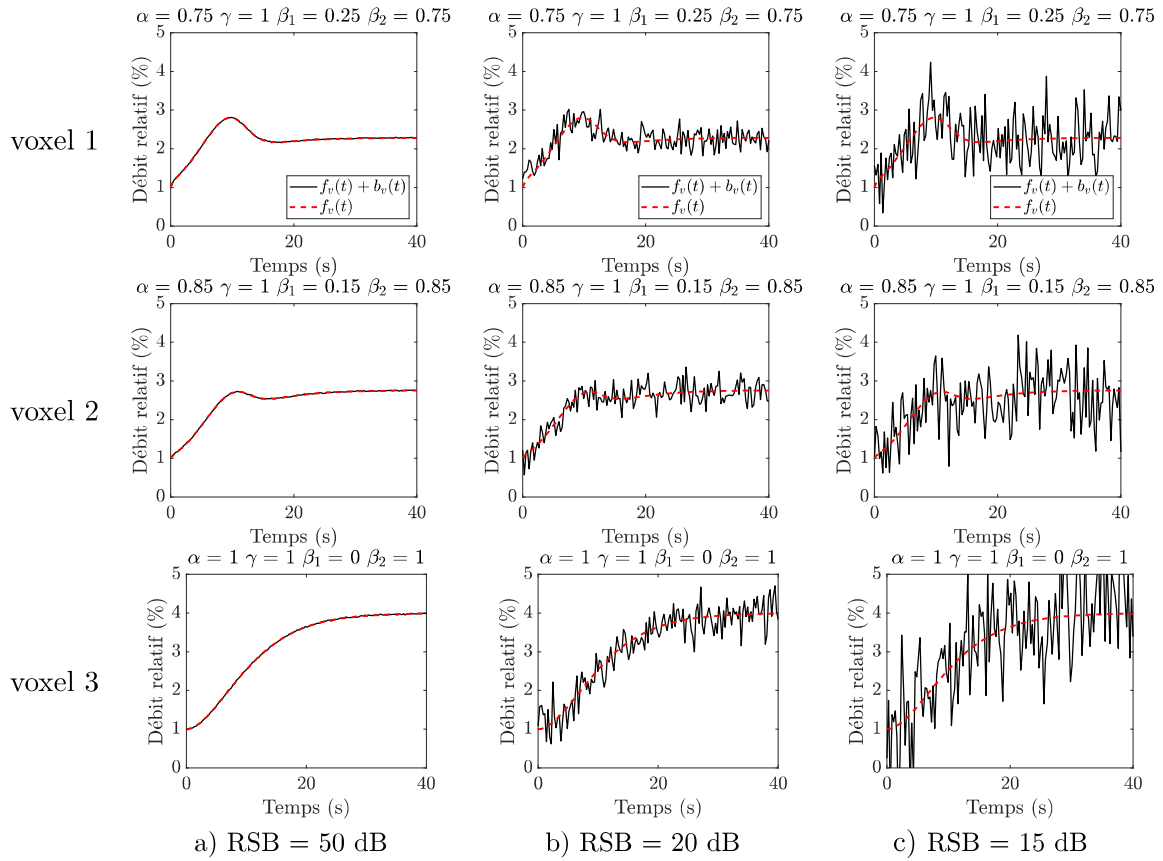


FIGURE 5.12 – Simulation de variations de débit pour 3 voxels différents avec les paramètres voxéliques  $\alpha = [0.75 \ 0.85 \ 1]$  et  $\gamma = 1$ ; et le vecteur de paramètres dynamiques  $\theta_2 = [1 \ 2.1 \ 55 \ 5]^T$ . 3 valeurs de RSB ont été utilisées pour rendre ces variations de débit plus réalistes.

RSB (dB)	50	25	20	18	15
voxel 1	$0.52 \cdot 10^{-4}$	0.02	0.05	0.08	0.16
voxel 2	$0.67 \cdot 10^{-4}$	0.02	0.06	0.12	0.21
voxel 3	$0.1 \cdot 10^{-3}$	0.05	0.11	0.18	0.34

TABLE 5.2 – Équivalence entre les valeur de RSB et de variance  $\sigma_b^2$  du bruit additif gaussien  $\sigma_b^2$  associées aux signaux de trois voxels simulés. Ces RSB ont été utilisés pour bruyter les données de la Figure 5.12 obtenues avec  $\theta_2 = [1, 2.1, 55, 5]^T$ .

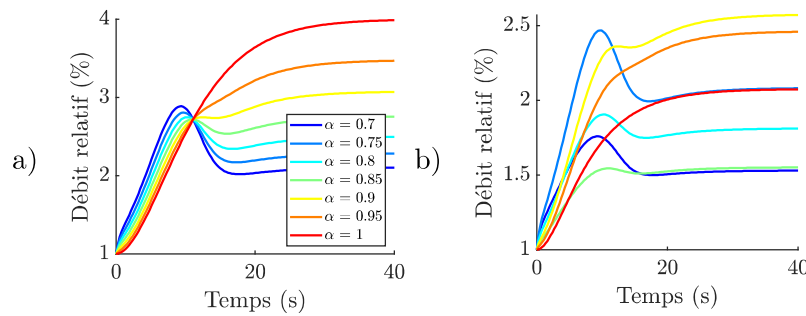


FIGURE 5.13 – Simulation de variations de débit pour 7 voxels différents avec  $\alpha_v \in [0.7; 1]$  et le vecteur de paramètres dynamiques  $\theta = [1, 2.1, 55, 5]^T$ . a) Tous les  $\gamma_v = 1$ , b)  $\gamma_v \in [0.5; 1]$

## 5.4 Conclusion

Le modèle Fast-Slow est un modèle dynamique, relativement simple construit pour modéliser la réponse en débit du couplage neurovasculaire à une stimulation. Il a été élaboré à partir de la chronologie de cette réponse à l'échelle mésoscopique d'un voxel d'IRMf. Ses hypothèses et ses approximations de construction ont été adaptées aux résolutions spatiale et temporelle des données d'IRMf ASL. Le signal de l'activité neuronale est modélisé par échelon de la durée de la stimulation (c.f. section 5.3.2). Cet échelon est le signal d'entrée du bloc de volume. Ce bloc permet de modéliser les réponses vasculaires des deux composantes rapide et lente (c.f. section 5.3.3). Il est suivi du bloc de débit. Ce dernier bloc convertit ces réponses vasculaires en réponse de débit sanguin (c.f. section 5.3.4).

Ainsi, les différents blocs du modèle permettent de simuler des signaux relatifs de volume et débit du voxel moyen d'un ensemble de voxels formant une région d'intérêt ou directement d'un voxel appartenant à cette région. D'une part, le modèle Fast-Slow permet de retrouver les deux sources (rapide et lente) qui interviendraient dans la variation de débit mesurée dans un voxel d'IRMf ASL (c.f. section 5.2.2). Ces deux sources sont modélisées comme étant communes à tous les voxels de la région d'intérêt. Leurs formes temporelles sont définies à partir du vecteur de paramètres dynamiques  $\boldsymbol{\theta} = [\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3, \tau]^T$ . D'autre part, il permet de déterminer la contribution spatiale de ces deux sources dans un voxel avec le paramètre  $\alpha$  ainsi que l'amplitude du signal de débit voxelique avec le paramètre  $\gamma$ .

Le modèle Fast-Slow dépend de manière non linéaire de 6 paramètres ( $\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3, \tau, \alpha$  et  $\gamma$ ). Cette structure non linéaire a été reformulée dans la section 5.3.4.2 en vue de faciliter son identification paramétrique. Dans le Chapitre 6, nous allons présenter plusieurs stratégies d'estimation qui ont été imaginées pour réaliser l'identification de ce modèle paramétrique à partir de données d'IRMf ASL.

# Stratégies d'estimation

---

## Sommaire

---

<b>6.1</b>	<b>Introduction</b>	<b>81</b>
<b>6.2</b>	<b>Critère des moindres carrés non linéaire (NLS)</b>	<b>83</b>
6.2.1	Estimation conjointe des paramètres $\theta_{\text{NLS}}$ et $\beta_{\text{NLS}}$	83
6.2.2	Estimation des couples de paramètres $\beta_{\text{NLS}}$ avec des paramètres $\theta$ fixés	84
<b>6.3</b>	<b>Critère des moindres carrés non linéaire sur le signal moyen (LSA)</b>	<b>84</b>
6.3.1	Estimation conjointe des paramètres $\theta_{\text{LSA}}$ et $\beta_{\text{LSA}}$ sur le signal moyen	84
6.3.2	Estimation des couples $\beta_v$ en injectant $\hat{\theta}_{\text{LSA}}$ dans le critère NLS	85
<b>6.4</b>	<b>Critère des moindres carrés pondérés partiellement linéaire (WLS)</b>	<b>85</b>
6.4.1	Principe	85
6.4.2	Estimation des paramètres dynamiques $\theta_{\text{WLS}}$	86
6.4.3	Estimation des couples $\beta_v$ avec les paramètres $\hat{\theta}_{\text{WLS}}$	88
<b>6.5</b>	<b>Cadre général des stratégies d'estimation basées sur l'optimisation</b>	<b>88</b>
6.5.1	Initialisations aléatoires	89
6.5.2	Optimisation avec un algorithme à régions de confiance	89
6.5.3	Meilleure solution et bassin d'attraction des solutions	90
<b>6.6</b>	<b>Problème direct : simulation de données réalistes</b>	<b>91</b>
<b>6.7</b>	<b>Comparaison des résultats sur données simulées</b>	<b>93</b>
6.7.1	Étude empirique : choix de la pondération du critère WLS	93
6.7.2	Étude empirique : comparaison des stratégies d'estimation	98
<b>6.8</b>	<b>Conclusion</b>	<b>107</b>

---

## 6.1 Introduction

Le modèle Fast-Slow, introduit au Chapitre 5, a été imaginé pour traiter et analyser les données d'IRMf ASL acquises chez l'homme. Il a été construit pour être plus adapté à la résolution de problèmes inverses sur ce type de données que les méthodes existantes, présentées au Chapitre 3. Nous nous sommes demandé quelle serait la meilleure stratégie d'estimation pour réaliser l'identification du modèle paramétrique Fast-Slow à partir des signaux de débit d'un ensemble de voxels. Le modèle Fast-Slow défini par l'expression (5.25) dépend de manière non linéaire des paramètres dynamiques  $\theta = [\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3, \tau]^T$  et du couple de paramètres voxéliques  $\beta = [\beta_1, \beta_2]^T$  avec  $\beta_i = (\beta_{i,1}, \beta_{i,2}, \dots, \beta_{i,V})$  les poids de la composante de volume  $i$  par voxel. L'estimation du modèle paramétrique a pour objectif de :

- séparer et retrouver les dynamiques des deux sources de volume présentes au sein du signal de débit d'un ensemble de voxels formant une région d'intérêt
- déterminer leurs distributions spatiales au sein de cette région.

La stratégie d'estimation adoptée doit être efficace dans des situations réalistes en termes de bruit additif, de nombre de voxels composant la région d'intérêt, de variabilité spatiale au sein d'une même région, d'allure des réponses temporelles de volume et de débit... Nous avons imaginé trois méthodes d'estimation pour estimer les paramètres du modèle Fast-Slow, elles vont être présentées dans ce chapitre. Chaque méthode d'estimation propose son propre estimateur.

La section 6.2 présente la **méthode Nonlinear Least Squares (NLS)** qui est une méthode d'estimation par minimisation d'un critère des moindres carrés non linéaires ordinaires. Elle cherche à estimer tous les paramètres du modèle en même temps. La méthode NLS résout un problème de dimensions  $4 + 2V$ . Elle estime les 4 paramètres du vecteur dynamique  $\theta$  et autant de couple  $(\beta_{1,v}, \beta_{2,v})^T$  que de voxels. L'inconvénient majeur de cette méthode est sa dépendance non linéaire à un nombre important de paramètres. L'optimisation de ce type de critère avec un modèle fortement non linéaire vis-à-vis de beaucoup de paramètres peut être compliquée et coûteuse avec une garantie d'atteindre le minimiseur qui n'est pas très élevée. C'est pourquoi nous nous sommes demandé comment simplifier la démarche numérique d'estimation sans sacrifier la qualité d'estimation. Par ailleurs, la méthode NLS peut être utilisée à  $\theta$  fixé pour estimer les couples de paramètres voxéliques  $\beta$  où  $V$  problèmes à 2 paramètres sont résolus. Cette version de la méthode NLS permet de construire des méthodes variantes utilisées dans la section 6.7.2.

Une première possibilité pour simplifier ce problème d'estimation est d'utiliser la **méthode Least Squares on the Average (LSA)**. La méthode LSA, présentée dans la section 6.3, est une version allégée de la méthode NLS. Elle consiste à moyenner directement les signaux pour obtenir le signal d'un voxel moyen. En moyennant les signaux, l'estimateur dépend de très peu de paramètres. Un problème très simple et moins coûteux est résolu avec 6 paramètres à estimer : 4 paramètres dynamiques  $\theta$  et un seul couple  $(\beta_1, \beta_2)^T$  correspondant aux amplitudes moyennes des deux sources. Nous verrons dans la section 6.7.2 que cette simplification peut induire des conséquences en termes de qualité d'estimation.

Une autre possibilité est la **méthode Weighted Least Squares (WLS)**, présentée dans la section 6.4. La méthode WLS est une méthode d'estimation qui minimise un critère des moindres carrés non linéaires pondérés par des données transformées. La méthode WLS est moins intuitive que les méthodes NLS et LSA. Elle présente l'intérêt majeur de traiter les paramètres voxéliques linéairement. Elle est basée sur une forme de critère en l'inverse des données dans le but de faire ressortir une linéarité vis-à-vis des paramètres  $\beta$ . Pour tirer parti de cette linéarité, la résolution numérique de la méthode WLS procède en deux temps : les paramètres  $\theta$  sont d'abord estimés suivi des couples de paramètres voxéliques  $\beta$ . La méthode WLS semble *a priori* diminuer le coût de calcul par rapport à la méthode NLS. L'estimateur proposé avec la méthode WLS diffère des deux autres avec une pondération qui peut influencer la qualité de l'estimation. Il y a une pondération particulière pour laquelle la qualité d'estimation devient meilleure que celle de la méthode moyenne LSA.

La première partie de ce chapitre va être consacrée aux aspects liés à la mise en place de méthodes d'estimation basées sur de l'optimisation locale. Tout d'abord, les méthodes NLS, LSA et WLS vont être présentées. La section 6.4.3 va introduire des considérations générales en rapport avec la mise en œuvre des méthodes d'estimation LSA et WLS qui s'appuient sur de l'optimisation locale. La deuxième partie de ce chapitre va être consacrée à une première validation sur des données simulées. La génération des données simulées est présentée dans la section 6.6. À partir de ces données simulées, deux études empiriques ont été menées. La première étude empirique, présentée dans la section 6.7.1, permet de déterminer la pondération optimale pour utiliser la méthode WLS. La seconde étude empirique, présentée dans la section 6.7.2, a été réalisée pour comparer les méthodes LSA et WLS ainsi que leurs variantes LSA+NLS et WLS+NLS.

## 6.2 Critère des moindres carrés non linéaire (NLS)

La méthode d'estimation la plus naturelle est la méthode NLS (Nonlinear Least Squares) qui consiste à ajuster le modèle Fast-Slow aux données de débit relatif directement mesurées. Cette approche d'estimation permet d'estimer conjointement les paramètres dynamiques  $\boldsymbol{\theta}$  et les couples de paramètres voxéliques  $\boldsymbol{\beta}$  par la minimisation d'un critère des moindres carrés non linéaires ordinaires. Elle peut être utilisée dans deux situations différentes :

1. Les paramètres  $\boldsymbol{\theta}$  et  $\boldsymbol{\beta}$  sont estimés conjointement sur un ensemble de voxels. Un problème de dimensions  $4 + 2V$  est résolu par l'estimation de 4 paramètres dynamiques et de  $V$  couples de paramètres  $(\beta_{1,v}, \beta_{2,v})^T$ .
2. Les paramètres  $\boldsymbol{\beta}$  sont estimés sur un ensemble de voxels, après introduction d'un vecteur dynamique  $\boldsymbol{\theta}$  préalablement estimé ou fixé dans l'expression du critère à minimiser. Un problème de dimensions  $2V$  est résolu.

### 6.2.1 Estimation conjointe des paramètres $\theta_{\text{NLS}}$ et $\beta_{\text{NLS}}$

La méthode NLS cherche à résoudre le problème suivant de dimensions  $4 + 2V$

$$(\hat{\boldsymbol{\theta}}_{\text{NLS}}, \hat{\boldsymbol{\beta}}_{\text{NLS}}) = \arg \min_{\boldsymbol{\theta}, \boldsymbol{\beta}} \sum_{v=1}^V \|\mathbf{y}_v - \mathcal{M}(\boldsymbol{\theta}, \boldsymbol{\beta}_v)\|^2 \quad (6.1)$$

par la minimisation du critère conjoint  $J_{\text{NLS}}(\boldsymbol{\theta}, \boldsymbol{\beta})$

$$J_{\text{NLS}}(\boldsymbol{\theta}, \boldsymbol{\beta}) = \sum_{v=1}^V \|\mathbf{y}_v - \mathcal{M}(\boldsymbol{\theta}, \boldsymbol{\beta}_v)\|^2 = \sum_{v=1}^V \left\| \mathbf{y}_v - \frac{1}{\mathbf{z}\boldsymbol{\beta}_v + 1} \right\|^2 = \sum_{v=1}^V \left\| \mathbf{y}_v - \frac{1}{\beta_{1,v}\Delta z_1 + \beta_{2,v}\Delta z_2 + 1} \right\|^2 \quad (6.2)$$

avec  $\mathbf{y}_v$  le signal de débit relatif d'un voxel et le modèle Fast-Slow de débit relatif  $\mathcal{M}(\boldsymbol{\theta}, \boldsymbol{\beta}_v)$ (5.25). L'écriture de ce critère des moindres carrés non linéaires est naturelle. Elle fait apparaître de fortes non linéarités. Ce critère NLS est non-convexe et non linéaire en  $\boldsymbol{\theta}$  ainsi qu'en  $\boldsymbol{\beta}_v$ . Ces non linéarités rendent son implémentation et sa résolution coûteuses en temps de calcul. De plus,

lorsque la région d'intérêt est composée d'un grand nombre de voxels, de nombreux paramètres sont à estimer conjointement, ce qui augmente la possibilité de minima locaux. L'estimation conjointe des paramètres  $\hat{\boldsymbol{\theta}}_{\text{NLS}}$  et  $\hat{\boldsymbol{\beta}}_{\text{NLS}}$  par minimisation du critère  $J_{\text{NLS}}(\boldsymbol{\theta}, \boldsymbol{\beta})$  est difficile, elle restera une voie inexplorée. Par contre, nous avons anticipé l'idée que cette formulation était susceptible de présenter un rapport peu favorable entre coût de calcul et fiabilité. De ce fait, nous avons préféré chercher des alternatives.

### 6.2.2 Estimation des couples de paramètres $\boldsymbol{\beta}_{\text{NLS}}$ avec des paramètres $\boldsymbol{\theta}$ fixés

La méthode NLS peut aussi être utilisée pour estimer seulement les paramètres voxéliques  $\boldsymbol{\beta}$  en injectant dans l'expression du critère (6.1) un vecteur de paramètres  $\boldsymbol{\theta}$  préalablement estimé ou simplement fixé. Cette version de l'approche NLS résout un problème complètement séparable où  $V$  problèmes à 2 paramètres sont résolus de manière indépendante :

$$\hat{\boldsymbol{\beta}}_{\text{NLS}} = \arg \min_{\boldsymbol{\beta}} \sum_{v=1}^V \|\mathbf{y}_v - \mathcal{M}(\hat{\boldsymbol{\theta}}, \boldsymbol{\beta}_v)\|^2 \quad (6.3)$$

avec le modèle Fast-Slow de débit relatif  $\mathcal{M}(\hat{\boldsymbol{\theta}}, \boldsymbol{\beta}) = \frac{1}{\mathbf{z}(\hat{\boldsymbol{\theta}})^{\boldsymbol{\beta}+1}}$  (5.25). Ce problème de minimisation est résolu avec l'algorithme d'optimisation de région de confiance `trust-reflective-region` (c.f. annexe A.3) avec la fonction `lsqnonlin` de `Optimization Toolbox` de Matlab.

## 6.3 Critère des moindres carrés non linéaire sur le signal moyen (LSA)

### 6.3.1 Estimation conjointe des paramètres $\boldsymbol{\theta}_{\text{LSA}}$ et $\boldsymbol{\beta}_{\text{LSA}}$ sur le signal moyen

La méthode LSA (Least Squares on the Average) est proposée pour réduire la complexité de la méthode NLS, présentée dans la section 6.2. Cette approche simplifiée consiste à commencer par moyenniser les données et à identifier par moindres carrés, partir des données moyennées  $\bar{\mathbf{y}}$ , un jeu de 6 paramètres seulement : les 4 paramètres  $\boldsymbol{\theta}_{\text{LSA}}$  et un seul vecteur  $\boldsymbol{\beta}_{\text{LSA}}$  à deux composantes correspondant à des amplitudes moyennes :

$$(\hat{\boldsymbol{\theta}}_{\text{LSA}}, \hat{\boldsymbol{\beta}}_{\text{LSA}}) = \arg \min_{\boldsymbol{\theta}, \boldsymbol{\beta}} \|\bar{\mathbf{y}} - \mathcal{M}(\boldsymbol{\theta}, \boldsymbol{\beta})\|^2. \quad (6.4)$$

Le critère conjoint  $J_{\text{LSA}}(\boldsymbol{\theta}, \boldsymbol{\beta})$  non linéaire à minimiser est le suivant

$$J_{\text{LSA}}(\boldsymbol{\theta}, \boldsymbol{\beta}) = \|\bar{\mathbf{y}} - \mathcal{M}(\boldsymbol{\theta}, \boldsymbol{\beta})\|^2 = \|\bar{\mathbf{y}} - \frac{1}{\mathbf{z}\boldsymbol{\beta} + 1}\|^2 = \|\bar{\mathbf{y}} - \frac{1}{\beta_1 \Delta z_1 + \beta_2 \Delta z_2 + 1}\|^2. \quad (6.5)$$

avec  $\bar{\mathbf{y}}$  le signal du voxel moyen de la région d'intérêt et le modèle Fast-Slow de débit relatif  $\mathcal{M}(\boldsymbol{\theta}, \boldsymbol{\beta})$  (5.25). Cette méthode simplifiée est facile à implémenter. Elle est peu coûteuse en temps de calcul vu quelle exploite l'information d'un seul signal moyenné avec un meilleur rapport signal à bruit que celui directement mesuré sur le signal d'un voxel.

### 6.3.2 Estimation des couples $\beta_v$ en injectant $\hat{\theta}_{\text{LSA}}$ dans le critère NLS

La méthode LSA peut être complétée par l'ajout d'une étape supplémentaire d'estimation réalisée avec la méthode NLS (présentée dans la section 6.2.2) pour estimer les couples de paramètres  $\beta$  par voxel. Cette variante forme la méthode notée LSA+NLS. Le vecteur de paramètres estimés  $\hat{\theta}_{\text{LSA}}$  est injecté dans l'expression du critère de la méthode NLS (6.3), afin de permettre l'estimation des paramètres voxéliques  $\hat{\beta}_{\text{LSA+NLS}}$  à partir des signaux de l'ensemble des voxels considérés :

$$\hat{\beta}_{\text{LSA+NLS}} = \arg \min_{\beta} \sum_{v=1}^V \|\mathbf{y}_v - \mathcal{M}(\hat{\theta}_{\text{LSA}}, \beta_v)\|^2 \quad (6.6)$$

avec le modèle Fast-Slow de débit relatif  $\mathcal{M}(\hat{\theta}_{\text{LSA}}, \beta) = \frac{1}{\mathbf{z}(\hat{\theta}_{\text{LSA}})\beta+1}$  (5.25). Les problèmes d'estimation des méthodes LSA et LSA+NLS sont résolus avec l'algorithme d'optimisation de région de confiance `trust-reflective-region` (c.f. annexe A.3) avec la fonction `lsqnonlin` de `Optimization Toolbox` de Matlab. Des expressions complémentaires pour leur implémentation sont disponibles en annexe B.2.

## 6.4 Critère des moindres carrés pondérés partiellement linéaire (WLS)

### 6.4.1 Principe

Nous proposons une nouvelle approche d'estimation moins triviale que les méthodes NLS et LSA. Elle est appelée méthode WLS (Weighted non linear Least Squares). Elle consiste à minimiser un critère des moindres carrés non linéaires pondérés par des données transformées. La méthode WLS estime conjointement les paramètres du modèle Fast-Slow à partir de signaux voxéliques de débit relatif.

Elle est basée sur une forme de critère linéaire en l'inverse des données de débit relatif. Considérer l'inverse des données présente l'avantage de fournir un modèle linéaire en  $\beta$ . En revanche, l'inverse des données de faible amplitude sera grand, et le critère des moindres carrés sera fortement influencé par ces termes, alors qu'ils correspondent typiquement à un rapport signal à bruit faible. Le cas des données négatives est un cas extrême, dont la prise en compte n'a quasiment aucun sens. Adopter un critère des moindres carrés simples sur l'inverse des données ne semble donc pas recommandé (fournissant des estimateurs de mauvaise qualité, voir les sections 6.7.1.2 et 6.7.1.3 (courbes en violet)). Heureusement, il est possible d'introduire une pondération pour limiter l'influence des données de faible amplitude. Nous choisissons une pondération par une version tronquée du signal de débit relatif voxélique  $|\mathbf{y}_v|^a$  avec  $a$  le hyperparamètre de pondération. La valeur optimale de l'hyperparamètre de pondération a été déterminée lors d'une étude empirique, présentée dans la section 6.7.1. La méthode WLS résout un problème d'estimation de dimensions  $4 + 2V$  pour estimer conjointement les paramètres du

modèle selon

$$(\hat{\boldsymbol{\theta}}_{\text{WLS}}, \hat{\boldsymbol{\beta}}_{\text{WLS}}) = \arg \min_{\boldsymbol{\theta}, \boldsymbol{\beta}} \sum_{v=1}^V \|\mathbf{y}_v\|^{a/2} (\mathbf{X}_v - \mathbf{Z}\boldsymbol{\beta}_v)\|^2, \quad (6.7)$$

avec le critère conjoint  $J_{\text{WLS}}(\boldsymbol{\theta}, \boldsymbol{\beta})$  à minimiser

$$J_{\text{WLS}}(\boldsymbol{\theta}, \boldsymbol{\beta}) = \sum_{v=1}^V \|\mathbf{P}_v^{a/2} (\mathbf{X}_v - \mathbf{Z}\boldsymbol{\beta}_v)\|^2 = \sum_{v=1}^V (\mathbf{X}_v - \mathbf{Z}\boldsymbol{\beta})^T \mathbf{P}_v^a (\mathbf{X}_v - \mathbf{Z}\boldsymbol{\beta}), \quad (6.8)$$

avec  $\mathbf{y}_v$  le signal de débit relatif d'un voxel  $v$  et en posant  $\mathbf{X}_v$  et  $\mathbf{P}_v^a$

$$\mathbf{X}_v = \mathbf{x}_v - 1 = \frac{1}{\mathbf{y}_v} - 1, \quad (6.9)$$

$$\mathbf{P}_v^a = \begin{pmatrix} |y_v|^a(1) & & \\ & \ddots & \\ & & |y_v|^a(N) \end{pmatrix}. \quad (6.10)$$

Ce type de problème d'estimation a été abordé par [Nelder, 1966] sur l'ajustement de la fonction de réponse des polynômes inverses à l'aide de modèles linéaires généralisés (généralisation aux bruits non gaussiens). Nous proposons une résolution numérique de ce problème inverse en deux temps pour exploiter cette linéarité en  $\boldsymbol{\beta}$ . Dans un premier temps, les 4 paramètres dynamiques de  $\hat{\boldsymbol{\theta}}_{\text{WLS}}$  sont estimés par minimisation du critère  $J_{\text{WLS}}(\boldsymbol{\theta}, \boldsymbol{\beta}_{\text{WLS}}(\boldsymbol{\theta}))$  (6.8) avec

$$\boldsymbol{\beta}_{\text{WLS}}(\boldsymbol{\theta}) = (\mathbf{Z}^T \mathbf{P}_v^a \mathbf{Z})^{-1} \mathbf{Z}^T \mathbf{P}_v^a \mathbf{X}_v. \quad (6.11)$$

qui est l'estimateur (6.7) exprimé en fonction de  $\boldsymbol{\theta}$ . Puis dans un second temps, les couples de paramètres voxéliques peuvent être calculés en injectant  $\hat{\boldsymbol{\theta}}_{\text{WLS}}$  dans l'expression (6.11). Ces deux étapes successives permettent d'alléger la taille du problème à résoudre et ainsi, de réduire le coût de calcul tout en tenant compte de l'information contenue dans chaque voxel.

Enfin pour améliorer la qualité d'estimation des paramètres voxéliques  $\boldsymbol{\beta}$ , une étape supplémentaire peut être ajoutée. Cette variante forme la méthode appelée WLS+NLS. Les paramètres estimés  $\hat{\boldsymbol{\theta}}_{\text{WLS}}$  et  $\hat{\boldsymbol{\beta}}_{\text{WLS}}$  peuvent être utilisés dans la méthode NLS (c.f. section 6.2). Les couples de paramètres  $\hat{\boldsymbol{\beta}}_{\text{WLS+NLS}}$  peuvent être estimés à partir du critère (6.3) en injectant les paramètres  $\hat{\boldsymbol{\theta}}_{\text{WLS}}$  préalablement estimés. Les couples  $\hat{\boldsymbol{\beta}}_{\text{WLS}}$  servent de vecteur d'initialisation de cette variante.

## 6.4.2 Estimation des paramètres dynamiques $\boldsymbol{\theta}_{\text{WLS}}$

### 6.4.2.1 Expressions du critère à minimiser

La première étape de la résolution numérique de la méthode WLS consiste à estimer le vecteur de paramètres dynamiques  $\hat{\boldsymbol{\theta}}_{\text{WLS}}$ . Ce vecteur est estimé par la minimisation du critère (6.8) dans lequel nous avons injecté l'expression (6.11). Le critère des moindres carrés non

linéaires pondérés s'exprime alors selon

$$J_{\text{WLS}}(\boldsymbol{\theta}, \hat{\boldsymbol{\beta}}_v) = \sum_{v=1}^V (\mathbf{X}_v^T \mathbf{P}_v^a \mathbf{X}_v - \mathbf{X}_v^T \mathbf{P}_v^a \mathbf{Z} \hat{\boldsymbol{\beta}}_v) \quad (6.12a)$$

$$= \sum_{v=1}^V \mathbf{X}_v^T \mathbf{P}_v^a \mathbf{X}_v - \sum_{v=1}^V \mathbf{X}_v^T \mathbf{P}_v^a \mathbf{Z} \left( \mathbf{Z}^T \mathbf{P}_v^a \mathbf{Z} \right)^{-1} \mathbf{Z} \mathbf{P}_v^a \mathbf{X}_v \quad (6.12b)$$

$$= J_1 - J_2(\boldsymbol{\theta}, \hat{\boldsymbol{\beta}}_v) \quad (6.12c)$$

avec  $\boldsymbol{\Gamma}_v = \mathbf{Z}^T \mathbf{P}_v^a \mathbf{Z}$  et  $\boldsymbol{\Sigma}_v = \boldsymbol{\Gamma}_v^{-1}$ . Le terme  $J_1$  ne dépend pas de  $\boldsymbol{\theta}$ . Par conséquent, le critère peut s'écrire :

$$J_{\text{WLS}}(\boldsymbol{\theta}, \hat{\boldsymbol{\beta}}_v) = -J_2(\boldsymbol{\theta}, \hat{\boldsymbol{\beta}}_v) = - \sum_{v=1}^V \mathbf{X}_v^T \mathbf{P}_v^a \mathbf{Z} \boldsymbol{\Sigma}_v \mathbf{Z}^T \mathbf{P}_v^a \mathbf{X}_v. \quad (6.13)$$

Si le critère est exprimé en quantités réduites, il devient

$$J_{\text{WLS}}(\boldsymbol{\theta}, \hat{\boldsymbol{\beta}}_v) = -(\mathbf{x}_v - \mathbf{l})^T \mathbf{P}_v^a \mathbf{Z} \boldsymbol{\Sigma}_v \mathbf{Z}^T \mathbf{P}_v^a (\mathbf{x}_v - \mathbf{l}) \quad (6.14a)$$

$$= - \sum_{v=1}^V (\mathbf{x}_v - \mathbf{l})^T \mathbf{P}_v^a \mathbf{Z} \boldsymbol{\Sigma}_v \mathbf{Z}^T \mathbf{P}_v^a (\mathbf{x}_v - \mathbf{l}) \quad (6.14b)$$

$$= - \sum_{v=1}^V \left( \mathbf{y}_v^a - \mathbf{y}_v^{a-1} \right)^T \mathbf{Z} \boldsymbol{\Sigma}_v \mathbf{Z}^T \left( \mathbf{y}_v^a - \mathbf{y}_v^{a-1} \right). \quad (6.14c)$$

Des expressions complémentaires disponibles en annexe B.3.1 permettent l'implémentation en Matlab de ce critère.

#### 6.4.2.2 Expressions du gradient du critère

A partir du critère défini par (6.13), nous pouvons en déduire l'expression de son gradient

$$\frac{\partial J_{\text{WLS}}(\boldsymbol{\theta}, \hat{\boldsymbol{\beta}}_v)}{\partial \boldsymbol{\theta}} = - \frac{\partial}{\partial \boldsymbol{\theta}} \sum_{v=1}^V \mathbf{X}_v^T \mathbf{P}_v^a \mathbf{Z} \boldsymbol{\Sigma}_v \mathbf{Z}^T \mathbf{P}_v^a \mathbf{X}_v = - \sum_{v=1}^V \mathbf{X}_v^T \mathbf{P}_v^a \frac{\partial \boldsymbol{\Xi}_v}{\partial \boldsymbol{\theta}} \mathbf{P}_v^a \mathbf{X}_v \quad (6.15)$$

avec  $\boldsymbol{\Xi}_v = \mathbf{Z} \boldsymbol{\Sigma}_v \mathbf{Z}^T$ . On a

$$\frac{\partial \boldsymbol{\Xi}_v}{\partial \boldsymbol{\theta}} = \mathbf{Z} \boldsymbol{\Sigma}_v \frac{\partial \mathbf{Z}^T}{\partial \boldsymbol{\theta}} + \frac{\partial \mathbf{Z}}{\partial \boldsymbol{\theta}} \boldsymbol{\Sigma}_v \mathbf{Z}^T + \mathbf{Z} \frac{\partial \boldsymbol{\Sigma}_v}{\partial \boldsymbol{\theta}} \mathbf{Z}^T \quad (6.16)$$

avec

$$\frac{\partial}{\partial \boldsymbol{\theta}} \boldsymbol{\Sigma}_v = -\boldsymbol{\Sigma}_v \frac{\partial \boldsymbol{\Gamma}_v}{\partial \boldsymbol{\theta}} \boldsymbol{\Sigma}_v \quad (6.17)$$

d'après [Petersen and Pedersen, 2012, (40)] avec  $\boldsymbol{\Sigma}_v = \boldsymbol{\Gamma}_v^{-1}$ . Et nous avons

$$\frac{\partial}{\partial \boldsymbol{\theta}} \boldsymbol{\Gamma}_v = \frac{\partial}{\partial \boldsymbol{\theta}} \left( \mathbf{Z}^T \mathbf{P}_v^a \mathbf{Z} \right) = \mathbf{Z}^T \mathbf{P}_v^a \frac{\partial \mathbf{Z}}{\partial \boldsymbol{\theta}} + \mathbf{Z} \mathbf{P}_v^a \frac{\partial \mathbf{Z}^T}{\partial \boldsymbol{\theta}}. \quad (6.18)$$

Par conséquent,

$$\frac{\partial \boldsymbol{\Xi}_v}{\partial \boldsymbol{\theta}} = \mathbf{Z} \boldsymbol{\Sigma}_v \frac{\partial \mathbf{Z}^T}{\partial \boldsymbol{\theta}} + \frac{\partial \mathbf{Z}}{\partial \boldsymbol{\theta}} \boldsymbol{\Sigma}_v \mathbf{Z}^T - \mathbf{Z} \boldsymbol{\Sigma}_v \frac{\partial \boldsymbol{\Gamma}_v}{\partial \boldsymbol{\theta}} \boldsymbol{\Sigma}_v \mathbf{Z}^T = \mathbf{B}_v + \mathbf{B}_v^T \quad (6.19)$$

avec  $\mathbf{B}_v = \mathbf{Z}\Sigma_v \frac{\partial \mathbf{Z}^T}{\partial \boldsymbol{\theta}} (\mathbf{I} - \mathbf{P}_v^a \boldsymbol{\Xi}_v)$ . Finalement, compte tenu de  $\mathbf{X}_v^T \mathbf{B}_v^T \mathbf{X}_v = \mathbf{X}_v^T \mathbf{B}_v \mathbf{X}_v$ , nous obtenons le gradient du critère suivant

$$\frac{\partial J_{\text{WLS}}(\boldsymbol{\theta}, \hat{\boldsymbol{\beta}}_v)}{\partial \boldsymbol{\theta}} = -2 \sum_{v=1}^V \mathbf{X}_v^T \mathbf{B}_v \mathbf{X}_v \quad (6.20a)$$

$$= -2 \sum_{v=1}^V \mathbf{X}_v^T \mathbf{P}_v^a \mathbf{Z} \Sigma_v \frac{\partial \mathbf{Z}^T}{\partial \boldsymbol{\theta}} (\mathbf{I} - \mathbf{P}_v^a \boldsymbol{\Xi}_v) \mathbf{P}_v^a \mathbf{X}_v \quad (6.20b)$$

$$= -2 \sum_{v=1}^V \mathbf{X}_v^T \mathbf{P}_v^a \mathbf{Z} \Sigma_v \frac{\partial \mathbf{Z}^T}{\partial \boldsymbol{\theta}} (\mathbf{I} - \mathbf{P}_v^a \mathbf{Z} \Sigma_v \mathbf{Z}^T) \mathbf{P}_v^a \mathbf{X}_v. \quad (6.20c)$$

Le gradient du critère est exprimé en quantités réduites selon

$$\frac{\partial J_{\text{WLS}}(\boldsymbol{\theta}, \hat{\boldsymbol{\beta}}_v)}{\partial \boldsymbol{\theta}} = -2 \sum_{v=1}^V (\mathbf{y}_v^a - \mathbf{y}_v^{a-1})^T \mathbf{Z} \Sigma_v \frac{\partial \mathbf{Z}^T}{\partial \boldsymbol{\theta}} (\mathbf{I} - \mathbf{P}_v^a \mathbf{Z} \Sigma_v \mathbf{Z}^T) (\mathbf{y}_v^a - \mathbf{y}_v^{a-1}) \quad (6.21)$$

Des expressions complémentaires disponibles en annexe B.3.2 permettent l'implémentation en Matlab du gradient à partir des dérivées partielles du critère. Il faut comprendre ici les expressions comme issues d'un calcul des dérivées partielles composante par composante et paramètre par paramètre. En Matlab, ces calculs sont à effectuer séparément pour chaque composante du vecteur gradient ( $\mathbf{Z} = (\Delta z_1, \Delta z_2)$ ), en les répétant à partir de chaque jeu de dérivées partielles  $\frac{\partial \mathbf{Z}}{\partial \theta_i}$ . Le problème d'estimation non linéaire des paramètres  $\hat{\boldsymbol{\theta}}_{\text{WLS}}$  est résolu avec l'algorithme d'optimisation de région de confiance `trust-reflective-region` avec la fonction `fmincon` de Optimization Toolbox de Matlab (c.f. annexe A.3).

### 6.4.3 Estimation des couples $\beta_v$ avec les paramètres $\hat{\boldsymbol{\theta}}_{\text{WLS}}$

La deuxième étape de la résolution numérique de la méthode WLS consiste à estimer le couple de paramètres voxélique  $\hat{\boldsymbol{\beta}}_{\text{WLS}}$ . Ce vecteur est estimé pour chaque voxel  $v$  par la minimisation du critère des moindres carrés linéaires pondérés par  $|\mathbf{y}_v|^a$  dans lequel le vecteur estimé  $\hat{\boldsymbol{\theta}}_{\text{WLS}}$  a été injecté (6.11)

$$\hat{\boldsymbol{\beta}}_{\text{WLS}} = \left( \mathbf{Z}(\hat{\boldsymbol{\theta}}_{\text{WLS}})^T \mathbf{P}_v^a \mathbf{Z}(\hat{\boldsymbol{\theta}}_{\text{WLS}}) \right)^{-1} \mathbf{Z}(\hat{\boldsymbol{\theta}}_{\text{WLS}})^T \mathbf{P}_v^a \mathbf{X}_v. \quad (6.22)$$

## 6.5 Cadre général des stratégies d'estimation basées sur l'optimisation

Cette section contient des considérations générales pour la mise en œuvre numérique des méthodes d'estimation par optimisation locale. Ces méthodes d'estimation ont été définies sous la forme d'un critère d'erreur à minimiser. Comme le résume le Tableau 6.1, les méthodes diffèrent par le type de données utilisées par le critère à minimiser, la dimension du problème inverse à résoudre, les paramètres à estimer, l'expression du critère à minimiser, le nombre d'étapes de résolution numérique du problème d'estimation et par la fonction Matlab relative à l'algorithme d'optimisation de descente locale utilisé pour résoudre le problème d'estimation.

### 6.5.1 Initialisations aléatoires

Le critère à minimiser peut présenter des minima locaux à cause de la forme non linéaire du modèle présente dans l'intérieur de ce critère. Il est généralement difficile de trouver le minimiseur global de fonctions avec de nombreux minimiseurs locaux, car les algorithmes d'optimisation itérative locale ont tendance à être "piégés" au niveau des minimiseurs locaux [Wright and Nocedal, 1999]. De ce fait, ces algorithmes ne garantissent pas la convergence vers le minimiseur global. C'est pourquoi nous envisageons d'utiliser plusieurs vecteurs d'initialisation pour rendre la méthode plus robuste à la présence de minima locaux afin de trouver le meilleur minimiseur.

TABLE 6.1 – Les différentes stratégies d'identification du modèle paramétrique Fast-Slow  $\mathcal{M}(\boldsymbol{\theta}, \boldsymbol{\beta})$  à partir de données de débit  $\mathbf{y}$  d'un ensemble de  $V$  voxels.

Méthode et acronyme	Type de données	Dimensions du problème	Paramètres estimés	Nombre d'étapes numérique	Expression du critère à minimiser	Algorithme, Fonction Matlab
Moindres carrés ordinaires, NLS	Débit relatif voxélique	4+2V	$\boldsymbol{\theta}_{\text{NLS}}, \boldsymbol{\beta}_{\text{NLS}}$	1	$\sum_{v=1}^V \ \mathbf{y}_v - \mathcal{M}(\boldsymbol{\theta}, \boldsymbol{\beta}_v)\ ^2$ (6.2)	Trust-region reflective lsqnonlin
Méthode moyenne, LSA	Débit relatif moyen	4+2	$\boldsymbol{\theta}_{\text{LSA}}, \boldsymbol{\beta}_{\text{LSA}}$	1	$\ \bar{\mathbf{y}} - \mathcal{M}(\boldsymbol{\theta}, \boldsymbol{\beta})\ ^2$ (6.5)	Trust-region reflective lsqnonlin
Moindres carrés pondérés, WLS	Débit relatif voxélique	4+2V	$\boldsymbol{\theta}_{\text{WLS}}, \boldsymbol{\beta}_{\text{WLS}}$	2	(6.8), (6.11)	Trust-region reflective fmincon
Variante LSA + NLS	Débit relatif voxélique	4+2 puis 2V	$\boldsymbol{\theta}_{\text{LSA}}, \boldsymbol{\beta}_{\text{LSA}}, \boldsymbol{\beta}_{\text{LSA+NLS}}$	2	(6.5) et (6.6)	Trust-region reflective lsqnonlin ( $\times 2$ )
Variante WLS + NLS	Débit relatif voxélique	4+2V puis 2V	$\boldsymbol{\theta}_{\text{WLS}}, \boldsymbol{\beta}_{\text{WLS}}, \boldsymbol{\beta}_{\text{WLS+NLS}}$	3	(6.8), (6.11) et (6.3)	Trust-region reflective fmincon, lsqnonlin

Les valeurs des vecteurs d'initialisation  $\boldsymbol{\theta}_0$  et  $\boldsymbol{\beta}_0$  sont tirées aléatoirement suivant une loi uniforme dans des plages de valeurs supposées réalistes. Nous proposons d'utiliser les plages réalistes suivantes  $\lambda_{1_0} \in [1; 3]$ ,  $\lambda_{2_0} \in [1; 3]$ ,  $\lambda_{3_0} \in [30; 80]$  et  $\tau_0 \in [2; 10]$  pour l'estimation du vecteur de paramètres dynamiques  $\hat{\boldsymbol{\theta}}$ , et  $\beta_{1_0} \in [0; 1]$  et  $\beta_{2_0} \in [0; 1]$  pour l'estimation des couples  $\hat{\boldsymbol{\beta}}$ . Ces intervalles permettent d'assurer la positivité des paramètres au début de l'optimisation. Tous les paramètres du modèle Fast-Slow doivent avoir des valeurs positives pour pouvoir être physiologiquement interprétés. Ils définissent des grandeurs physiques positives. Les paramètres  $\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3$  caractérisent les vitesses de croissance et décroissance de la composante rapide  $v_1$ . Le paramètre  $\tau$  définit la vitesse de croissance de la composante lente  $v_2$  (voir Figure 5.8). Les poids  $\beta_{1,v}$  et  $\beta_{2,v}$  définissent les amplitudes des composantes rapide et lente par voxel.

### 6.5.2 Optimisation avec un algorithme à régions de confiance

L'identification du modèle paramétrique Fast-Slow est possible avec des algorithmes d'optimisation existants et déjà implémentés. Les algorithmes de descente locale et itérative sont adaptés aux dimensions de notre problème d'estimation pour lequel le nombre de paramètres à estimer ( $4 + 2V$ ) est largement inférieur à celui des points de données ( $N \times V$  avec  $N$  le nombre de points temporels du signal et  $V$  le nombre de voxels de la région d'intérêt considérée). Cette

situation rend favorable l'utilisation de ce type d'algorithmes d'optimisation. Ces algorithmes demandent l'expression du critère à minimiser. De plus, les gradients analytiques de ce critère peuvent être fournis pour améliorer l'efficacité des algorithmes de descente en termes de vitesse.

Dans la suite, notre problème d'estimation sera résolu à l'aide d'un algorithme d'optimisation local et itératif : l'algorithme de région de confiance. À la différence de l'algorithme de Levenberg-Marquardt utilisé précédemment pour valider la construction du bloc de volume du modèle Fast-Slow (c.f. section 5.3.3.2), l'algorithme de région de confiance permet de contraindre les valeurs des paramètres estimés à l'intérieur d'intervalles fixes. Ces contraintes d'intervalle permettent d'assurer la positivité des paramètres estimés et surtout de leur garantir des valeurs réalistes. Nous proposons d'utiliser les mêmes intervalles que ceux utilisés pour l'initialisation, présentés dans la section 6.5.1. Les algorithmes de Levenberg-Marquardt et de région de confiance sont présentés en annexe A.2 et A.3.

Nous avons opté pour l'algorithme de `trust-region-reflective` implémenté en Matlab et disponible avec les fonctions `lsqnonlin` et `fmincon` de `Optimization Toolbox`. La fonction `lsqnonlin` (solve nonlinear least-squares) résout des problèmes de moindres carrés non linéaires par ajustement aux données. Elle est utilisée pour minimiser l'écart entre la réponse temporelle du modèle Fast-Slow avec les données de débit relatif. Elle permet d'estimer les couples de paramètres voxéliques  $\hat{\beta}_{\text{NLS}}$  avec la méthode d'estimation NLS (section 6.2.2). Elle est aussi utilisée par la méthode LSA (section 6.3) pour estimer les paramètres dynamiques  $\hat{\theta}_{\text{LSA}}$  et  $\hat{\beta}_{\text{LSA}}$  à partir du signal du voxel moyen. La fonction `fmincon` (find minimum of constrained function) trouve le minimum d'une fonction multiparamétrique non linéaire sous contrainte. Elle est utilisée pour l'estimation des paramètres dynamiques  $\hat{\theta}_{\text{WLS}}$  par minimisation du critère (6.13) de la méthode WLS (section 6.4).

La valeur seuil des tolérances définissant le critère d'arrêt de la convergence des critères a été fixée à  $10^{-12}$ . Dans notre cas, cette valeur seuil assure la convergence des différents critères. Ces tolérances correspondent à la différence entre le paramètre  $\hat{p}^{(i)}$  estimé à l'itération  $i$  et  $\hat{p}^{(i+1)}$  estimé à l'itération  $i+1$  (TolX), la différence entre la norme du gradient  $\|g^{(i)}\|$  et  $\|g^{(i+1)}\|$  (TolG) et enfin la différence entre la fonction minimisée  $f^{(i)}$  et  $f^{(i+1)}$  (TolF).

### 6.5.3 Meilleure solution et bassin d'attraction des solutions

Nous initialisons plusieurs fois dans le but d'être robuste à la présence de minima locaux. Ces initialisations permettent de trouver et/ou de se rapprocher fortement du minimiseur global parmi un ensemble de solutions. Par conséquent, la meilleure solution consiste à prendre le meilleur minimiseur de la fonction critère, c'est-à-dire le minimiseur des minimiseurs.

Parmi tous ces minimiseurs, nous pouvons définir lesquels sont arrivées dans le bassin d'attraction du minimiseur global. Le bassin d'attraction des solutions peut être utilisé pour définir un critère de performance relatif aux véritables valeurs des paramètres. Nous pouvons établir un taux de réussite de la méthode d'estimation à trouver un minimiseur appartenant au bassin d'attraction parmi un certain nombre d'initialisations. Il permet notamment de comparer l'efficacité des estimateurs LSA et WLS à trouver un bon minimiseur quelque soit le vecteur d'initialisation. Nous supposons que le bassin d'attraction est une zone autour du minimiseur

global délimitée par une certaine distance  $d$  définie par (B.39a). Une solution peut être classée comme appartenant au bassin d'attraction, si elle garantit une faible erreur entre les paramètres estimés  $\hat{\theta}$  et les paramètres connus  $\theta^*$  (c.f. annexe B.3.3).

## 6.6 Problème direct : simulation de données réalistes

La génération de données simulées a été réalisée à partir du modèle d'observation défini par (5.28) dans la section 5.3.4.2. Ces données ont été générées pour tester et comparer les différentes stratégies d'estimation, avant le passage au traitement de données réelles. Travailler sur des données simulées donne l'avantage de connaître les véritables valeurs des paramètres à estimer. Nous pouvons dès lors calculer des critères de performances relatifs à ces valeurs pour évaluer la qualité de nos estimateurs.

Le problème direct consiste à simuler une région d'intérêt composée d'un ensemble de  $V$  voxels par sujet. Pour simuler des régions d'intérêt de taille réaliste, nous nous sommes inspirés de l'étude menée par [Huneau et al., 2018] sur des données d'IRMf ASL (Tableau 6.2). Dans la suite, nous simulerons des régions d'intérêt composées de 50 voxels. La région simulée est caractérisée par un vecteur de paramètres dynamiques  $\theta$  commun à l'ensemble de ses voxels et par un couple de paramètres  $(\beta_{1,v}, \beta_{2,v})^T$  par voxel. Les couples de paramètres  $\beta$  sont exprimés par (5.26) et (5.27) en fonction de l'amplitude du signal de débit ( $\gamma$ ) et de la pondération des composantes rapide et lente de volume ( $\alpha$ ) variable d'un voxel à un autre au sein d'une même région.

TABLE 6.2 – Taille des régions d'intérêt (ROI) activées pendant des stimulations sensorielles visuelle et motrice chez des sujets CADASIL et contrôles [Huneau et al., 2018].

Type de stimulation	Visuelle		Motrice	
Nombre de voxels	ROI moyenne	Intervalle	ROI moyenne	Intervalle
Sujet CADASIL	70.5 ± 18.9	36 - 100	25.9 ± 9.1	9 - 49
Sujet Contrôle	67.3 ± 25.1	29 - 105	28.6 ± 13.8	3 - 60

En s'inspirant de [Chen et al., 2014], des plages de valeurs réalistes ont été choisies pour les paramètres dynamiques  $\theta : \lambda_1 \in [1; 3]$ ,  $\lambda_2 \in [1; 3]$ ,  $\lambda_3 \in [30; 80]$  et  $\tau \in [2; 10]$ . La Figure 6.1 montre que ces intervalles assurent une composante rapide croissante jusqu'à un pic d'activation autour de 5 secondes, suivi d'une décroissance avant de retourner à sa valeur d'état de base et une composante lente avec une croissance plus lente que celle de la composante rapide, se stabilisant à une valeur plateau en régime permanent.

Les vecteurs voxeliques  $\beta$  sont définis à partir de valeurs simulées  $\alpha$  et  $\gamma$ . Les paramètres  $\alpha$  sont générés aléatoirement suivant une loi bêta caractérisée par une valeur moyenne  $\bar{\alpha}$  et une variance  $\sigma_\alpha^2$ . La Figure 6.2 montre que cette loi génère des valeurs  $\alpha_v$  plus ou moins dispersées de manière asymétrique autour d'une valeur moyenne  $\bar{\alpha}$  comprise entre 0 et 1. Nous faisons l'hypothèse qu'une variance produisant une variabilité réaliste des paramètres  $\alpha$  serait  $\sigma_\alpha^2 = 0,01$ . Quant à la valeur des paramètres  $\gamma$ , elle a été fixée à 1 pour simplifier la comparaison entre les différentes stratégies d'estimation.

Enfin, un bruit additif peut être ajouté aux réponses temporelles de débit simulées pour les rendre plus réalistes. Nous faisons l'hypothèse qu'en IRMf ASL, le bruit additif est gaussien centré et *i.i.d* entre les voxels. Dans la suite, nous présentons les résultats d'estimation en fonction de plusieurs variances de bruit  $\sigma_b^2$  comprises dans une gamme de 0.01 à 0.3 avec un pas de 0.05. Nous avons remarqué qu'une variance réaliste de bruit est  $\sigma_b^2 \geq 0.1$ .

Dans la suite, nous allons présenter des résultats statistiques obtenus dans un cadre empirique étendu aux données de 3 sujets "virtuel" simulés. Nous avons défini 3 vecteurs  $\theta$  :  $\theta_1 = [1, 1.8, 40, 5]^T$ ,  $\theta_2 = [1, 2.1, 55, 4]^T$ ,  $\theta_3 = [1, 2.5, 68, 3]^T$ , et deux valeurs moyennes  $\bar{\alpha} = [0.7, 0.85]$  qui donne les couples de vecteurs suivant  $\bar{\beta} = [0.3, 0.7; 0.15, 0.85]^T$  car  $\gamma = 1$ .

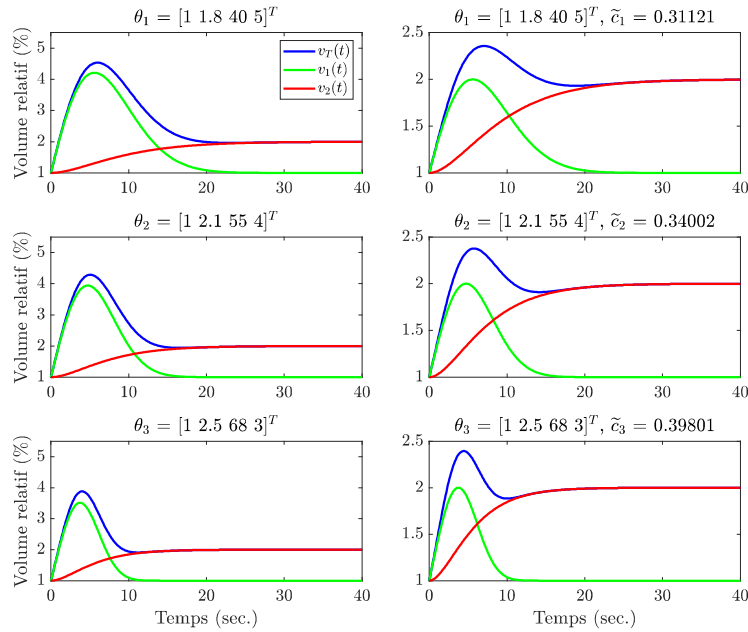


FIGURE 6.1 – Réponses indicielles des composantes de volume pour 3 vecteurs de paramètres dynamiques  $\theta = [\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3, \tau]^T$  simulant les données de 3 sujets différents. À droite, allures des composantes de volumes normalisées  $\tilde{v}_1$  et  $\tilde{v}_2$  avec l'amplitude normalisée de la composante rapide donnée par le facteur de normalisation  $\tilde{c} = \left(\frac{\lambda_1 \lambda_3}{\lambda_2 e}\right)^{-\lambda_1/\lambda_2}$ .

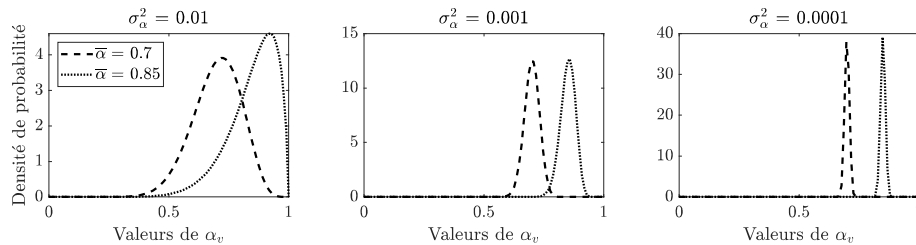


FIGURE 6.2 – Densité de probabilité des valeurs voxeliques  $\alpha_v$  suivant une loi bêta définie par une moyenne  $\bar{\alpha}$  et une variance  $\sigma_\alpha^2$ . Différents exemples de distribution de plusieurs tirages aléatoires de  $\alpha_v$  pour  $\bar{\alpha} = [0.7, 0.85]$  et  $\sigma_\alpha^2 = [0.01, 0.001, 0.0001]$ .

## 6.7 Comparaison des résultats sur données simulées

Dans cette partie, nous allons présenter les résultats d'estimation de deux études empiriques menées sur des données simulées. La première étude empirique, présentée dans la section 6.7.1, a pour but de déterminer la pondération optimale de la méthode d'estimation WLS. La seconde étude empirique, présentée dans la section 6.7.2, a été réalisée pour comparer l'efficacité des méthodes d'estimation WLS (section 6.4), LSA (section 6.3) et de leurs variantes LSA+NLS et WLS+NLS (par ajout de la méthode NLS pour estimer les paramètres voxéliques, section 6.2.2). Cette confrontation a pour but de déterminer quelle serait la meilleure stratégie d'estimation à utiliser dans un contexte réaliste de données d'IRMf ASL.

Dans ces deux études empiriques, le paramètre  $\lambda_1$  n'est pas estimé. Son estimation dépend fortement des premiers points du début du signal de débit qui sont trop bruités entraînant une mauvaise estimation de  $\lambda_1$ . De plus, avec l'utilisation des gradients analytiques du critère, le paramètre  $\lambda_1$  doit être borné, puisque la dérivée partielle du modèle  $\mathcal{M}(\boldsymbol{\theta}, \boldsymbol{\beta})$  (5.25) existe en  $\lambda_1$  si  $\lambda_1 \geq 1$ . Sans contraintes de bornes,  $\hat{\lambda}_1$  tendait vers des valeurs nulles, voire négatives. En fixant à 1 la borne inférieure de ce paramètre, on obtenait  $\hat{\lambda}_1 = 1$ , la borne était toujours atteinte. Pour ces raisons, nous avons décidé de fixer  $\lambda_1$  à 1. Les stratégies d'estimation ont été élaborées pour estimer les quatre paramètres dynamiques, mais en pratique seuls  $\lambda_2$ ,  $\lambda_3$  et  $\tau$  sont estimés.

**Définition de l'expérience d'estimation.** Ces deux études empiriques ont été menées en limitant le risque d'obtenir des résultats liés au cocktail de voxels choisis et pour assurer une meilleure répétabilité de ces résultats. Nous avons cherché à minimiser la dépendance des résultats obtenus à des cas particuliers de bruits et d'initialisations. Pour chaque étude empirique, une région d'intérêt composée de 50 voxels a été simulée par sujet "virtuel". Les signaux de chaque voxels ont été bruités. Les bruits ont été générés aléatoirement suivant une loi gaussienne centrée de même variance et *i.i.d* entre les voxels. Nous avons initialisé les estimations avec 50 vecteurs d'initialisation  $\boldsymbol{\theta}_0$  différents tirés dans des intervalles réalistes (c.f. section 6.5.1). Une expérience d'estimation est définie par l'estimation des paramètres du modèle à partir d'une région d'intérêt pour laquelle la meilleure solution d'estimation est trouvée parmi 50 initialisations aléatoires. Pour limiter la dépendance des résultats à une réalisation de 50 bruits additifs particulière, nous répétons l'expérience d'estimation 50 fois (avec 50 nouveaux bruits pour chaque répétition). Ceci donne le protocole expérimental suivant : pour chaque variance de bruit  $\sigma_b^2$ , 50 expériences d'estimation sont effectuées. Chaque expérience d'estimation réalise 50 initialisations aléatoires pour estimer les meilleurs minimiseurs à partir d'une région d'intérêt composée de 50 voxels. À partir de ces nombreuses expériences d'estimation, nous pouvons calculer des statistiques pour étudier le comportement des différents estimateurs.

### 6.7.1 Étude empirique : choix de la pondération du critère WLS

Le critère à minimiser (6.8) est basé sur une forme en l'inverse des données de débit pondérée par le signal de débit relatif voxélique  $|\mathbf{y}_v|^a$  non signé et élevé à une puissance  $a$ . Nous étudions

ici l'influence du paramètre de pondération  $a$  et la sélection d'une valeur optimale. Cette étude est empirique, et demanderait à être confirmée de façon formelle. Nous avons testé l'efficacité d'estimation des paramètres dynamiques  $\theta$  et des couples voxéliques  $\beta$  pour  $a \in \{0, 1, 2, 3, 4\}$ .

Lorsque le hyperparamètre de pondération est  $a = 0$ , le critère est exprimé sans pondération en fonction de l'inverse du débit relatif. Il va être fortement influencé par l'inverse des données avec un rapport signal à bruit faible : l'inverse des données de faible amplitude et celui des données négatives. Les données négatives n'ont pas de sens, ce sont des données de bruit étant donné que nous travaillons sur des données de débit relatif ( $f = \Delta f + 1$ ). De plus, il s'avère que l'espérance du critère en  $a = 0$  n'existe pas. Ainsi, son biais et sa variance ne peuvent pas être calculés. Ces remarques théoriques ne favorisent pas l'utilisation du critère avec  $a = 0$ . D'emblée, le cas avec  $a = 0$  ne semble pas recommandé ce qui va être confirmé par la suite.

### 6.7.1.1 Principe

Cette étude empirique a été menée pour sélectionner la valeur optimale de l'hyperparamètre de pondération  $a$  pour l'estimation en deux étapes des paramètres dynamiques  $\theta_{\text{WLS}}$  et des couples de paramètres voxéliques  $\beta_{\text{WLS}}$ . Les paramètres  $\lambda_2$ ,  $\lambda_3$ ,  $\tau$ ,  $\beta_{1_v}$  et  $\beta_{2_v}$  sont estimés par la résolution numérique en deux étapes du problème d'estimation de dimensions  $[3 + 2V]$ . Nous avons simulé, par sujet "virtuel", une région d'intérêt particulière de 50 voxels. Elle est caractérisée par un vecteur de paramètres dynamiques  $\theta$  et un unique couple de paramètres  $\beta$ . Ces paramètres sont communs à tous les voxels. Seuls les bruits additifs varient indépendamment d'un voxel à un autre. Par sujet, 50 expériences d'estimations ont été réalisées (définie dans l'introduction de la section 6.7).

La section 6.7.1.2 va présenter les résultats obtenus pour l'estimateur des paramètres dynamiques  $\hat{\theta}_{\text{WLS}}$  et la section 6.7.1.3 présentera ceux de l'estimateur des couples  $\hat{\beta}_{\text{WLS}}$  pour différentes pondérations.

### 6.7.1.2 Influence de la pondération du critère sur l'estimation des paramètres dynamiques $\theta_{\text{WLS}}$

Des statistiques comme la racine carré de l'erreur quadratique moyenne (ou RMSE), les valeurs moyennes, les variances et les biais des paramètres estimés ont été utilisées comme métriques pour comparer le comportement des estimateurs de la méthode WLS pour différentes valeurs de  $a$ . Le RMSE s'exprime en fonction du biais et de la variance de l'estimateur

$$\text{RMSE}(\hat{\theta}_i) = |\theta_i^* - \hat{\theta}_i| = \sqrt{\text{Biais}(\hat{\theta}_i)^2 + \text{Var}(\hat{\theta}_i)}. \quad (6.23)$$

Il peut aussi être calculé entre un signal estimé  $\hat{f}$  et le signal original  $f^*$  :  $\text{RMSE}(\hat{f}) = |f^* - \hat{f}|$ . Un RMSE est calculé par expérience d'estimation et par variance de bruit pour les réponses de composantes de volume rapide  $v_1(t, \hat{\theta}_{\text{WLS}})$  et lente  $v_2(t, \hat{\theta}_{\text{WLS}})$  reconstruites. Ces RMSE sont moyennés sur toutes les expériences d'estimation pour chaque variance de bruit. Les valeurs de RMSE de la Figure 6.3 montrent que la composante lente  $v_2$  est toujours plus facile à estimer

que la composante rapide  $v_1$ . Lorsque la variance du bruit augmente, les résultats de l'estimation se détériorent, en particulier dans les cas où  $a \in \{0, 2, 3, 4\}$ . Les plus petites valeurs de RMSE sont obtenues pour la méthode avec  $a = 1$  et ceux pour les deux composantes (courbes en bleu).

La Figure 6.4 montre qu'en général, la méthode WLS avec  $a = 1$  donne les meilleures caractéristiques liées à l'estimation du paramètres  $\theta$ . Les deux premières lignes de la Figure 6.4 montrent que la méthode WLS avec  $a = 1$  converge plus rapidement que pour les autres valeurs de  $a$  testées. De plus, la dernière ligne de la Figure 6.4 montre que le nombre de solutions appartenant au bassin d'attraction, défini dans la section 6.5.3, diminue fortement quand la variance du bruit augmente pour  $a \in \{0, 2, 3, 4\}$  contrairement au cas où  $a = 1$  qui conserve un bon taux de succès. Le cas du sujet simulé avec  $\theta_3$  est une exception pour  $a = 2$  (courbes en orange), avec un nombre un nombre de solutions dans le bassin d'attraction similaires à celui de  $a = 1$ . Malgré cela, les valeurs de RMSE obtenues avec  $a = 2$  restaient moins bonnes qu'avec  $a = 1$  (voir Figure 6.3, 3ème colonne).

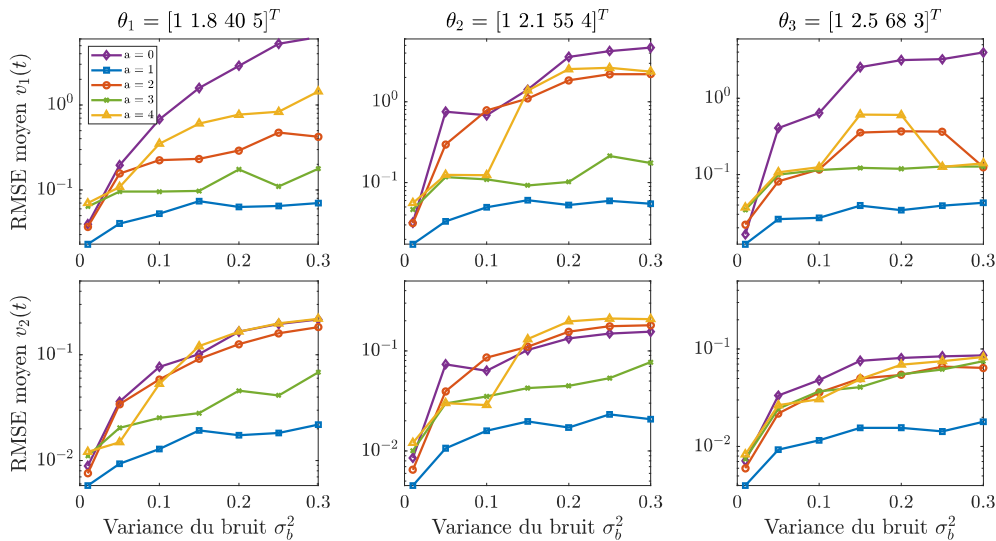


FIGURE 6.3 – Comparaison de la méthode WLS pour différentes valeurs  $a$  en utilisant les RMSE de  $v_1(t, \hat{\theta}_{\text{WLS}})$  et  $v_2(t, \hat{\theta}_{\text{WLS}})$  moyennés sur 50 expériences d'estimation à partir de régions d'intérêt de 50 mêmes voxels pour 3 vecteurs  $\theta$  avec  $\beta^* = [0.3, 0.7]^T$ .

La Figure 6.5 montre que les valeurs de RMSE des paramètres estimés augmentent lorsque la variance du bruit augmente. Globalement, les paramètres  $\hat{\lambda}_2$  et  $\hat{\tau}$  sont mieux estimés avec  $a = 1$  avec des valeurs de RMSE plus faibles qu'avec les autres méthodes. Pour cette version de la méthode WLS, les valeurs de RMSE sont plus influencées par la valeur de l'écart-type (racine carré de la variance) que par celle de biais de l'estimateur. Les figures complémentaires C.1 et C.2 montrent que cet estimateur est très peu biaisé. Les méthodes avec  $a \in \{0, 2, 3, 4\}$  obtiennent un RMSE caractérisé la combinaison de fortes valeurs d'écart-type et de biais de l'estimateur.

Les valeurs de RMSE sont plus élevées pour le paramètre  $\hat{\lambda}_3$  à cause de sa différence d'échelle par rapport aux paramètres  $\lambda_2$  et  $\tau$ . Son estimation se révèle comme étant la plus difficile produisant des valeurs de RMSE caractérisées par un grand écart-type entre les  $\hat{\lambda}_3$  estimés.

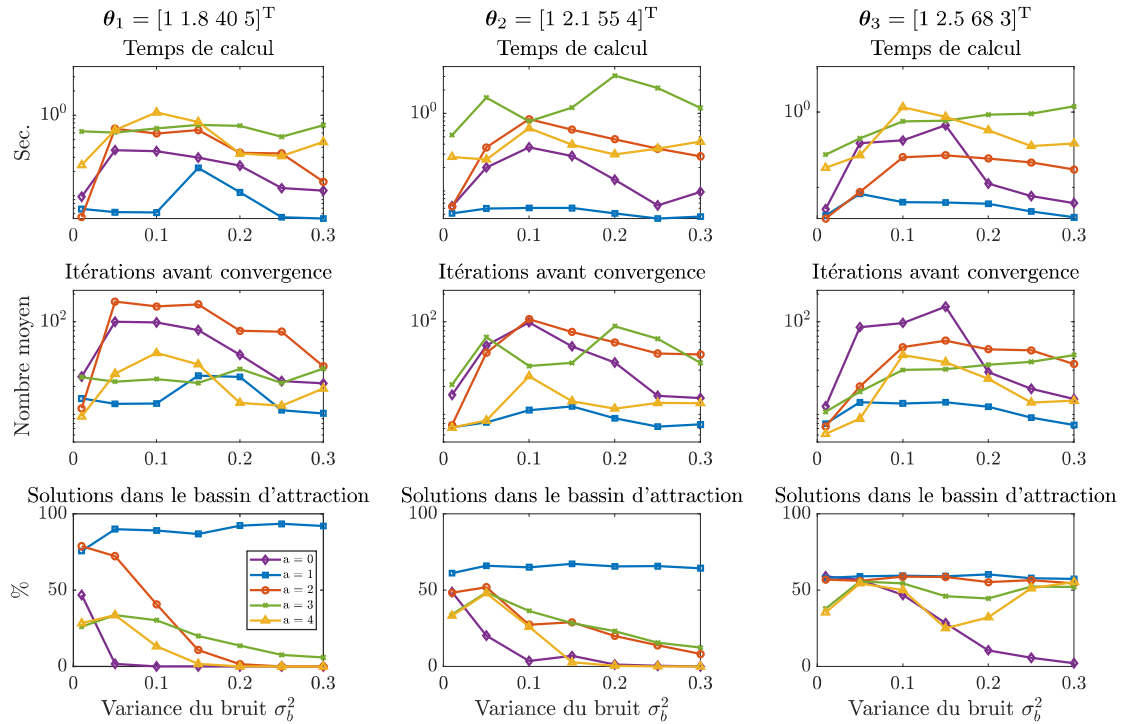


FIGURE 6.4 – Comparaison de la méthode WLS pour différentes valeurs de  $a$  en utilisant les caractéristiques liées à l'estimation de 3 vecteurs  $\hat{\theta}$  avec  $\bar{\beta}^* = [0.3, 0.7]^T$  moyennées sur 50 expériences d'estimation.

Certaines fois, notamment avec  $a = 2$ , l'écart-type entre les paramètres estimés  $\hat{\lambda}_3$  est le plus faible car la valeur du paramètre estimé  $\hat{\lambda}_3$  tend vers la borne inférieure fixée pour contraindre son estimation :  $\hat{\lambda}_3 = \lambda_{3_{\text{lb}}} = 30$  (voir Figure C.1).

De manière assez évidente, la méthode WLS avec  $a = 1$  (courbes en bleu) se révèle la plus adaptée pour l'estimation du vecteur  $\theta$ . Elle est globalement capable de retrouver le vecteur de paramètres  $\theta^*$  même lorsque le rapport signal à bruit diminue pour atteindre des conditions réalistes en termes de bruit ( $\sigma_b^2 \geq 0.1$ ). Elle est la plus rapide avec des meilleurs résultats en terme de valeurs de RMSE. Elle offre l'estimateur le moins biaisé. Elle est la plus reproductible et robuste aux minima locaux en produisant toujours le plus grand nombre de solutions dans le bassin d'attraction des solutions. De plus, elle assure que le vecteur estimé  $\hat{\theta}$  est significativement différent du vecteur d'initialisation  $\theta_0$  ( $p < 0.05$ , test de Student apparié bilatéral, voir Tableau C.1).

### 6.7.1.3 Influence de la pondération du critère sur l'estimation des paramètres voxéliques $\beta_{\text{WLS}}$

Au préalable, nous avons étudié si cet estimateur  $\hat{\beta}_{\text{WLS}}$  était biaisé selon les différentes valeurs de  $a$ . La Figure 6.6 montre que pour un voxel donné avec  $\hat{\theta} = \theta^*$  et différentes valeurs de variances de bruit, le bruit influence le biais d'estimation. Lorsque la variance du bruit augmente, un biais positif très important apparaît progressivement pour la méthode  $a = 0$

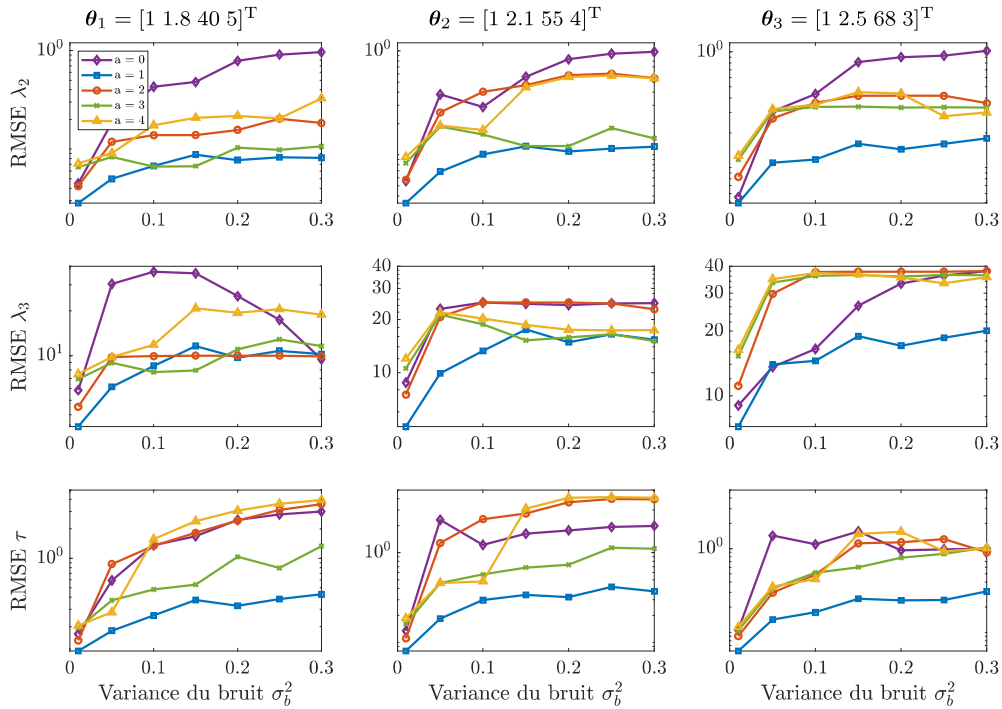


FIGURE 6.5 – Comparaison de la méthode WLS pour différentes valeurs de  $a$  en utilisant les valeurs de RMSE de l'estimateur  $\hat{\theta}$  obtenues pour 3 vecteurs  $\hat{\theta}$  avec  $\bar{\beta}^* = [0.3, 0.7]^T$  pour 50 expériences d'estimation.

entraînant une sur-estimation de  $\beta_1$  et  $\beta_2$  (courbes en violet). Au contraire, le biais devient de plus en plus négatif pour  $a \in \{2, 3, 4\}$  entraînant une sous-estimation de  $\beta_1$  et  $\beta_2$  (courbes en orange, vert ou jaune). Visiblement la méthode avec  $a = 1$  se révèle la moins biaisée avec une très légère différence entre  $\hat{\beta}$  et  $\beta^*$  (courbes en bleu). Nous proposerons dans la section 6.4, une variante WLS+NLS qui pourrait faire baisser la variance de l'estimateur avec  $a = 1$ . Elle se révélera efficace pour l'identification du modèle paramétrique sur les données réelles d'IRMf ASL (c.f. Chapitre 7).

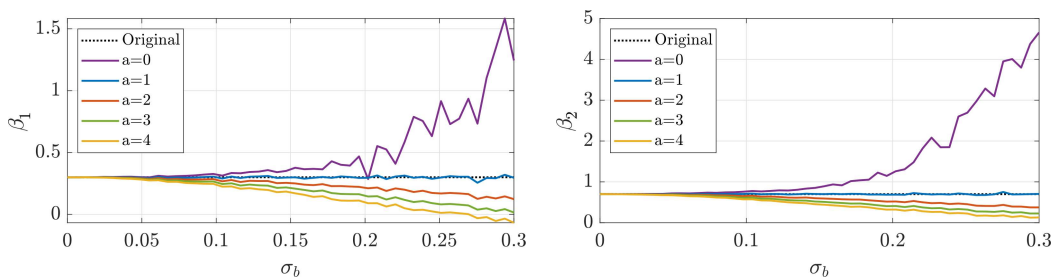


FIGURE 6.6 – Effet de l'augmentation de l'écart-type du bruit additif  $\sigma_b$  sur l'estimation des paramètres voxéliques  $\beta_v$ , pour différentes pondérations  $a \in \{0, 1, 2, 3, 4\}$  et  $\beta^* = [0.3, 0.7]^T$ .

Nous avons aussi étudié l'influence de l'hyperparamètre de pondération sur l'estimation des couples des paramètres voxéliques  $\beta_{\text{WLS}}$  à partir des paramètres dynamiques estimés  $\hat{\theta}_{\text{WLS}}$  dans la section précédente 6.7.1.2 pour  $a \in \{0, 1, 2, 3, 4\}$ . La Figure 6.7 montre qu'une fois de plus la méthode avec  $a = 1$  donne les meilleurs résultats d'estimation en donnant les valeurs de RMSE

les plus faibles pour les paramètres  $\hat{\beta}_1$  et  $\hat{\beta}_2$ . Les Figures complémentaires C.5 et C.6 montrent que ces valeurs de RMSE s'expliquent par un estimateur qui produit les valeurs d'écart-types et de biais faibles comparés aux autres pondérations  $a \in \{0, 2, 3, 4\}$ . La pondération avec  $a = 1$  permet d'obtenir des couples de paramètres estimés qui sont les plus proches des couples simulés et donc connus  $\hat{\beta}^*$  malgré la diminution du rapport signal à bruit.

Finalement, les sections 6.7.1.2 et 6.7.1.3 ont permis de montrer que la méthode WLS avec un hyperparamètre de pondération  $a = 1$  donne les estimateurs  $\hat{\theta}_{\text{WLS}}$  et  $\hat{\beta}_{\text{WLS}}$  de meilleure qualité comparés aux autres valeurs de  $a \in \{0, 2, 3, 4\}$ . Par conséquent, nous déterminons que la pondération optimale de la méthode WLS est celle avec  $a = 1$ . Nous utiliserons par la suite cette pondération pour l'identification du vecteur de paramètres dynamiques  $\theta$  et des couples de paramètres voxéliques  $\beta$ .

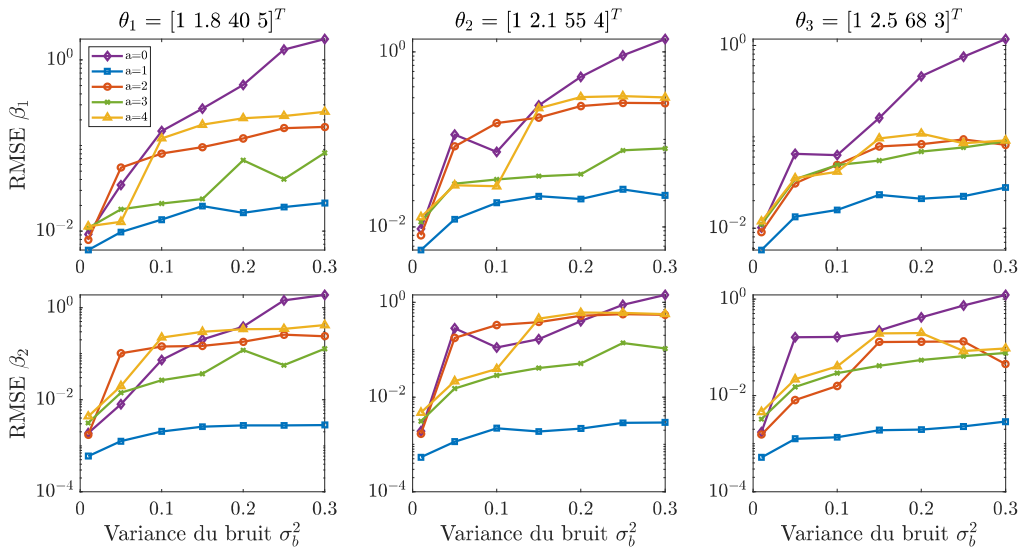


FIGURE 6.7 – Comparaison de la méthode WLS pour différentes valeurs de  $a$  en utilisant les valeurs de RMSE des estimations de  $\beta_1$  et  $\beta_2$  obtenues pour 3 vecteurs  $\hat{\theta}$ ,  $\bar{\beta}^* = [0.3, 0.7]^T$ , et  $\gamma_v = 1$  pour 50 expériences d'estimation.

## 6.7.2 Étude empirique : comparaison des stratégies d'estimation

### 6.7.2.1 Principe

Cette seconde étude empirique a été menée pour valider et pour comparer la qualité d'estimation des méthodes LSA (section 6.3), WLS (section 6.4 avec  $a = 1$ ) et de leurs variantes LSA+NLS et WLS+NLS. Cette étude a été réalisée dans un contexte de simulation de plus en plus réaliste en termes de variabilité de paramètres voxéliques  $\alpha_v$  et de bruit additif des données de débit relatif d'une région d'intérêt. Nous nous sommes demandés s'il était plus efficace d'exploiter l'information de tous les voxels plutôt que celle d'un voxel moyen.

La stratégie d'estimation doit réussir deux missions. La première mission est la séparation de sources au sein d'une région d'intérêt. Elle doit permettre la décomposition du signal de débit afin de retrouver les deux sources de volume rapide et lente cachées en réussissant l'identification

paramétrique des paramètres dynamiques  $\theta$  des composantes de volume. La seconde mission est de permettre également une bonne estimation du couple de paramètres moyens  $\beta_{\text{moy}} = [\beta_{1_{\text{moy}}}; \beta_{2_{\text{moy}}}]$  et des couples voxéliques  $\beta = [\beta_1; \beta_2]$  avec  $\beta_i = (\beta_{i,1}, \beta_{i,2}, \dots, \beta_{i,V})$  les poids de la composante de volume  $i$  par voxel.

Dans cette seconde étude empirique, la région d'intérêt simulée par sujet "virtuel" est composée de 50 voxels avec un vecteur de paramètres dynamiques  $\theta$  communs à tous les voxels de la région et 50 couples de paramètres  $\beta$  différents par voxel. Avec ce type de région d'intérêt, nous voulons étudier le comportement de l'estimateur dans des conditions plus ou moins réalistes en terme de bruit additif et de distribution de valeurs des paramètres voxéliques. Par sujet, 50 expériences d'estimation ont été réalisées (définie dans l'introduction de la section 6.7).

**Estimation des paramètres du vecteur  $\hat{\theta}$**  Les vecteurs de paramètres dynamiques  $\hat{\theta}$  commun à tous les voxels de la région ont été estimés avec les méthodes LSA et WLS à partir de signaux de débit relatif. Les résultats sont présentés dans la section 6.7.2.2. La méthode LSA nécessite de moyenner les signaux voxéliques pour obtenir le signal du voxel moyen de la région d'intérêt à partir duquel le vecteur  $\hat{\theta}_{\text{LSA}}$  sera estimé. Quant à elle, la méthode WLS utilise l'information de tous les voxels pour estimer le vecteur  $\hat{\theta}_{\text{WLS}}$  commun à la région. Les optimisations ont été initialisées par des paramètres tirés aléatoirement dans des intervalles réalistes (c.f. section 6.5.1).

**Estimation des paramètres  $\hat{\beta}_{\text{moy}}$  et  $\hat{\beta}$ .** La qualité d'estimation des méthodes LSA et WLS va aussi être comparée sur l'estimation des couples moyens  $\hat{\beta}_{\text{moy}}$  d'un voxel moyen de la région d'intérêt mais également sur l'estimation des couples voxéliques  $\hat{\beta}$  à partir des signaux par voxel de la région. Les couples  $\hat{\beta}_{\text{LSA}}$  moyens sont naturellement estimés avec la méthode LSA. Cependant, pour obtenir les couples moyens avec la méthode WLS, il suffit de moyenner les couples voxéliques  $\hat{\beta}_{\text{WLS}}$  estimés. À partir des vecteurs  $\hat{\theta}_{\text{LSA}}$  et  $\hat{\theta}_{\text{WLS}}$  estimés, et du critère (6.3) de la méthode NLS (section 6.2.2), les couples de paramètres voxéliques  $\hat{\beta}_{\text{LSA+NLS}}$  et  $\hat{\beta}_{\text{WLS+NLS}}$  sont estimés. Les méthodes LSA et LSA+NLS requièrent un vecteur d'initialisation  $\beta_0$  qui est tiré aléatoirement suivant une loi uniforme dans l'intervalle  $[0;1]$  pour les paramètres  $\beta_{1_0}$  et  $\beta_{2_0}$ . Quant à elle, la méthode WLS+NLS utilise les couples  $\hat{\beta}_{\text{WLS}}$  préalablement estimés pour son initialisation. La première partie de la section 6.7.2.3 est consacrée aux résultats concernant la qualité d'estimation des couples moyens. La seconde partie de cette section 6.7.2.3 est consacrée aux résultats de la qualité d'estimation des couples voxéliques.

### 6.7.2.2 Comparaison des stratégies d'estimations pour l'estimation des paramètres dynamiques $\theta$

Avec les méthodes LSA et WLS, il a été possible de réaliser la séparation de sources et de reconstruire deux composantes de volume rapide  $\hat{v}_1$  et lente  $\hat{v}_2$  à partir des vecteurs de paramètres  $\hat{\theta}_{\text{LSA}}$  et  $\hat{\theta}_{\text{WLS}}$  estimés. La Figure 6.8 montre les RMSE moyens calculés en fonction des réponses temporelles  $\hat{v}_1$  et lente  $\hat{v}_2$  reconstruites à partir des meilleures solutions de chacune des expériences d'estimation. Lorsque la puissance du bruit augmente, les RMSE moyens des composantes de volume augmentent. Quand les paramètres  $\alpha_v$  sont générés suivant une loi bêta

piquée autour de la valeur moyenne choisie ( $\bar{\alpha} = 0.7$ ,  $\sigma_{\alpha}^2 = 0.0001$ , traits en pointillés), les deux méthodes d'estimation sont efficaces. Ceci est normal puisque nous sommes face au cas-limite où  $\alpha_v \approx \bar{\alpha}$  (aucune variabilité) et les deux méthodes d'estimation se confondent. Cependant, la Figure 6.8a montre que pour une variance  $\sigma_{\alpha}^2 = 0.01$  produisant des  $\alpha_v$  très variés, la méthode LSA (courbe continue rose) est moins efficace que la méthode WLS pour estimer la composante rapide  $\hat{v}_1$ . Elle produit des valeurs de RMSE significativement plus élevées que celles de la méthode WLS pour la composante rapide  $v_1$ . La Figure 6.9 donne une idée de l'impact de la valeur du RMSE sur l'allure des composantes de volume rapide et lente reconstruites dans le cadre d'une expérience d'estimation réaliste où  $\sigma_b^2 = 0.2$  et  $\sigma_{\alpha}^2 = 0.01$ .

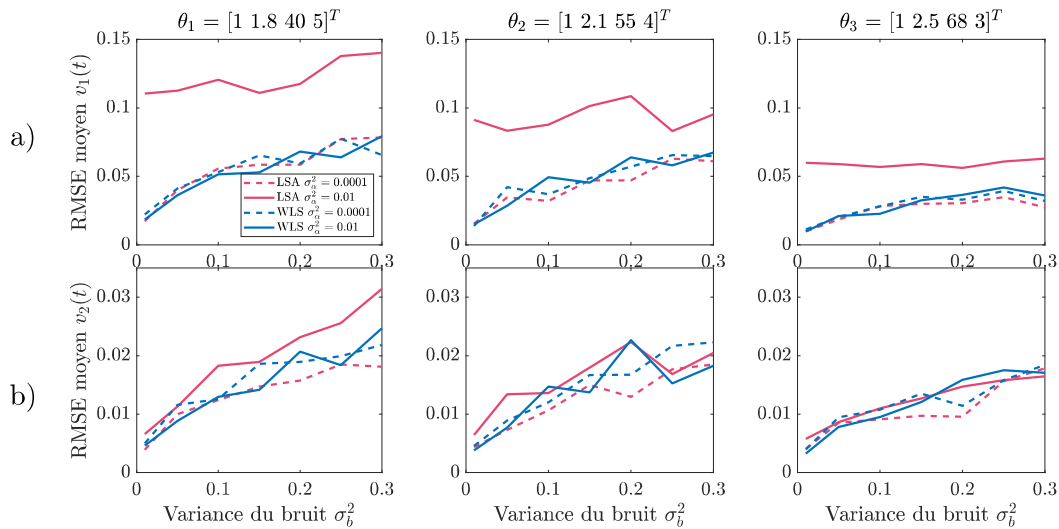


FIGURE 6.8 – Comparaison des méthodes LSA et WLS pour l'estimation du vecteur de paramètres dynamiques  $\hat{\theta}$ . Influence de  $\sigma_b^2$  la variance du bruit et de  $\sigma_{\alpha}^2$  la variance de génération des  $\alpha_v$  sur le RMSE moyen calculés à partir des composantes de volume estimée  $\hat{v}_i$  et originale  $v_i^*$ , a) la composante rapide  $v_1$ , b) la composante lente  $v_2$  avec  $\bar{\beta}^* = [0.3, 0.7]^T$ .

La Figure 6.10 montre que la méthode LSA obtient une plus grande variance et un plus grand biais d'estimation pour la composante rapide  $v_1$  estimée par rapport à la méthode WLS. En moyenne, la composante  $v_1$  est sous-estimée avec la méthode LSA. Quant à elle, la composante lente  $v_2$  est toujours plus facile à estimer indépendamment des conditions de bruit, de génération des valeurs de  $\alpha_v$  et des méthodes d'estimation (voir Figures 6.8b, 6.9, et 6.10).

La qualité d'estimation au niveau des valeurs des paramètres dynamiques  $\lambda_2$ ,  $\lambda_3$  et  $\tau$  est illustrée par la Figure 6.11. L'estimation du paramètre  $\hat{\tau}$  de la composante  $v_2$  obtient des valeurs de RMSE similaires entre les différentes conditions et les méthodes d'estimation. La Figure 6.11 montre aussi que la méthode WLS donne des valeurs de RMSE plus faibles que la méthode LSA pour  $\hat{\lambda}_2$ , et  $\hat{\lambda}_3$  dans des conditions réalistes de bruit et de variabilité des paramètres voxéliques. Le paramètre  $\lambda_3$  est le plus difficile à estimer avec valeurs de RMSE élevées qui s'expliquent par des valeurs de biais et d'écart-type largement plus élevées que celles obtenues pour les autres paramètres (voir Figures complémentaires D.2 et D.3). La Figure 6.12 montre que la méthode WLS se différencie également par sa rapidité à trouver la meilleure solution parmi les 50 initialisations. Elle est généralement 10 fois plus rapide que la méthode LSA pour converger

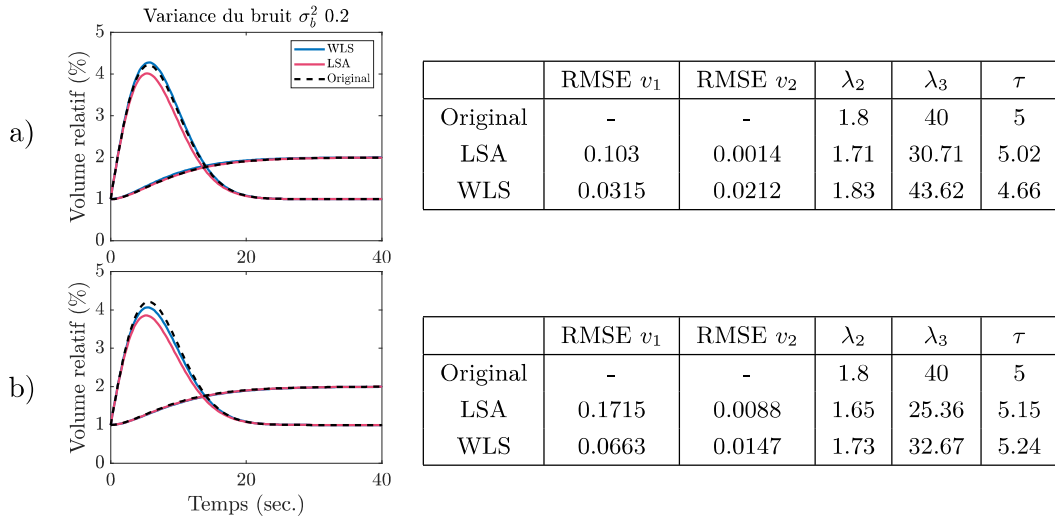


FIGURE 6.9 – Correspondance entre les allures des composantes de volume  $\hat{v}_1$  et  $\hat{v}_2$  estimées avec les valeurs de RMSE et des paramètres  $\hat{\theta}$  estimés lors de deux expériences d'estimation (a,b) pour une variance de bruit  $\sigma_b^2 = 0.2$ , des  $\alpha_v$  générés suivant une loi bêta de variance  $\sigma_\alpha^2 = 0.01$  et de moyenne  $\bar{\alpha} = 0.7$  et  $\theta_1^* = [1, 1.8, 40, 5]^T$ .

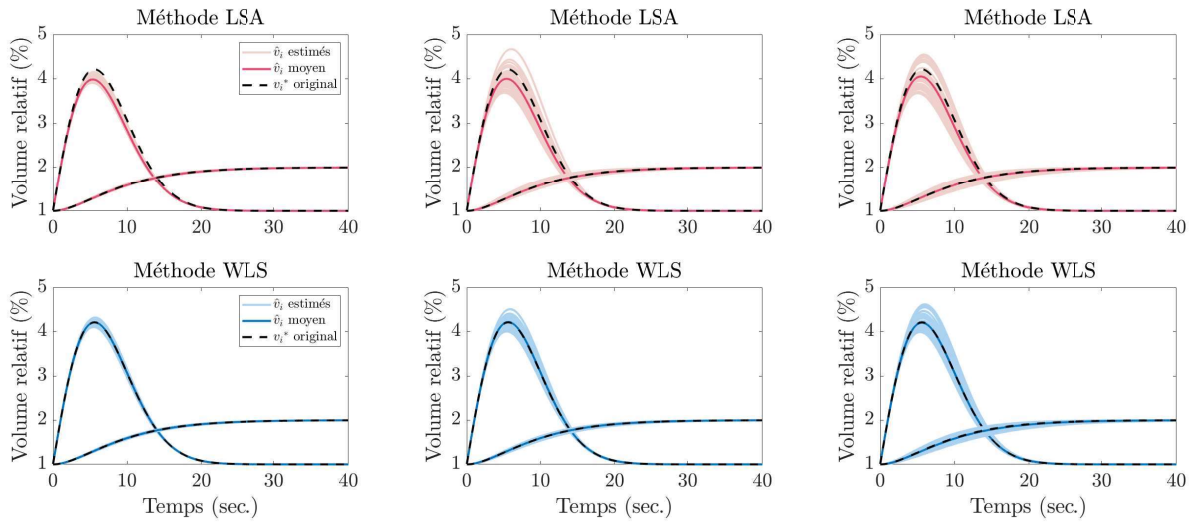


FIGURE 6.10 – Comparaison des reconstructions des composantes rapide  $\hat{v}_1$  et lente  $\hat{v}_2$  de volume estimées avec les méthodes d'estimation LSA et WLS pour différentes variances de bruit. Reconstruction des composantes de volume avec les vecteurs  $\hat{\theta}$  des meilleures solutions de chacune des expériences d'estimation superposées aux composantes originales  $v_1^*$  et  $v_2^*$  pour  $\theta_1^* = [1, 1.8, 40, 5]^T$  et  $\bar{\beta}^* = [0.3, 0.7]^T$ .

vers la meilleure solution du bassin des solutions.

Finalement, la méthode WLS propose un estimateur des paramètres dynamiques de meilleure qualité que celui de la méthode LSA. Elle est capable de trouver plus facilement la composante rapide  $v_1$  dans un contexte réaliste en termes de variabilité des paramètres voxéliques  $\alpha_v$  ( $\sigma_\alpha^2 = 0.01$ ) et de variance de bruit ( $\sigma_b^2 \geq 0.1$ ). Exploiter l'information de tous les voxels plutôt que celle d'un voxel moyen donne une meilleure estimation les paramètres

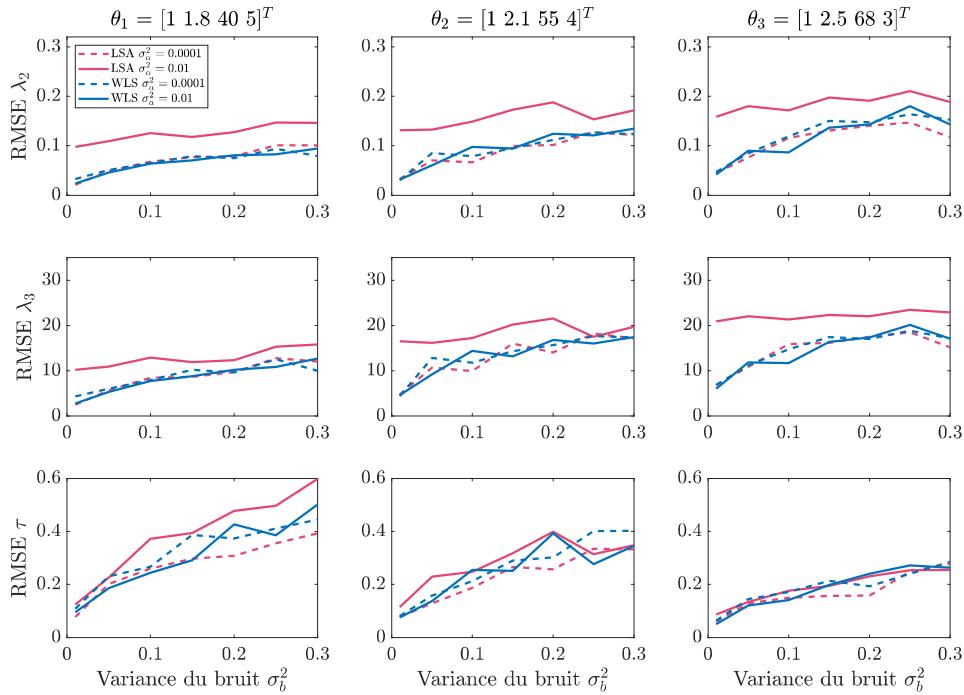


FIGURE 6.11 – RMSE calculés entre les paramètres estimés avec les méthodes LSA et WLS et les paramètres vrais  $\theta^*$  dans différentes conditions de bruit et de valeurs de paramètres voxéliques avec  $\bar{\beta}^* = [0.3, 0.7]^T$ .

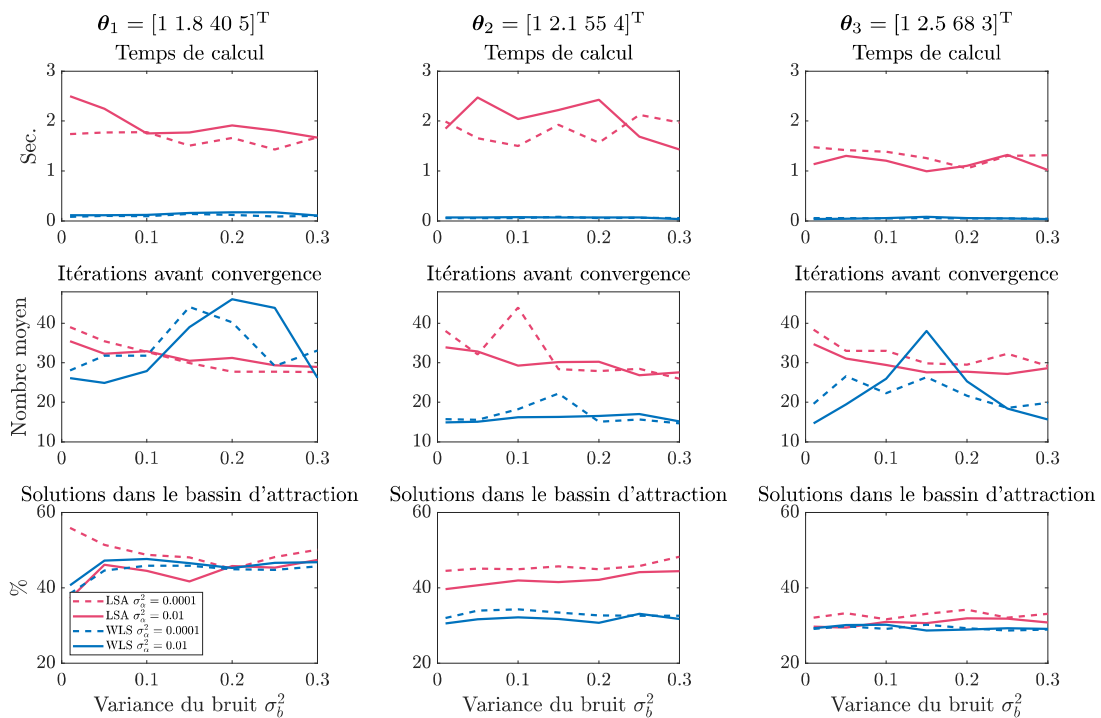


FIGURE 6.12 – Caractéristiques moyennes sur 50 expériences d'estimation pour l'identification paramétrique du vecteur de paramètres dynamiques  $\theta$  avec les méthodes LSA et WLS dans différentes conditions de bruit et de valeurs de paramètres voxéliques avec  $\bar{\beta}^* = [0.3, 0.7]^T$ .

dynamiques  $\theta$ .

### 6.7.2.3 Comparaison des stratégies d'estimation sur l'estimation des couples de paramètres $\beta$

**Estimation des couples de paramètres moyens  $\hat{\beta}_{\text{moy}}$  et reconstruction du signal moyen de la région d'intérêt.** La méthode LSA obtient naturellement un couple de  $\hat{\beta}_{\text{LSA}}$  moyen alors que pour les méthodes WLS, LSA+NLS et WLS+NLS, les couples de paramètres voxéliques  $\hat{\beta}_{\text{WLS}}$ ,  $\hat{\beta}_{\text{LSA+NLS}}$  et  $\hat{\beta}_{\text{WLS+NLS}}$  sont moyennés pour obtenir des couples moyens  $\beta_{\text{moy}}$ .

A partir des vecteurs dynamiques  $\hat{\theta}_{\text{LSA}}$  et  $\hat{\theta}_{\text{WLS}}$  et des couples moyens  $\hat{\beta}_{\text{LSA}}$ ,  $\bar{\beta}_{\text{WLS}}$ ,  $\bar{\beta}_{\text{LSA+NLS}}$ , et  $\bar{\beta}_{\text{WLS+NLS}}$ , les signaux de débit moyen  $\hat{f}(t, \hat{\theta}_{\text{LSA}}, \hat{\beta}_{\text{LSA}})$ ,  $\hat{f}(t, \hat{\theta}_{\text{WLS}}, \bar{\beta}_{\text{WLS}})$ ,  $\hat{f}(t, \hat{\theta}_{\text{LSA}}, \bar{\beta}_{\text{LSA+NLS}})$  et  $\hat{f}(t, \hat{\theta}_{\text{WLS}}, \bar{\beta}_{\text{WLS+NLS}})$  ont été reconstruits. La Figure 6.13 compare l'allure de ces signaux moyens à celle du signal original moyen  $f(t, \theta^*, \bar{\beta}^*)$  (pointillés noirs) de la région d'intérêt pour différentes variances de bruit  $\sigma_b^2$ . Lorsque la variance du bruit  $\sigma_b^2$  augmente, les résultats d'estimation se détériorent surtout pour la méthode LSA+NLS (traits roses en pointillés). La méthode LSA+NLS a tendance à sur-estimer l'amplitude du pic d'activation ( $t \approx 10$  sec) et à sous-estimer l'amplitude du signal en régime permanent ( $t > 20$  sec). Le Tableau 6.3a montre que le paramètre  $\bar{\beta}_{1\text{LSA+NLS}}$  a tendance à être sur-estimé alors que  $\bar{\beta}_{2\text{LSA+NLS}}$  est sous-estimé. La méthode LSA+NLS donne de moins bons résultats que les autres méthodes. L'ajout de la méthode NLS à la suite de la méthode WLS ne dégrade pas trop les résultats d'estimation (voir Figure 6.13 et Tableau 6.3b). La Figure complémentaire D.4 montre que dans différentes les conditions, les méthodes WLS et WLS+NLS s'en sortent le mieux légèrement mieux que la méthode LSA qui a une faible tendance à sur-estimer le débit relatif moyen (par sur-estimation du paramètre  $\hat{\beta}_{2\text{LSA}}$ ).

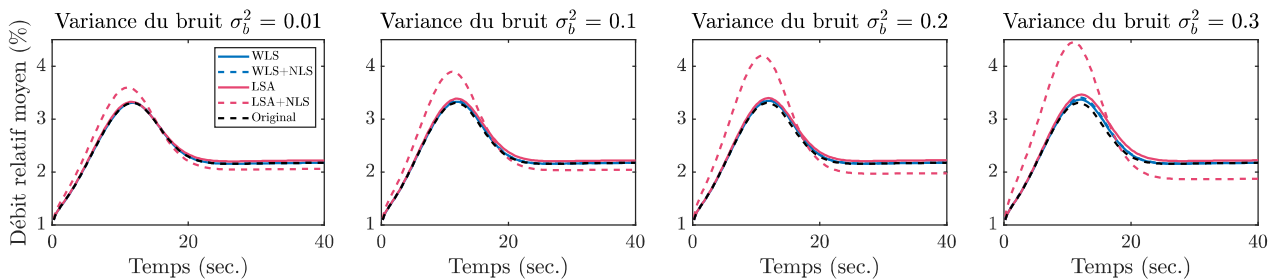


FIGURE 6.13 – Reconstruction des variations de débit moyennes estimées d'une région d'intérêt de 50 voxels avec les méthodes LSA, LSA+NLS, WLS, et WLS+NLS, résultats moyennés sur 50 expériences d'estimation, pour  $\theta_1^* = [1, 1.8, 40, 5]^T$  et  $\bar{\beta}^* = [0.3, 0.7]^T$ .

**Estimation des couples de paramètres voxéliques  $\hat{\beta}$  à partir des signaux des voxels de la région d'intérêt.** Les couples de paramètres voxéliques  $\hat{\beta}$  sont estimés avec les méthodes LSA+NLS, WLS et WLS+NLS. À partir des paramètres  $\hat{\beta}$ , les paramètres  $\hat{\alpha}_v$  et  $\hat{\gamma}_v$  peuvent être calculés par voxel. Nous choisissons ici d'interpréter les résultats concernant la qualité de l'estimation des  $\hat{\beta}$  par le biais des paramètres calculés  $\hat{\alpha}_v$  et  $\hat{\gamma}_v$  car ce sont ces paramètres qui sont physiologiquement interprétables à partir de données réelles d'IRMf ASL.

La Figure 6.14 montre l'influence de la variance du bruit  $\sigma_b^2$  sur les paramètres calculés  $\hat{\alpha}_v$

Paramètre	$\sigma_b^2 = 0.01$	$\sigma_b^2 = 0.05$	$\sigma_b^2 = 0.1$	$\sigma_b^2 = 0.15$	$\sigma_b^2 = 0.2$	$\sigma_b^2 = 0.25$	$\sigma_b^2 = 0.2$
a) $\hat{\lambda}_2$	1.7070	1.7090	1.7151	1.7334	1.7200	1.7293	1.7443
$\hat{\lambda}_3$	30.1567	30.7269	32.0529	33.8207	32.4548	34.3769	36.2492
Méthodes LSA et LSA+NLS $\hat{\tau}$	5.0434	5.0393	5.0403	4.9435	5.0609	5.0419	5.0575
$\hat{\beta}_{1\text{LSA}}$	0.2820	0.2819	0.2818	0.2772	0.2829	0.2821	0.2823
$\hat{\beta}_{2\text{LSA}}$	0.7329	0.7330	0.7329	0.7328	0.7340	0.7337	0.7335
$\overline{\hat{\beta}}_{1\text{LSA+NLS}}$	0.3456	0.3499	0.3675	0.3741	0.4062	0.4277	0.4419
$\overline{\hat{\beta}}_{2\text{LSA+NLS}}$	0.6861	0.6879	0.6815	0.6779	0.6595	0.6379	0.6206
b) $\hat{\lambda}_2$	1.7998	1.7942	1.8027	1.8042	1.7973	1.8025	1.7990
$\hat{\lambda}_3$	40.0726	39.7330	41.0524	41.4355	40.8807	41.4583	41.5070
Méthodes WLS et WLS+NLS $\hat{\tau}$	5.0110	5.0192	5.0089	4.9550	5.0519	5.0396	5.1200
$\overline{\hat{\beta}}_{1\text{WLS}}$	0.2800	0.2805	0.2799	0.2776	0.2817	0.2808	0.2854
$\overline{\hat{\beta}}_{2\text{WLS}}$	0.7204	0.7204	0.7201	0.7198	0.7207	0.7204	0.7203
$\overline{\hat{\beta}}_{1\text{WLS+NLS}}$	0.2802	0.2816	0.2816	0.2798	0.2841	0.2836	0.2883
$\overline{\hat{\beta}}_{2\text{WLS+NLS}}$	0.7210	0.7211	0.7209	0.7208	0.7218	0.7217	0.7217

TABLE 6.3 – Paramètres estimés sur 50 expériences d'estimation réalisées avec a) les méthodes LSA, LSA+NLS, b) les méthodes WLS, WLS+NLS pour  $\theta_1^* = [1, 1.8, 40, 5]^T$  et  $\bar{\beta}^* = [0.3, 0.7]^T$ .

et  $\hat{\gamma}_v$ . La qualité d'estimation est moins bonne avec la méthode LSA+NLS alors quelle est assez similaire entre les méthodes WLS et WLS+NLS. La Figure 6.14a montre que les paramètres  $\hat{\alpha}_{\text{LSA+NLS}}$  sont sous-estimés et les  $\hat{\gamma}_{\text{LSA+NLS}}$  sont légèrement sur-estimés. Lorsque la variance du bruit augmente, le biais d'estimation de la méthode LSA+NLS augmente entre les valeurs moyennes originales et les estimées, au contraire des méthodes WLS et WLS+NLS qui ont toujours un biais très faible. L'estimation des  $\hat{\alpha}_{\text{LSA+NLS}}$  est compliquée même pour une faible variance de bruit comme s'ils restaient bloqués autour de la valeur moyenne  $\bar{\alpha} = 0.7$ . La Figure 6.14b montre que les  $\text{RMSE}_\alpha$  des méthodes WLS et WLS+NLS sont environ 10 fois plus faibles et les  $\text{RMSE}_\gamma$  sont environ 2 fois plus faibles que ceux calculés à partir des résultats de la méthode LSA+NLS. Les RMSE des paramètres  $\alpha_v$  et  $\gamma_v$  de la variante WLS+NLS diminuent légèrement par rapport à ceux obtenus avec la méthode WLS.

Les figures complémentaires D.6 et D.7 montrent que pour la méthode LSA, ces valeurs de RMSE s'expliquent par un fort biais et écart type des estimateurs  $\hat{\beta}_1$  et  $\hat{\beta}_2$ . De plus, ces figures montrent que les méthodes WLS et WLS+NLS offrent une qualité satisfaisante pour l'estimation des paramètres voxéliques avec des valeurs de biais, d'écart-type et de RMSE très faibles. Les RMSE et écart-types de la variante WLS+NLS sont légèrement plus faibles que ceux obtenus avec la méthode WLS (voir Figures 6.14 et D.6). D'autre part, ces méthodes ont un coût de calcul presque 10 fois plus faible pour estimer les paramètres voxéliques (voir Figure D.5) par rapport à la méthode LSA+NLS.

Par ailleurs, le RMSE a été calculé entre les couples de paramètres  $\hat{\beta}_{\text{WLS}}$  et  $\hat{\beta}_{\text{WLS+NLS}}$  pour évaluer l'impact de l'ajout de la méthode NLS à la suite de la méthode WLS pour former la variante WLS+NLS. La Figure 6.15 montre un écart très faible de l'ordre de  $10^{-3}$  entre les deux méthodes. Nous constatons que la variante WLS+NLS modifie très légèrement les résultats d'estimation en termes de RMSE et quelle est sensiblement plus rapide que la méthode WLS.

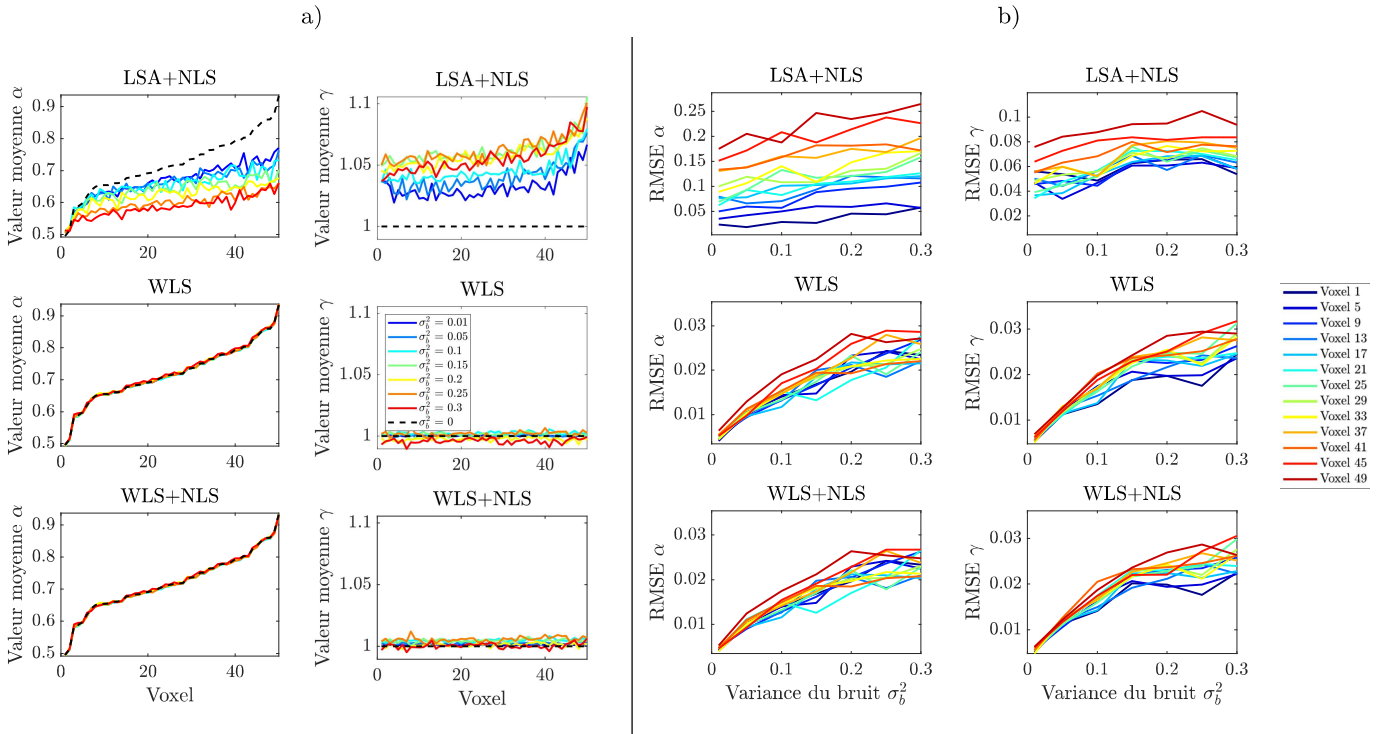


FIGURE 6.14 – Comparaison des stratégies LSA+NLS, WLS, et WLS+NLS pour calculer les paramètres voxéliques  $\alpha_v$  et  $\gamma_v$ , pour le sujet simulé pour  $\theta_1^* = [1, 1.8, 40, 5]^T$  et  $\bar{\beta}^* = [0.3, 0.7]^T$ .

Cependant, nous pourrions nous passer de cette ré-estimation dans le cas de signaux simulés, car la méthode WLS est déjà très satisfaisante pour l'estimation des paramètres voxéliques tant par son aptitude à retrouver les paramètres simulés et connus que sa rapidité en temps de calculs pour trouver le meilleur minimiseur. Dans le Chapitre 7, nous verrons l'effet de la méthode WLS+NLS comparé à la méthode WLS sur les résultats d'estimation à partir de données réelles acquises chez l'homme.

Finalement, les méthodes LSA, WLS et WLS+NLS sont très efficaces pour retrouver les paramètres moyens du modèle. Les méthodes WLS et WLS+NLS proposent un estimateur des paramètres voxéliques  $\beta$  de meilleure qualité que celui de la méthode LSA+NLS. Elles sont capables de retrouver les sources de volume rapide  $v_1$  et lente  $v_2$  et leur distribution spatiale par l'estimation des paramètres voxéliques dans un contexte réaliste en termes de variabilité des paramètres voxéliques  $\alpha_v$  ( $\sigma_\alpha^2 = 0.01$ ) et de variance de bruit ( $\sigma_b^2 \geq 0.1$ ).

**Quelques exemples de reconstruction des signaux voxéliques estimés.** Les Figures 6.16 et 6.17 montrent, pour plusieurs voxels, quelques exemples de signaux de débit estimés avec les méthodes LSA+NLS, WLS et WLS+NLS superposés au signal original dans différentes conditions réalistes ( $\sigma_b^2 = [0.1 \ 0.3]$  et  $\sigma_\alpha^2 = 0.01$ ). Ces voxels ont été choisis pour illustrer l'impact de différentes distributions des deux composantes de volume au sein du signal de débit. Les voxels 1 et 2 présentent le cas où il y a eu une forte contribution de la composante de volume rapide par rapport à la composante lente. Les voxels 25 et 26 montrent une contribution équilibrée des deux composantes de volume. Quant aux voxels 49 et 50, ils montrent les cas typiques où la composante lente prédomine dans le signal de débit voxélique.

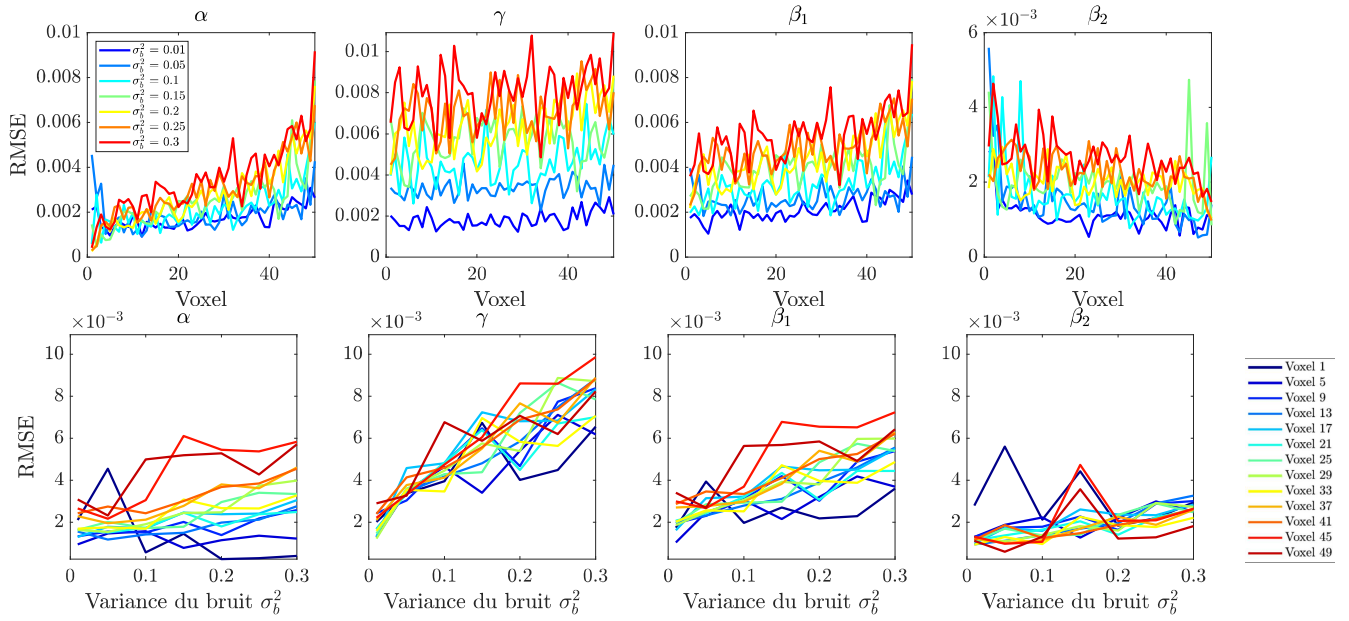


FIGURE 6.15 – RMSE entre les paramètres voxéliques  $\hat{\beta}_{\text{WLS}}$  estimés avec la méthode WLS et les paramètres  $\hat{\beta}_{\text{WLS+NLS}}$  ré-estimés avec la méthode WLS+NLS, pour  $\theta_1^* = [1, 1.8, 40, 5]^T$  et  $\bar{\beta}^* = [0.3, 0.7]^T$ .

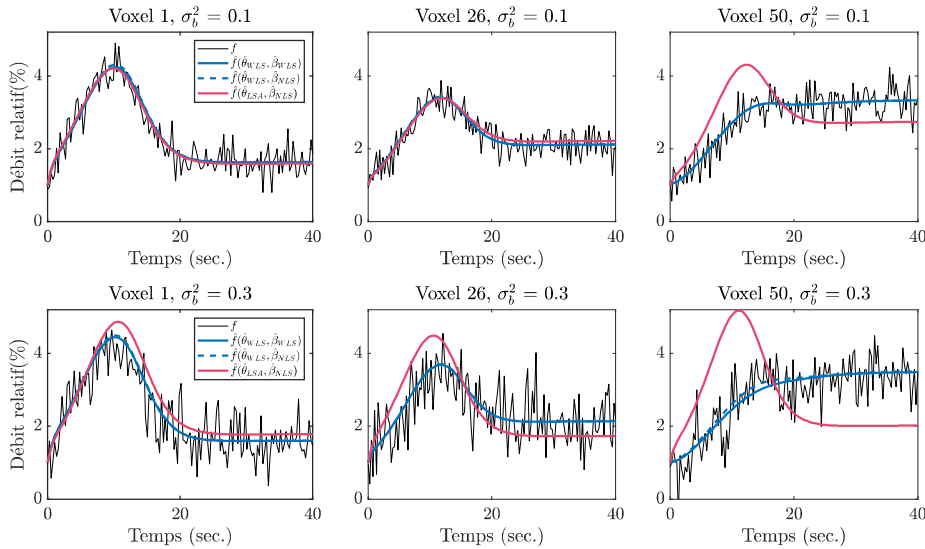


FIGURE 6.16 – Superpositions des signaux originaux avec les signaux voxéliques estimés par les méthodes WLS, LSA+NLS et WLS+NLS pour le sujet  $\theta_1^* = [1, 1.8, 40, 5]^T$  et  $\bar{\beta}^* = [0.3, 0.7]^T$ .

La qualité d'estimation des paramètres voxéliques avec la méthode LSA+NLS (en rose) est insuffisante pour rivaliser avec les méthodes WLS et WLS+NLS (en bleu). Pour les voxels 49 et 50, elle se trompe totalement, elle sur-estime le pic hémodynamique de débit et sous-estime la partie du signal en régime permanent (comme pour les voxels moyens de la Figure 6.13). Le Tableau 6.4 montre l'impact du bruit sur l'estimation du paramètre voxélique  $\alpha_v$ . Lorsque la contribution de la composante lente devient plus importante que celle de la composante rapide ( $\alpha_v > 0.7$ ), la méthode LSA+NLS a tendance à sous-estimer le paramètre  $\alpha_v$  (pour les voxels 25, 49 et 50 du tableau 6.4). De ce fait, elle exagère la contribution de la composante rapide

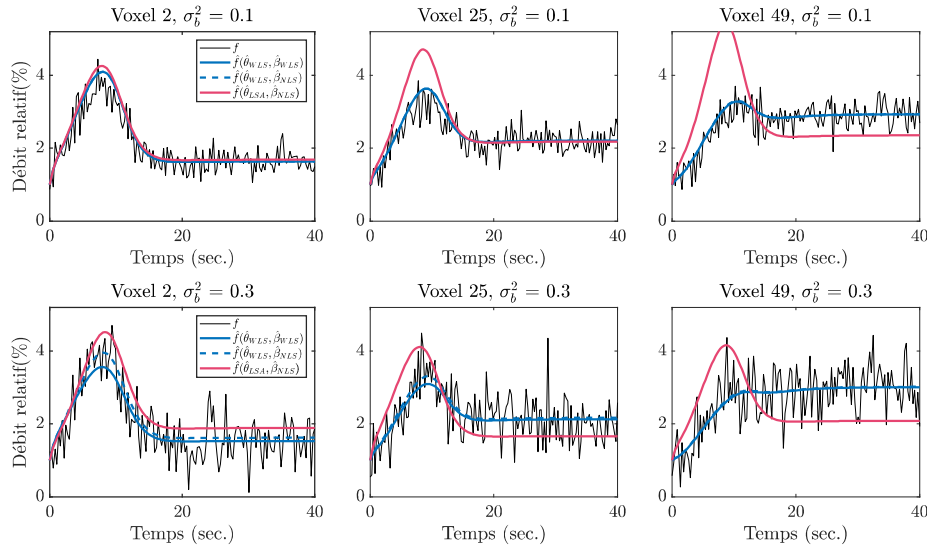


FIGURE 6.17 – Superpositions des signaux originaux avec les signaux voxéliques estimés par les méthodes WLS, LSA+NLS et WLS+NLS pour le sujet  $\theta_2^* = [1, 2.1, 55, 4]^T$  et  $\bar{\beta}^* = [0.3, 0.7]^T$ .

par rapport à la lente ce qui se manifeste par une sur-estimation du signal de débit voxélique. Les deux méthodes WLS et WLS+NLS permettent une bonne estimation pour les voxels 1, 2, 25 et 26 dans les différentes conditions de bruit. Cependant, elles ont tendance à sur-estimer la valeur du paramètre  $\alpha_v$  dans les cas où la composante lente prédomine dans le signal de débit voxélique surtout lorsque le rapport signal à bruit diminue (voir Figure 6.13 et tableau avec  $\sigma_b^2 = 0.3$  pour les voxels 49 et 50). Ceci signifie que l'estimation de la composante rapide a été difficile. L'estimation a trouvé une contribution beaucoup plus forte de la composante lente  $v_2$  que de la composante rapide  $v_1$  dans le signal de débit du voxel.

Sujet	$\theta_1^* = [1, 1.8, 40, 5]^T$						$\theta_2^* = [1, 2.1, 55, 4]^T$					
	$\sigma_b^2 = 0.1$			$\sigma_b^2 = 0.3$			$\sigma_b^2 = 0.1$			$\sigma_b^2 = 0.3$		
Voxel	1	26	50	1	26	50	2	25	49	2	25	49
$\alpha^*$	0.495	0.717	0.934	0.495	0.717	0.934	0.514	0.714	0.879	0.514	0.714	0.879
$\hat{\alpha}_{WLS}$	0.509	0.701	0.927	0.488	0.688	0.974	0.51	0.7	0.855	0.482	0.698	0.925
$\hat{\alpha}_{WLS+NLS}$	0.508	0.7	0.927	0.488	0.687	0.951	0.51	0.7	0.854	0.508	0.714	0.92
$\hat{\alpha}_{LSA+NLS}$	0.488	0.722	0.76	0.545	0.538	0.605	0.518	0.643	0.656	0.583	0.52	0.646

TABLE 6.4 – Valeurs des paramètres  $\alpha_v$  estimés pour différents voxels de différents sujets pour des variances de bruit  $\sigma_b^2 = [0.1, 0.3]$  et  $\bar{\beta}^* = [0.3, 0.7]^T$ .

## 6.8 Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons proposé différentes stratégies d'estimation pour réaliser l'identification du modèle paramétrique Fast-Slow à partir de signaux de débit relatif (voir Tableau 6.1). Nous avons montré qu'il était possible de décomposer automatiquement le signal de débit en une combinaison de deux composantes de volume par le biais de l'estimation des paramètres dynamiques  $\theta = [\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3, \tau]^T$ . La composante lente  $v_2$  est toujours plus facile

à estimer que la composante rapide  $v_1$ . Les méthodes LSA (section 6.3) et WLS (section 6.4) peuvent être utilisées pour estimer les paramètres moyens du modèle et reconstruire le signal du voxel moyen d'une région d'intérêt. Les méthodes LSA+NLS, WLS et WLS+NLS permettent aussi d'estimer les paramètres voxeliques  $\beta = [\beta_1, \beta_2]^T$  définissant la contribution des composantes de volume au sein d'une région d'intérêt en exploitant l'information de tous les voxels qui la compose.

L'objectif de ce chapitre était de présenter la meilleure méthode pour réaliser l'identification paramétrique dans un contexte réaliste. Nous constatons que l'estimation des paramètres du modèle Fast-Slow est plus efficace en exploitant l'information de tous les voxels plutôt que celle d'un voxel moyen. Ainsi, ce sont les méthodes basées sur la minimisation d'un critère des moindres carrés non linéaires pondérés WLS et sa variante WLS+NLS qui offrent la meilleure qualité d'estimation des vecteurs de paramètres  $\hat{\theta}$  et  $\hat{\beta}$  sur les données simulées dans des conditions plus ou moins réalistes. Ces méthodes fournissent des estimateurs peu biaisés, produisant de faibles écart-types entre les paramètres estimés. Elles sont rapides avec un bon taux de succès pour converger près du minimiseur global ( $\leq 0,1$  sec pour converger). La méthode WLS+NLS peut être préférée à la méthode WLS vu quelle diminue légèrement le RMSE des paramètres  $\alpha_v$  et  $\gamma_v$ . Cependant, la variante WLS+NLS rajoute une étape de ré-estimation des couples de paramètres voxeliques  $\hat{\beta}$  estimés pour obtenir des résultats très similaires à ceux de la méthode WLS. En fonction des situations, un compromis peut exister entre le coût de calcul et la qualité d'estimation attendue.

Dans le Chapitre 7, nous allons employer les méthodes WLS et WLS+NLS pour traiter et analyser les données réelles d'IRMf ASL chez l'homme. Nous allons chercher à séparer les composantes de volume cachées dans le signal de débit. À partir des paramètres estimés par voxel, nous allons construire des cartographies de la distribution spatiale de ces paramètres. Elles vont être superposées aux images anatomiques de haute résolution pour permettre une analyse physiologique des résultats obtenus avec le modèle Fast-Slow.

# Applications du modèle Fast-Slow sur des données d'IRMf ASL

---

## Sommaire

---

<b>7.1</b>	<b>Introduction</b>	<b>109</b>
<b>7.2</b>	<b>Données réelles : Protocole expérimental et acquisition</b>	<b>110</b>
7.2.1	Sujets humains	111
7.2.2	Protocole de stimulation	111
7.2.3	Acquisition des données	112
7.2.4	Pré-traitements des données	112
<b>7.3</b>	<b>Exemples de résultats typiques obtenus par sujet</b>	<b>113</b>
<b>7.4</b>	<b>Évaluation de la méthode d'estimation sur des données ASL</b>	<b>116</b>
7.4.1	Robustesse d'estimation à l'échelle du groupe de sujets	118
7.4.2	Robustesse d'estimation à l'échelle du sujet	120
<b>7.5</b>	<b>Analyse à l'échelle du groupe : sujets CADASIL vs. Contrôles</b>	<b>128</b>
7.5.1	Séparation de sources : signatures des sources	129
7.5.2	Séparation de sources : poids des sources par voxel	131
7.5.3	Effet de la fatigue	135
<b>7.6</b>	<b>Analyse spatiale à l'échelle du sujet</b>	<b>140</b>
7.6.1	Cartographie des paramètres voxéliques : distribution spatiale des sources	141
7.6.2	Effet de la fatigue	144
<b>7.7</b>	<b>Conclusion</b>	<b>148</b>

---

## 7.1 Introduction

Dans ce chapitre, nous allons présenter les premières applications du modèle paramétrique Fast-Slow, introduit au Chapitre 5, sur des données d'IRMf ASL acquises chez l'homme. Le modèle Fast-Slow peut être utilisé pour traiter et analyser des données de débit sanguin cérébral à différents niveaux, au niveau du groupe de sujets pour comparer différentes populations de sujets, mais aussi au niveau du sujet lui-même.

Dans ce chapitre, nous nous sommes concentrés sur la modélisation de l'hyperémie fonctionnelle en réponse à de longues stimulations de 40 secondes. Le modèle Fast-Slow a été utilisé sur des données de débit sanguin cérébral relatif mesurées chez l'homme. L'estimation des paramètres du modèle a été réalisée uniquement sur les données des voxels activés pendant

les tâches sensorielles : motrice et visuelle. L'identification du modèle paramétrique Fast-Slow a été réalisée avec les stratégies d'estimation WLS et WLS+NLS, présentées dans la section 6.4. Ces méthodes d'estimation s'étaient révélées très efficaces pour traiter ce type de problème sur des données simulées (c.f. section 6.7.2).

Rappelons que l'identification du modèle paramétrique Fast-Slow avec la méthode WLS permet d'estimer conjointement les paramètres du modèle à partir des signaux voxéliques de débit relatif d'une région d'intérêt. Elle estime les paramètres dynamiques  $\theta = [\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3, \tau]^T$  qui règlent la forme des composantes cachées de volume commune à l'ensemble des voxels, ainsi que les couples de paramètres voxéliques  $\beta = (\beta_1, \beta_2)^T$  avec  $\beta_i = (\beta_{i,1}, \beta_{i,2}, \dots, \beta_{i,V})$  qui déterminent la contribution de ces composantes au sein du signal de débit de chaque voxel de la région d'intérêt. Elle peut être suivie de la méthode NLS (c.f. section 6.2.2) pour former la variante WLS+NLS qui permet de corriger légèrement la variance de l'estimateur des couples de paramètres voxéliques  $\hat{\beta}_{\text{WLS}}$  (voir Figures 6.14 et D.6). La variante WLS+NLS rajoute une étape de ré-estimation des couples de paramètres voxéliques  $\hat{\beta}$ . Les couples  $\hat{\beta}_{\text{WLS+NLS}}$  peuvent être estimés à partir du critère (6.3) en injectant les paramètres  $\hat{\theta}_{\text{WLS}}$  préalablement estimés. Les couples  $\hat{\beta}_{\text{WLS}}$  servent de vecteur d'initialisation de cette variante. Nous préférons utiliser la méthode WLS+NLS qui permet d'obtenir une estimation de meilleure qualité des paramètres voxéliques avec un coût de calcul qui reste raisonnable (voir Figures E.8 et E.9).

Par conséquent, la méthode d'estimation WLS+NLS réalise une séparation de sources paramétrique où  $\hat{\theta}$  caractérise la forme des sources cachées de volume avec des poids  $\hat{\beta}_{1,v}$  et  $\hat{\beta}_{2,v}$  variables par voxel. Ces poids permettent d'exprimer les paramètres voxéliques  $\alpha_v = \beta_{2,v}/(\beta_{1,v} + \beta_{2,v})$  et  $\gamma_v = \beta_{1,v} + \beta_{2,v}$ . Ces paramètres peuvent être physiologiquement interprétables. Le paramètre  $\alpha_v$  caractérise la contribution des sources de volume dans le voxel  $v$ . Le paramètre  $\gamma_v$  modélise l'amplitude du signal de débit mesurée dans le voxel  $v$ .

Tout d'abord, la section 7.2 va décrire le protocole expérimental qui a été utilisé pour acquérir les données d'IRMf ASL chez l'homme ainsi que leurs pré-traitements. La section suivante 7.3 va présenter un échantillon de résultats exhaustifs qui peuvent être obtenus par identification du modèle paramétrique sur des données d'IRMf ASL. Ensuite, la section 7.4 est consacrée à l'évaluation de la robustesse de l'estimation des paramètres du modèle sur les données réelles à l'échelle du groupe et du sujet. Puis, la section 7.5 va présenter l'analyse des résultats obtenus à l'échelle du groupe entre les sujets patients CADASIL et les sujets Contrôles. Enfin, la section 7.6 va présenter les applications du modèle à l'échelle du sujet pour l'analyse spatiale.

## 7.2 Données réelles : Protocole expérimental et acquisition

Les données d'IRMf ASL utilisées dans ce chapitre ont été acquises et pré-traitées lors de l'étude clinique antérieure CADACOUPL encadrée par H. Chabriat et C. Huneau [Huneau et al., 2018]. Elles ont été acquises au CENIR (Centre de Neuroimagerie de Recherche), la plateforme d'imagerie de l'ICM (Institut du Cerveau et de la Moelle épinière) au sein de l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière à Paris.

### 7.2.1 Sujets humains

Deux populations de sujets ont participé à l'étude clinique : des sujets atteints de la maladie CADASIL et des sujets témoins (aussi appelés Contrôles). Les patients CADASIL ont été inclus sur la base des critères suivants : (1) âge compris entre 30 et 60 ans, (2) pas de troubles cognitifs ou moteurs actuels, (3) pas de handicap significatif et un score de Rankin modifié (mRS<sup>1</sup>) de 0 ou 1, et (4) pas de déficits neurologiques focaux à l'examen clinique. Ils ont été appariés par âge et par sexe à des sujets Contrôles sans antécédents de troubles neurologiques.

Au total, 38 sujets ont été inclus : 19 patients CADASIL (11 femmes et 8 hommes) et 19 sujets Contrôles (12 femmes et 7 hommes). L'âge moyen était de  $43,6 \pm 6,7$  ans (étendue, 33-57 ans) chez les patients et de  $43,2 \pm 8,0$  ans (étendue, 30-58 ans) chez les témoins ; tous les sujets, sauf un, étaient droitiers.

Tous les patients présentaient des hyperintensités de la matière blanche sur les images IRM FLAIR (fluid attenuation inversion recovery), mais ne montraient aucune atrophie cérébrale régionale ou globale détectable visuellement sur les images anatomiques 3D-T1. Quinze patients ne présentaient pas de lacunes, et quatre avaient de 1 à 3 lacunes. Les microsaignements étaient absents, sauf chez un individu, qui avait deux microsaignements. Ces anomalies de signal étaient absentes chez tous les individus en bonne santé.

Le consentement éclairé et écrit de tous les sujets a été obtenu. Le protocole de l'étude a été approuvé par un comité d'éthique médicale indépendant.

### 7.2.2 Protocole de stimulation

Le protocole de stimulation a été imaginé dans le but de mesurer l'hyperémie fonctionnelle corticale avec de l'IRMf de tâches. L'étude était basée sur l'activation simultanée des cortex visuel et moteur lors de tâches motrices répétitives visuellement guidées (voir Figure 7.1a). Une fois allongé dans la machine IRM, il a été demandé au sujet d'effectuer des mouvements simples d'ouverture/fermeture avec sa main non-dominante pendant la période où un damier noir et blanc (contraste 100%), clignotant à une fréquence de 6 Hz, était affiché sur un écran. Il devait arrêter ces mouvements dès l'apparition d'une croix blanche sur le fond noir. Le sujet devait utiliser sa main non-dominante pendant toutes les séquences de stimulation. Avant de commencer les acquisitions, il s'était préalablement entraîné pendant quelques minutes à effectuer les mouvements de la main à une fréquence stable de 1 Hz.

Au total, six séquences de stimulation de 5 minutes ont été effectuées. Chaque séquence (run) était composée de quatre périodes d'activation de 20 secondes ( $n = 2$ ) et 40 secondes ( $n = 2$ ), distribuées aléatoirement et entrelacées de quatre périodes de repos (voir Figure 7.1b). Les périodes de repos duraient 40 secondes plus une marge (gigue) variant de 0 à 2,76 secondes.

---

1. degré de handicap consécutif à un AVC, <https://strokeengine.ca/fr/assessments/modified-rankin-scale-mrs/>

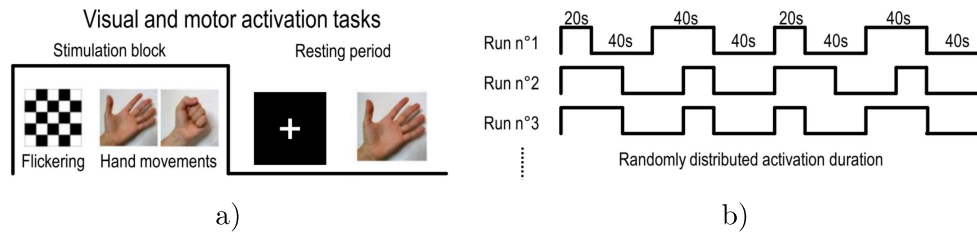


FIGURE 7.1 – Protocole de stimulation neuronale. a) La stimulation visuelle utilisée était un damier noir et blanc clignotant à 6 Hz. La tâche motrice était un mouvement d'ouverture/fermeture de la main non-dominante effectué à 1 Hz. b) Des blocs de stimulation de 20 et 40 sec ont été distribués et entrelacés aléatoirement avec des blocs de repos de 40 sec.

### 7.2.3 Acquisition des données

Les sujets ont été placés dans une machine IRM 3T (Magnetom Verio ; Siemens Healthcare, Erlangen, Allemagne). Tout d'abord, le volume anatomique du cerveau entier haute résolution a été acquis en pondération T1 avec une séquence écho de gradient rapide (MPRAGE, Magnetization-Prepared Rapid Gradient-Echo sequence).

Puis, les variations des signaux de débit sanguin cérébral et de BOLD ont été mesurées simultanément en utilisant la technique d'ASL à deux temps d'écho (dual-echo). Le marquage pseudo-continu (pCASL) a été utilisé avec une séquence d'imagerie écho planar (EPI) pondérée en T2\*. Les réglages suivants ont été utilisés : durée de marquage = 1500 ms ; délai post-marquage PLD = 900 ms ; temps de répétition TR = 2760 ms ; temps d'écho TE<sub>ASL</sub> = 10 ms et TE<sub>BOLD</sub> = 30 ms. Pour chaque sujet, le champ de vision (FOV ; 6 coupes, épaisseur = 7 mm, espace = 0,35 mm ; 4 mm<sup>2</sup> matrice 64x64) a été positionné en utilisant le volume anatomique T1 contenant les aires primaires motrice (M1) et visuelle (V1) (voir Figure 7.2, gauche).

Le temps total d'acquisition d'un volume d'ASL (6 coupes) était de 300 ms, avec une coupe acquise toutes les 50 ms. Au total par sujet, l'acquisition de l'IRMf ASL durait 30 minutes, pour 6 séquences de stimulation de 5 minutes chacune.

### 7.2.4 Pré-traitements des données

**Prétraitement des images IRMf.** Les images ont été pré-traitées avec la Toolbox SPM12 (statistical parametric mapping)<sup>2</sup> disponible en Matlab. Tout d'abord, elles ont été réalignées entre elles pour corriger les mouvements de tête du sujet. Puis, elles ont été réalignées sur les images anatomiques en haute résolution pondérées en T1.

Les variations absolues de débit ont été calculées par soustraction entre les images marquées-Contrôles. Chaque image a ainsi été utilisée deux fois en soustrayant l'image précédente avec l'image suivante, tout en préservant ainsi l'échantillonnage temporel. Les variations relatives de débit sanguin (%) ont été obtenues par normalisation du signal absolu avec le signal de débit à l'état de repos (valeur moyenne issue des images à l'état de repos).

2. SPM a été créé par Karl Friston en 1994, <https://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>

**Segmentation des régions d'intérêt des cortex visuel et moteur.** Une région d'intérêt (ROI) a été segmentée par aire primaire : motrice (M1) et visuelle (V1). Elles ont été construites sur la base de la détection des changements de débit sanguin cérébral en corrélation avec le paradigme de stimulation (voir Figure 7.2, droite). Cette détection a été automatisée et obtenue séparément pour chaque sujet à partir d'une analyse spatiale indépendante des composantes (ICA). Plus de détails sur la segmentation de ces régions d'intérêt sont disponibles dans [Huneau et al., 2018].

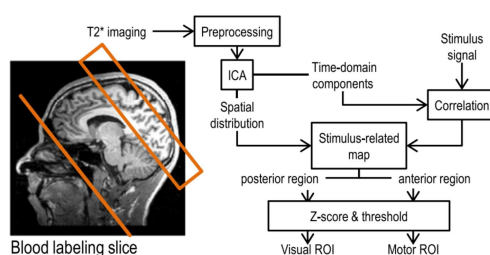


FIGURE 7.2 – Étapes de pré-traitement des données d'IRMf par marquage du spin artériel pseudo-continu (pCASL). Les régions de marquage et d'intérêt à imager sont projetées sur une image pondérée en T1 d'un sujet de Contrôle.

### 7.3 Exemples de résultats typiques obtenus par sujet

Dans cette section, nous allons présenter un échantillon exhaustif des résultats typiques qui peuvent être obtenus, par sujet, avec la méthode WLS+NLS à partir des données de débit contenues dans les voxels activés pendant les tâches motrices et visuelles.

Les Figures 7.3 et 7.4 présentent les mêmes types de résultats obtenus pour 4 sujets : 2 sujets Contrôles (H01 et H02) et 2 patients CADASIL (H09 et H11). Les sous-figures 7.3a et 7.4a montrent l'enveloppe des signaux voxéliques estimés superposés aux signaux voxéliques de la région d'intérêt considérée. Les sous-figures 7.3b et 7.4b montrent que pour chaque sujet il a été possible de reconstruire les sources cachées de volume des composantes rapide  $v_1$  (en vert) et lente  $v_2$  (en rouge). Les dynamiques des sources rapide et lente sont contraintes par le modèle lui-même ainsi que par les contraintes de borne de l'algorithme d'optimisation utilisé (c.f. section 6.5.2). Elles permettent de garantir un pic hémodynamique avec une amplitude maximum entre 5-10 secondes et une croissance retardée de la composante lente  $v_2$  par rapport à celle de la composante rapide  $v_1$ . Les sous-figures 7.3c et 7.4c, 7.3d et 7.4d représentent sous forme d'histogramme et de fonction de répartitions empiriques les distributions des valeurs des paramètres voxéliques. Les valeurs des paramètres voxéliques sont cohérentes avec nos hypothèses (c.f. construction du bloc de débit, section 5.3.4). Les valeurs des paramètres estimés  $\hat{\beta}_1$ ,  $\hat{\alpha}$  et  $\hat{\beta}_2$  sont comprises entre  $[0; 1]$ , alors que celles de  $\hat{\gamma}$  sont comprises dans un intervalle légèrement plus large  $[0; 1.3]$ .

La Figure 7.5 présentent quelques exemples de signaux estimés par voxel. Lorsque la valeur de  $\alpha$  augmente ( $\alpha \geq 0.9$ ) l'amplitude du pic d'activation a tendance à diminuer. Ceci signifie que l'estimation a identifié une plus forte contribution de la composante lente  $v_2$  que celle de la

composante rapide  $v_1$  dans le signal de débit du voxel.

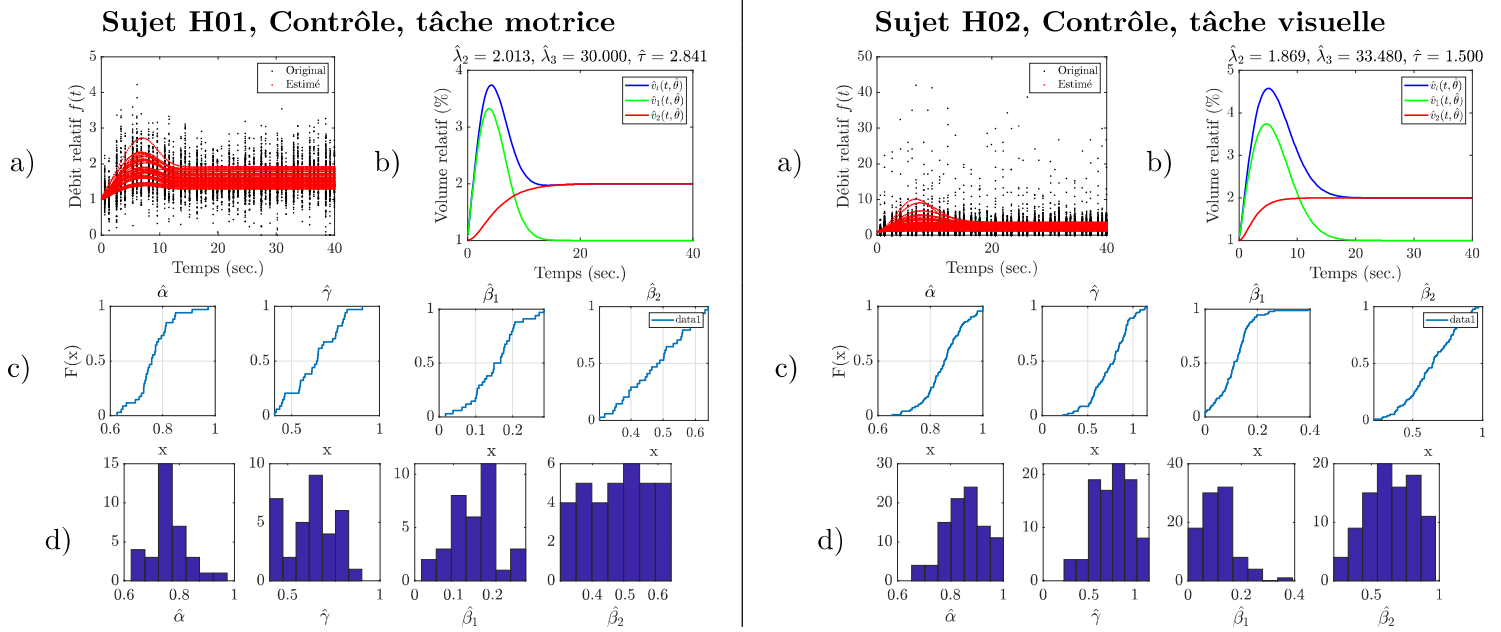


FIGURE 7.3 – Ensemble de résultats disponibles après estimation avec la méthode WLS+NLS, pour des sujets Contrôles et par deux types de tâches sensorielles : a) signaux voxéliques de débit relatif estimés de la région d'intérêt ; b) composantes de volumes estimées  $v_1(t, \hat{\theta})$ ,  $v_2(t, \hat{\theta})$ , et  $v_t(t, \hat{\theta})$  ; c) fonctions de répartition empiriques et d) histogrammes des paramètres estimés.

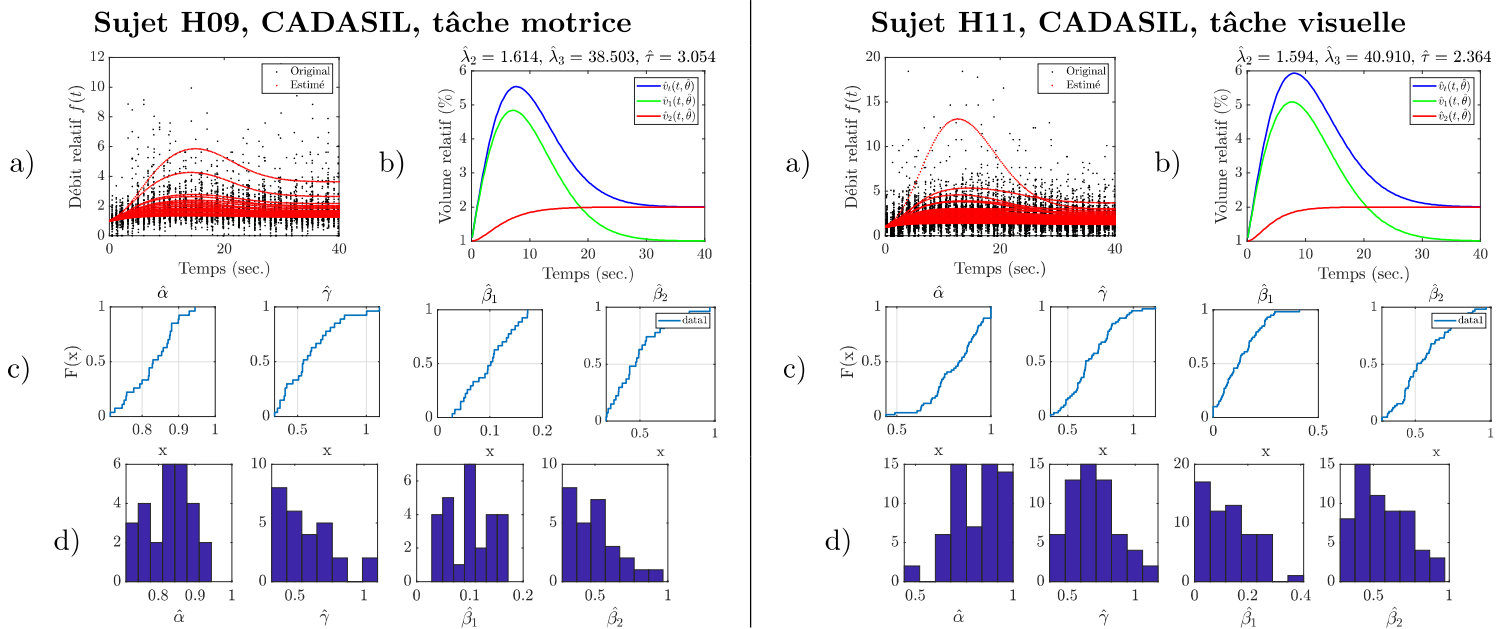


FIGURE 7.4 – Ensemble de résultats disponibles après estimation avec la méthode WLS+NLS, pour des sujets Contrôles et par deux types de tâches sensorielles : a) signaux voxéliques de débit relatif estimés de la région d'intérêt ; b) composantes de volumes estimées  $v_1(t, \hat{\theta})$ ,  $v_2(t, \hat{\theta})$ , et  $v_t(t, \hat{\theta})$  ; c) fonctions de répartition empiriques et d) histogrammes des paramètres estimés.

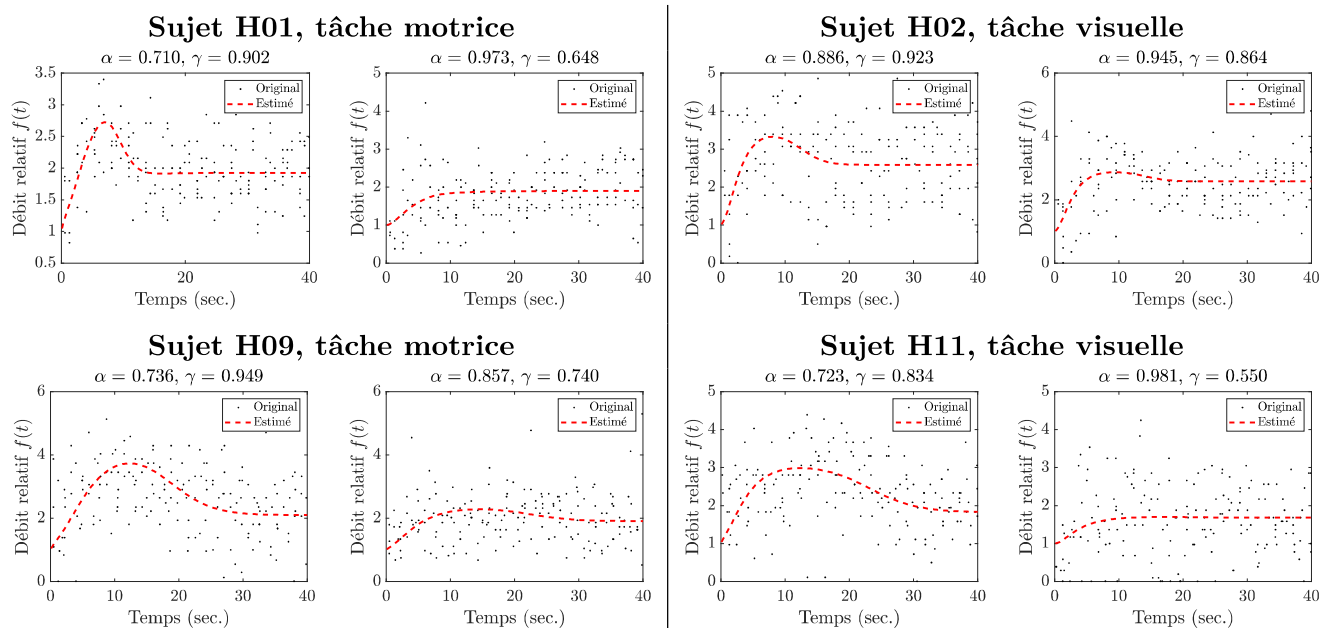


FIGURE 7.5 – Quelques exemples de signaux voxéliques estimés de débit relatif avec  $\alpha_v \in [0; 1]$  la distribution des sources de volume et  $\gamma_v \geq 0$  l'amplitude de la réponse en débit du voxel. Lorsque  $\alpha_v$  tend vers 1, la contribution de la composante lente prédomine par rapport à la celle de la composante rapide dans le signal voxélique.

Les Figures 7.6, 7.7, 7.8 et 7.9 montrent quelques exemples de cartes des distributions spatiales des paramètres  $\alpha_v$  et  $\gamma_v$  superposées aux images hautes résolutions pondérées en T1. Nous avons choisi de montrer uniquement les cartes des coupes qui contiennent le plus de voxels activés pendant les tâches sensorielles. Nous présentons les cartes construites pour les tâches motrice (a) et visuelles (b). La distribution des valeurs semble visuellement assez cohérente et homogène. Plus précisément, la première ligne des Figures 7.6, 7.7, 7.8 et 7.9 montre les cartes spatiales des paramètres  $\alpha_v$  (contribution des sources de volume dans le voxel  $v$ ). Les voxels rouges qui ont des valeurs de  $\alpha_v \geq 0.9$  représentent les voxels où la contribution de la composante rapide  $v_1$  a été estimée comme étant très peu présente dans le signal de débit voxelique comparée à celle de la composante lente  $v_2$ . Au contraire, les voxels verts sont les voxels pour lesquels  $\alpha \leq 0.7$ . Ils représentent les voxels où la contribution de la composante rapide  $v_1$  a dominé celle de la composante lente  $v_2$ . La seconde ligne des Figures 7.6, 7.7, 7.8 et 7.9 montre les cartes spatiales des paramètres  $\gamma_v$  (amplitude du signal de débit voxelique). Les voxels rouges, aux valeurs de  $\gamma_v \geq 0.9$  montrent les voxels avec un débit de forte amplitude à l'inverse des voxels verts qui sont des voxels avec une faible amplitude de débit relatif ( $\gamma_v \leq 0.7$ ).

D'autre part, le coût de calcul de la méthode d'estimation WLS est similaire pour les deux types de tâches sensorielles ( $\sim 0.1$ sec). La méthode d'estimation WLS+NLS ajoute une étape supplémentaire de ré-estimation des paramètres  $\beta_v$  avec la méthode NLS. Celle-ci est plus coûteuse ( $\sim 36.6$  sec pour la tâche visuelle et  $\sim 15.5$  sec pour la tâche motrice) car les couples de  $\hat{\beta}_v$  sont estimés pour chaque voxel par la minimisation d'un critère fortement non linéaire en  $\beta_v$  (6.3) (c.f. section 6.2.2). L'estimation avec la méthode WLS+NLS est plus longue à partir des données de la tâche visuelle, car la région d'intérêt est composée d'un nombre plus important de voxels par rapport à celle de la tâche motrice (voir Tables 6.2 et 7.4).

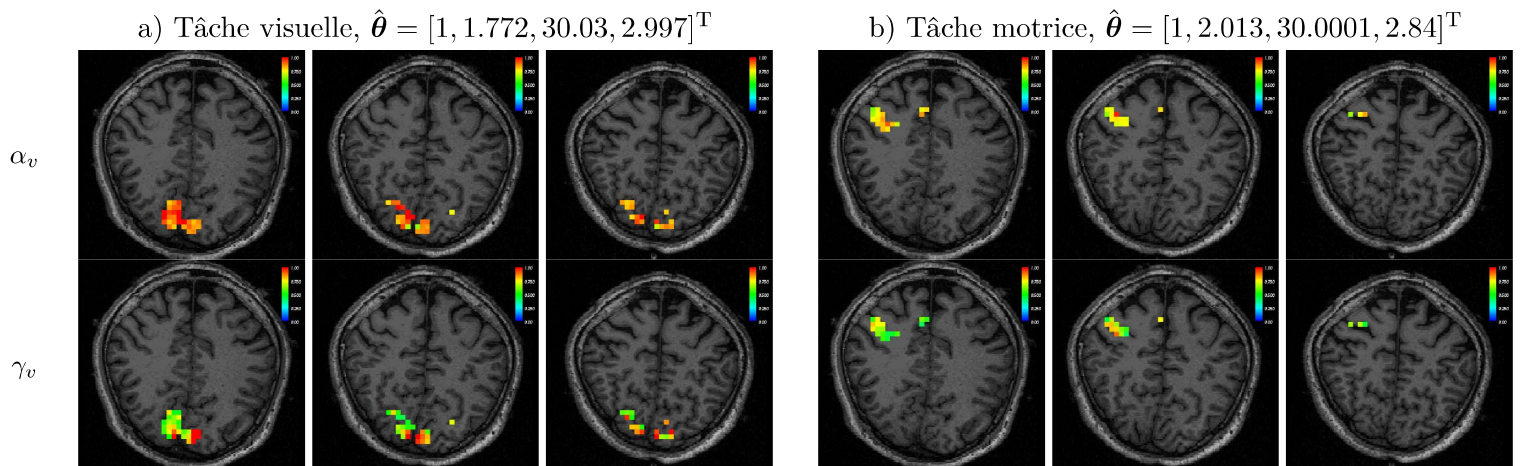
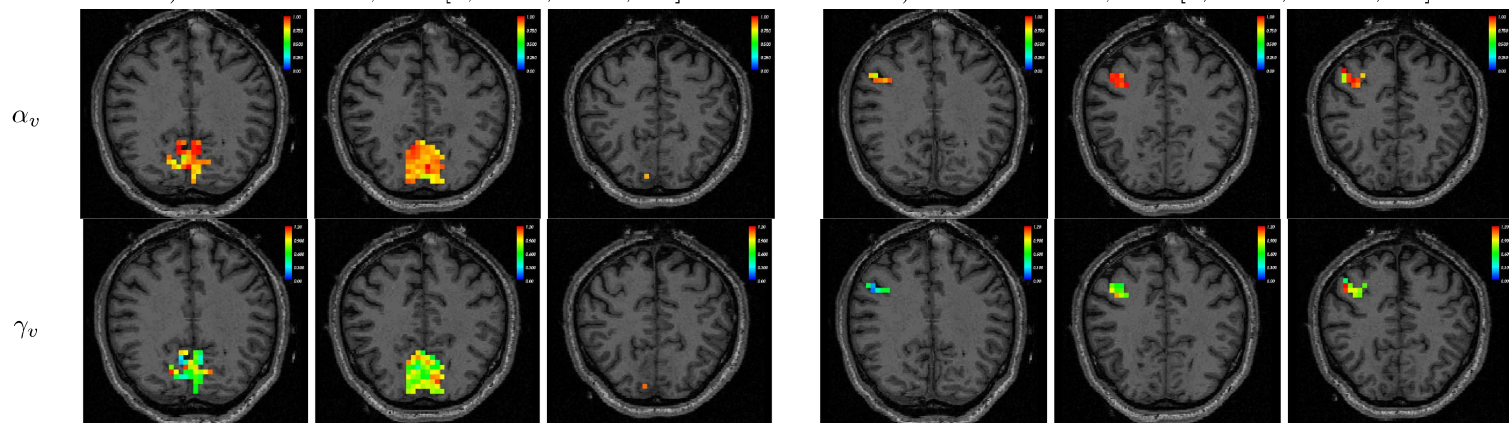
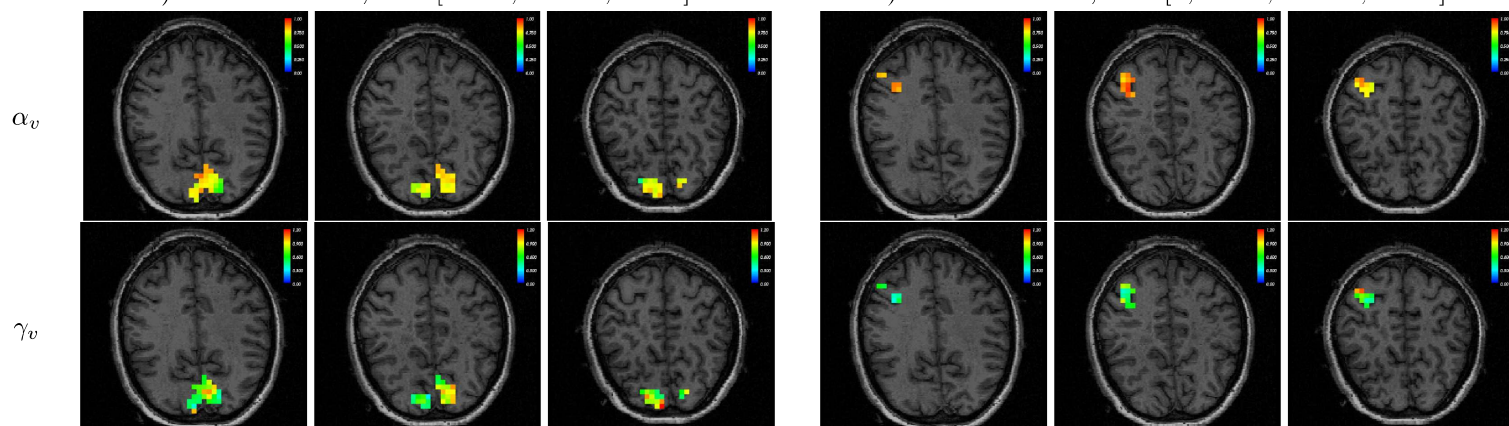
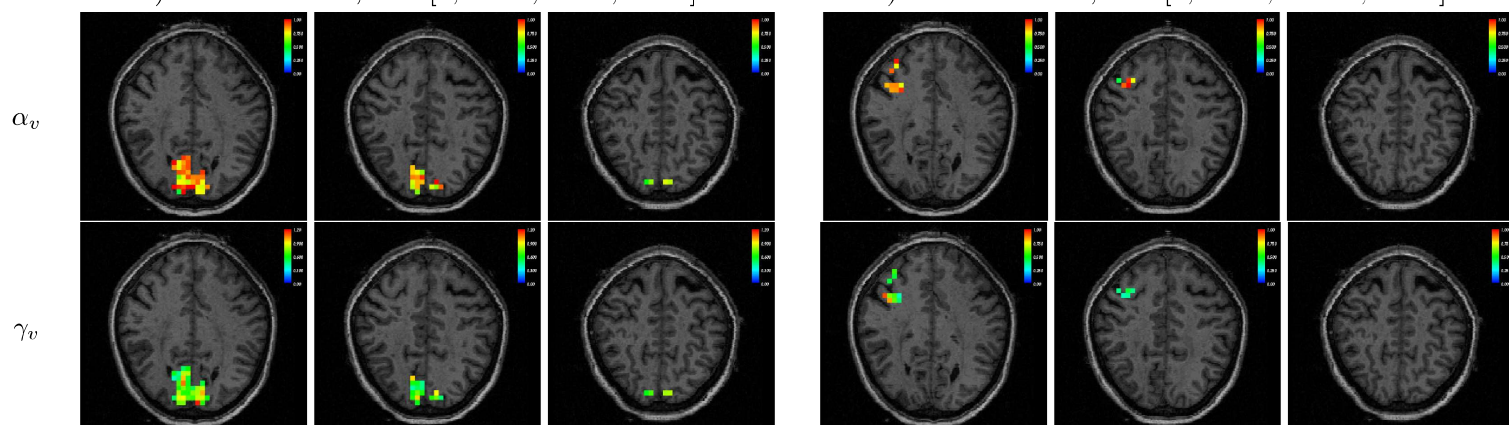


FIGURE 7.6 – Carte des distributions spatiales des paramètres  $\alpha_v$  et  $\gamma_v$  du sujet H01, Contrôle

## 7.4 Évaluation de la méthode d'estimation sur des données ASL

Avant de pouvoir interpréter nos résultats d'estimation à l'échelle du groupe et du sujet, nous nous sommes demandés si la méthode d'estimation WLS+NLS était robuste sur des données

a) Tâche visuelle,  $\hat{\theta} = [1, 1.869, 33.48, 1.5]^T$ b) Tâche motrice,  $\hat{\theta} = [1, 1.984, 52.617, 1.5]^T$ FIGURE 7.7 – Carte des distributions spatiales des paramètres  $\alpha_v$  et  $\gamma_v$  du sujet H02, Contrôlea) Tâche visuelle,  $\hat{\theta} = [1.575, 30.001, 3.096]^T$ b) Tâche motrice,  $\hat{\theta} = [1, 1.614, 38.503, 3.054]^T$ FIGURE 7.8 – Carte des distributions spatiales des paramètres  $\alpha_v$  et  $\gamma_v$  du sujet H09, CADASILa) Tâche visuelle,  $\hat{\theta} = [1, 1.594, 40.91, 2.364]^T$ b) Tâche motrice,  $\hat{\theta} = [1, 1.796, 63.789, 2.706]^T$ FIGURE 7.9 – Carte des distributions spatiales des paramètres  $\alpha_v$  et  $\gamma_v$  du sujet H11, CADASIL

d'IRMf ASL. S'il était vrai que pour un sujet participant au protocole expérimental deux jours consécutifs dans les mêmes conditions de santé, environnementales, de stimulations, et avec la même région d'intérêt activée par la tâche sensorielle, nous retrouverions les mêmes

résultats d'estimation. Autrement dit, si avec des données indépendantes, mais acquises dans des conditions expérimentales similaires, l'estimation des vecteurs de forme  $\hat{\theta}$  et voxélique  $\hat{\beta}$  était robuste.

Chaque séquence du paradigme expérimental est composée de 4 blocs de stimulation : 2 blocs de 20 secondes et de 2 blocs de 40 secondes (voir Figure 7.1b). L'ordre d'apparition de ces blocs est aléatoire. Ainsi, pour tester la robustesse de nos résultats sur les blocs de stimulation de 40 secondes, nous avons imaginé un scénario d'estimation (voir Table 7.1). Les données de débit des régions d'intérêt activées de chaque sujet ont été séparées en deux échantillons. Ils ont été construits pour être indépendants et acquis dans des circonstances expérimentales équivalentes. Les vecteurs de paramètres  $\hat{\theta}$  et  $\hat{\beta}$  ont été estimés à partir des débits relatifs voxéliques des deux échantillons pour l'ensemble des 19 sujets Contrôles.

TABLE 7.1 – Scénario d'estimation pour tester la robustesse d'estimation à partir de deux échantillons de données issus de blocs de stimulation entrelacés, indépendants et acquis dans des conditions expérimentales similaires

Séquence	1		2		3		4		5		6	
Bloc de stimulation	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Échantillon 1	1	0	0	1	1	0	0	1	1	0	0	1
Échantillon 2	0	1	1	0	0	1	1	0	0	1	1	0

#### 7.4.1 Robustesse d'estimation à l'échelle du groupe de sujets

Les paramètres voxéliques estimés ont été moyennés pour obtenir un voxel moyen de la région d'intérêt par tâche, par sujet, et par échantillon. A partir de ces valeurs moyennes, nous avons cherché à mettre en évidence la robustesse d'estimation à l'échelle du groupe. Autrement dit, nous avons cherché à vérifier si nous retrouvons les mêmes voxels moyens à partir des deux échantillons pour tous les sujets Contrôles. Des tests d'hypothèse paramétrique et non paramétrique ont été effectués sur ces voxels moyens. Le test t (ou test de Student) paramétrique apparié, et le test de Wilcoxon non-paramétrique ont été utilisés pour tester si les moyennes et les médianes des deux échantillons étaient significativement différentes.

Les Tables 7.2 et 7.3 montrent que les valeurs moyennes et les écart-types des paramètres des voxels moyens sont très proches entre les deux échantillons. Les tests statistiques confirment que les deux échantillons ne produisent pas des résultats d'estimation significativement différents (pour  $n = 19$  avec un seuil de signification  $\alpha = 0.05$ ) à l'échelle du groupe pour les deux types de stimulation. D'autre part, l'estimation est aussi robuste dans ses coûts de calcul (voir Table 7.4), avec une estimation plus longue pour la méthode NLS car les couples de paramètres  $\hat{\beta}_v$  sont estimés séparément par voxel par minimisation d'un critère non linéaire (c.f. section 6.2.2).

Ces paramètres moyens ont été moyennés pour construire les débits relatifs moyens des deux échantillons (voir Figure 7.10). La partie tardive des réponses hémodynamiques est similaire entre les deux échantillons. Cependant, quelques différences sont observables autour du pic d'activation ( $t \approx 10$ sec). Pour la tâche visuelle, la croissance est sensiblement plus rapide et plus

TABLE 7.2 – Statistiques pour tester la robustesse d'estimation du vecteur  $\theta$ 

Tâche		Visuelle				Motrice			
Paramètre		$\lambda_2$	$\lambda_3$	$\tau$	$c_1$	$\lambda_2$	$\lambda_3$	$\tau$	$c_1$
Moyenne	Échantillon 1	1.9463	45.6424	3.0676	3.2822	2.1071	43.6229	4.9740	2.7203
	Échantillon 2	1.9310	45.4060	3.6890	3.2558	2.1402	39.8255	4.9861	2.4836
Écart type	Échantillon 1	0.2729	16.9847	1.6698	1.3354	0.2987	16.8331	3.3643	0.7660
	Échantillon 2	0.2309	18.6959	2.8600	1.4139	0.2568	14.6097	3.2843	0.4577
Test de Student	H0 rejetée	0	0	0	0	0	0	0	0
	p	0.8533	0.9677	0.4188	0.9531	0.7156	0.4625	0.9911	0.2552
Test de Wilcoxon	H0 rejetée	0	0	0	0	0	0	0	0
	p	0.5992	0.8381	0.7481	0.9767	0.6197	0.2429	0.9534	0.5207

TABLE 7.3 – Statistiques pour tester la robustesse d'estimation du vecteur  $\beta$ 

Tâche		Visuelle				Motrice			
Paramètre		$\alpha$	$\gamma$	$\beta_1$	$\beta_2$	$\alpha$	$\gamma$	$\beta_1$	$\beta_2$
Moyenne	Échantillon 1	0.7765	0.7946	0.1921	0.6025	0.7789	0.8431	0.2158	0.6273
	Échantillon 2	0.7697	0.8033	0.1955	0.6078	0.7569	0.8505	0.2264	0.6241
Écart type	Échantillon 1	0.0950	0.2080	0.1215	0.1181	0.1228	0.2264	0.1563	0.0948
	Échantillon 2	0.0958	0.1694	0.1141	0.1103	0.1098	0.1802	0.1385	0.0841
Test de Student	H0 rejetée	0	0	0	0	0	0	0	0
	p	0.8252	0.8872	0.9282	0.8867	0.5647	0.9120	0.8254	0.9114
Test de Wilcoxon	H0 rejetée	0	0	0	0	0	0	0	0
	p	0.8609	0.3654	0.6614	0.8381	0.6404	0.5207	0.7703	0.9767

large pour le premier échantillon (trait plein). Ceci s'explique par un paramètre  $\alpha$  légèrement plus élevé et des paramètres  $\tau$  et  $\gamma$  légèrement plus faibles comparés à ceux du second échantillon (trait en pointillé). Pour la tâche motrice, le pic d'activation du premier échantillon (trait plein) est plus large, mais cette fois-ci légèrement retardé à cause des paramètres  $\alpha$  et  $\lambda_3$  plus élevés et des paramètres  $\lambda_2$  et  $\gamma$  plus faibles comparés au second échantillon (trait en pointillé).

TABLE 7.4 – Caractéristiques moyennes obtenues lors de l'identification du modèle paramétrique

	Tâche	Visuelle		Motrice		Visuelle	Motrice
	Échantillon	1	2	1	2	1-2	1-2
Méthode WLS pour estimer les $\theta$ et $\hat{\beta}$	Durée moyenne (sec.)	0.0547	0.0498	0.0449	0.0412	0.0925	0.1021
	Nombre d'itérations	11	9	13	14	10	13
Ajout de la Méthode NLS pour ré-estimer les $\hat{\beta}$	Durée moyenne (sec.)	18.51	21.01	10.4	11.52	36.6	15.5
	Nombre d'itérations	91	94	78	95	150	116

Les Figures 7.11 et 7.12 montrent un peu plus en détail, la robustesse d'estimation des paramètres moyens au sein du groupe de sujets Contrôles. Les fonctions de répartition empiriques des paramètres  $\hat{\tau}$ ,  $\hat{\alpha}_{\text{MOY}}$  et  $\hat{\beta}_{2,\text{MOY}}$  sont similaires entre les deux échantillons. Un comportement commun est observable pour les paramètres  $\hat{\lambda}_2$ ,  $\hat{\lambda}_3$ ,  $\hat{\gamma}_{\text{MOY}}$  et  $\hat{\beta}_{1,\text{MOY}}$ . Lorsque le paramètre moyen est sous-estimé avec l'échantillon 1, il est sur-estimé avec l'échantillon 2 et inversement après le point de croisement, garantissant une valeur moyenne du paramètre similaire entre les deux échantillons.

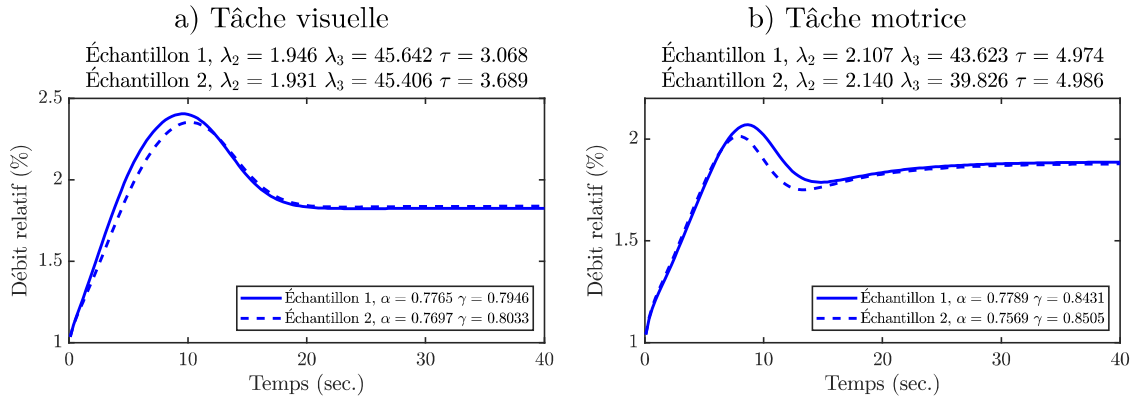


FIGURE 7.10 – Reconstruction des variations de débit relatif à partir des vecteurs de paramètres dynamiques et des paramètres du voxel moyen des deux échantillons pour le groupe de sujets.

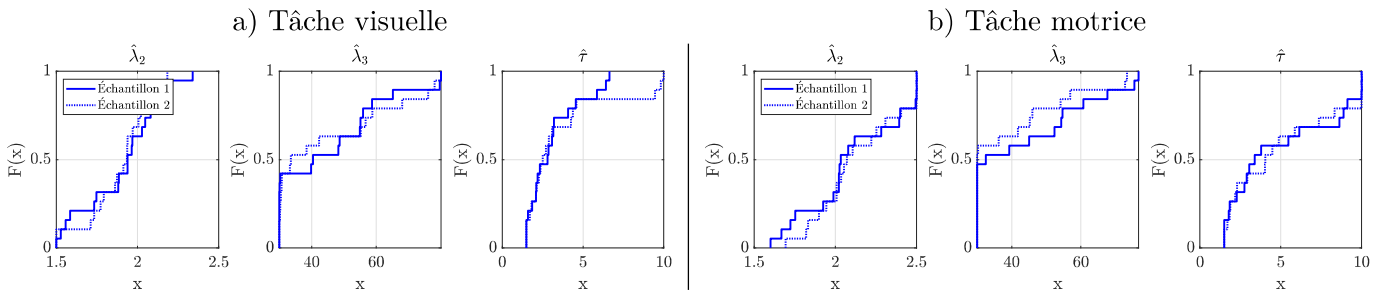


FIGURE 7.11 – Fonctions de répartition des paramètres dynamiques du groupe de sujets.

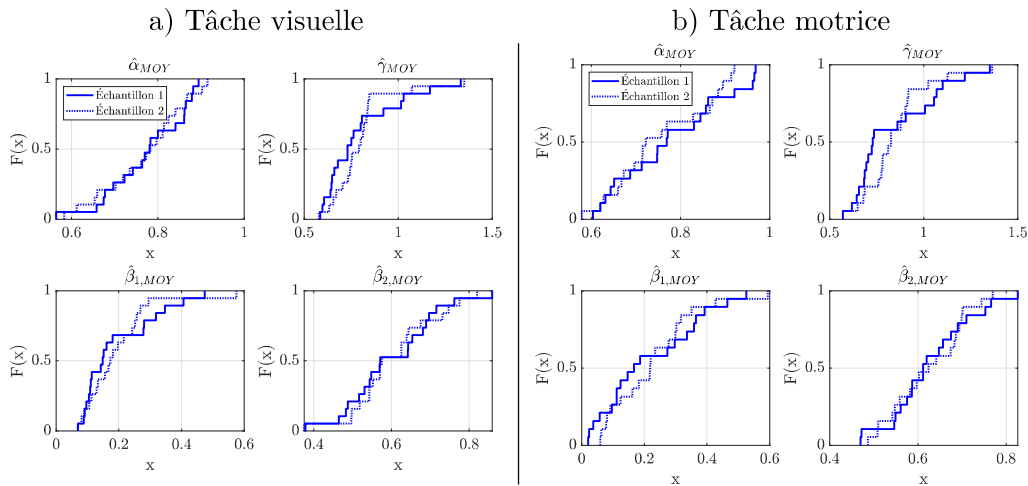


FIGURE 7.12 – Fonctions de répartition des paramètres du voxel moyen du groupe de sujets.

### 7.4.2 Robustesse d'estimation à l'échelle du sujet

Dans un premier temps, nous avons analysé la robustesse d'estimation des paramètres au sein du groupe de sujets. La Figure 7.13 présente les valeurs des paramètres dynamiques  $\lambda_2$ ,  $\lambda_3$ ,  $\tau$  et celles des paramètres moyens  $\alpha_{MOY}$ ,  $\gamma_{MOY}$ ,  $\beta_{1,MOY}$ ,  $\beta_{2,MOY}$  obtenues par sujet et par tâche à partir des deux échantillons (Échantillon 1 en bleu, Échantillon 2 en rouge). Les paramètres  $\hat{\beta}_{2,MOY}$  obtenus sont équivalents entre les deux échantillons, ce qui indique que

la contribution moyenne estimée de la composante lente  $v_2$  est similaire dans les deux voxels moyens des deux échantillons par sujet. Au contraire, un biais variable existe pour les autres paramètres. Notamment, les paramètres  $\hat{\beta}_{1,MOY}$  diffèrent entre les deux échantillons, ce qui indique que la contribution moyenne de la composante rapide  $v_1$  est différente entre les voxels moyens des deux échantillons par sujet. Cette différence de  $\hat{\beta}_{1,MOY}$  va impacter directement les valeurs des paramètres  $\hat{\alpha}_{MOY}$  et  $\hat{\gamma}_{MOY}$  obtenues pour les deux échantillons. Pour certains sujets, les paramètres  $\hat{\alpha}_{MOY}$  et  $\hat{\beta}_{1,MOY}$  diffèrent fortement entre les échantillons en particulier pour les sujets n°9, 13 et 14 pour la tâche visuelle et les sujets n°8, 11 et 14 lors de la tâche motrice.

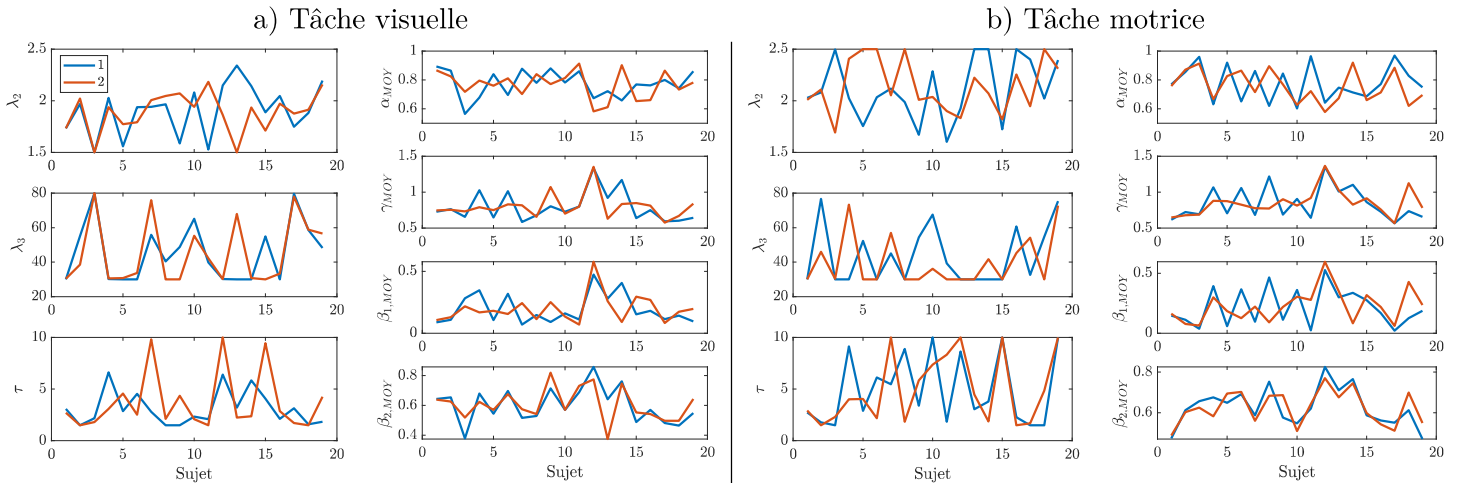


FIGURE 7.13 – Valeurs des paramètres estimés au sein du groupe de sujets Contrôles.

Dans un deuxième temps, nous avons analysé la robustesse d'estimation des distributions spatiales des paramètres voxéliques par sujet. Le coefficient de corrélation<sup>1</sup> a été calculé entre les cartes des distributions spatiales des paramètres voxéliques des six coupes obtenues à partir des deux échantillons de chaque sujet. Il permet de quantifier la reproductibilité de l'estimation des paramètres voxéliques. La Figure 7.14 montre globalement qu'une bonne similarité est obtenue entre la structure spatiale des cartes des paramètres  $\gamma_v$  et  $\beta_{2,v}$ , avec un coefficient de corrélation proche de 1 entre les deux échantillons (tâche visuelle :  $\rho_\gamma \geq 0.79$ ,  $\rho_{\beta_2} \geq 0.83$ , tâche motrice :  $\rho_\gamma \geq 0.82$ ,  $\rho_{\beta_2} \geq 0.72$ ). Cependant parmi les 19 sujets Contrôles, il existe quelques exceptions. Pour la tâche visuelle, les sujets Contrôles n°3 (H03), 12 (H21) et 13 (H22) obtiennent de plus faibles valeurs de coefficients de corrélation  $r_{\beta_2}$ , voire négatives, à cause d'un décalage entre les valeurs de  $\beta_{2,v}$  obtenues à partir des deux échantillons comme le montre la Figure E.3. Pour la tâche motrice, les sujets Contrôles n°16 (H29) et n°18 (H36) obtiennent des faibles valeurs, voire négatives, de  $r_{\beta_2}$  et  $r_\gamma$  car leurs régions d'intérêt sont peu étendues (7 voxels pour H29 et 2 voxels pour H36) (voir Figure E.4). D'autre part, la Figure 7.14 montre aussi que les cartes des paramètres  $\alpha_v$  et  $\beta_{1,v}$  des deux échantillons sont faiblement corrélées. Étant donné que l'estimation des paramètres  $\beta_{2,v}$  est robuste, ces faibles corrélations  $\rho_\alpha$  et  $\rho_{\beta_1}$  indiquent que la contribution de la composante rapide (caractérisée par le poids  $\beta_{1,v}$ ) a été trouvée différente entre certains mêmes voxels des deux échantillons. Ainsi, nous constatons que l'estimation des

1. Le coefficient de corrélation (ou coefficient de Pearson)  $\rho$  entre les échantillons  $x$  et  $y$  est défini par  $\rho = c_{xy}/(\sigma_x\sigma_y)$  en fonction de la covariance  $c_{xy} = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N (x_i - \bar{x})(y_i - \bar{y})$  et des écart-types  $\sigma_x$  et  $\sigma_y$ .

distributions des paramètres  $\alpha_v$  et  $\beta_{1,v}$  est moins robuste que celle des paramètres  $\gamma_v$  et  $\beta_{2,v}$ .

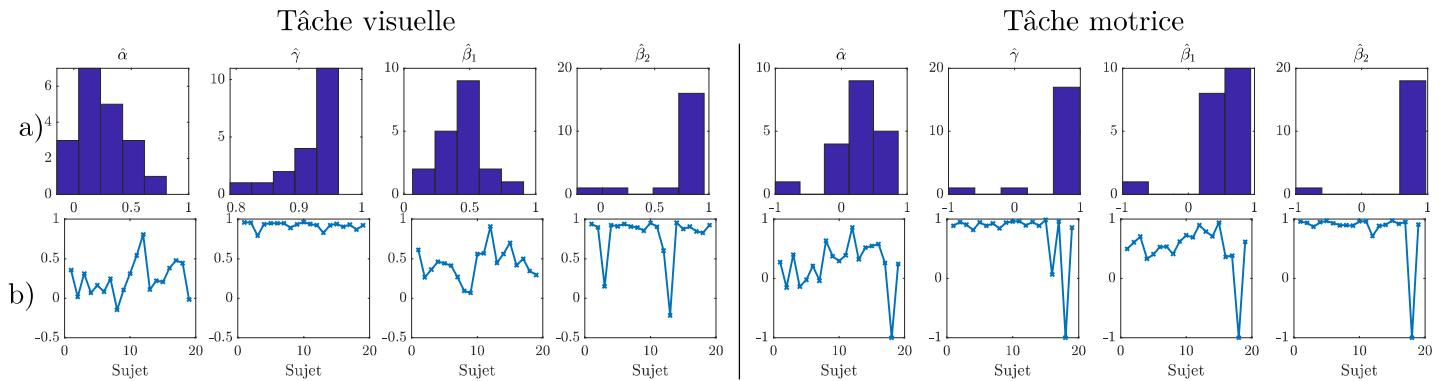


FIGURE 7.14 – Coefficients de corrélation 2D entre les deux échantillons calculés à partir des distributions spatiales des paramètres voxéliques des six coupes d'IRMf ASL par sujet Contrôle, a) Distribution des coefficients de corrélation, b) Coefficients de corrélation calculés par sujet.

Puis dans un troisième temps, nous avons exploré plus précisément la robustesse d'estimation à partir des distributions des paramètres estimés par voxel pour chaque sujet. Par exemple pour les sujets H01 et H02, les distributions des paramètres voxéliques estimés à partir des deux échantillons pour les deux tâches sont présentées dans les Figures 7.15a, 7.16a, 7.17a et 7.18a. Les distributions des paramètres  $\gamma_v$  et  $\beta_{2,v}$  sont visuellement très similaires entre les deux échantillons (Échantillon 1 en bleu, Échantillon 2 en rouge) avec de bons coefficients de corrélation ( $\rho \geq 0.88$ ). Cette observation est confirmée par les statistiques calculées à partir de ces résultats, présentées dans les Figures 7.15b, 7.16b, 7.17b et 7.18b. Les valeurs moyennes et les écart-types des paramètres  $\gamma_v$  et  $\beta_{2,v}$  sont proches entre les deux échantillons. Les résultats des tests d'hypothèse de Student et de Wilcoxon confirment qu'aucune différence significative n'a été trouvée entre les paramètres  $\gamma_v$  et  $\beta_{2,v}$  des deux échantillons (avec  $p > 0.05$ ). L'estimation de ces paramètres s'avère ainsi robuste et reproductible à l'échelle du sujet. Au contraire, les distributions des paramètres  $\alpha_v$  et  $\beta_{1,v}$  se superposent moins bien entre les deux échantillons avec de faibles coefficients de corrélation voir négatifs ( $\rho_\alpha < 0.36$ ,  $\rho_{\beta_1} < 0.62$ ). De plus, il arrive que dans certains cas les paramètres  $\alpha_v$  soient significativement différents entre les deux échantillons, notamment pour la tâche visuelle des sujets H01 et H02 (voir Figures 7.15b et 7.17b). Lorsque la distribution spatiale des paramètres  $\alpha_v$  est différente entre les deux échantillons cela signifie que la contribution estimée des deux composantes de volume au sein de la région d'intérêt diffère entre les échantillons. Pour les mêmes voxels des deux échantillons, il arrive que pour le premier échantillon la contribution de la composante rapide  $v_1$  ait été trouvée différente de celle du deuxième échantillon.

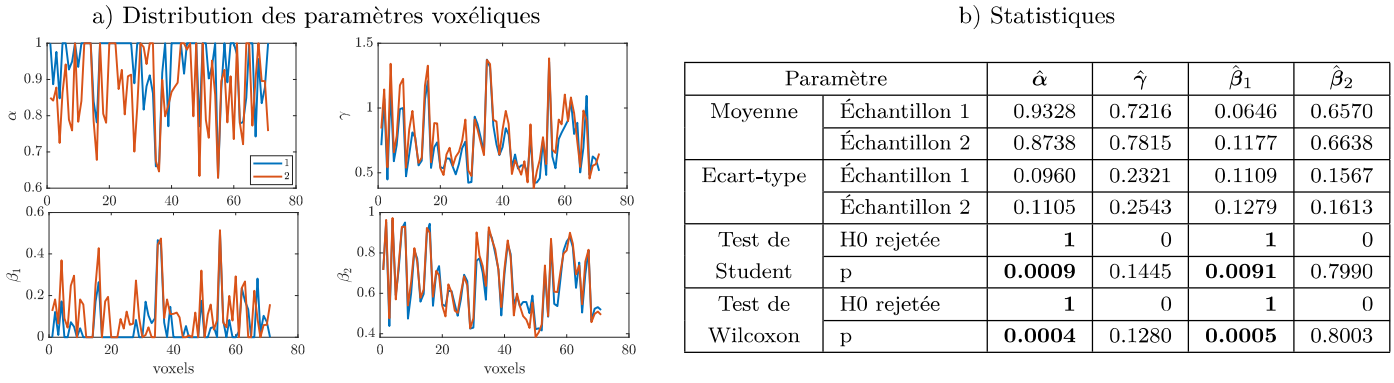


FIGURE 7.15 – Sujet H01, tâche visuelle, robustesse d'estimation des paramètres voxéliques, avec  $\rho_\alpha = 0.3568$ ,  $\rho_\gamma = 0.9597$ ,  $\rho_{\beta_1} = 0.6121$ , et  $\rho_{\beta_2} = 0.939$  obtenus entre les deux échantillons.

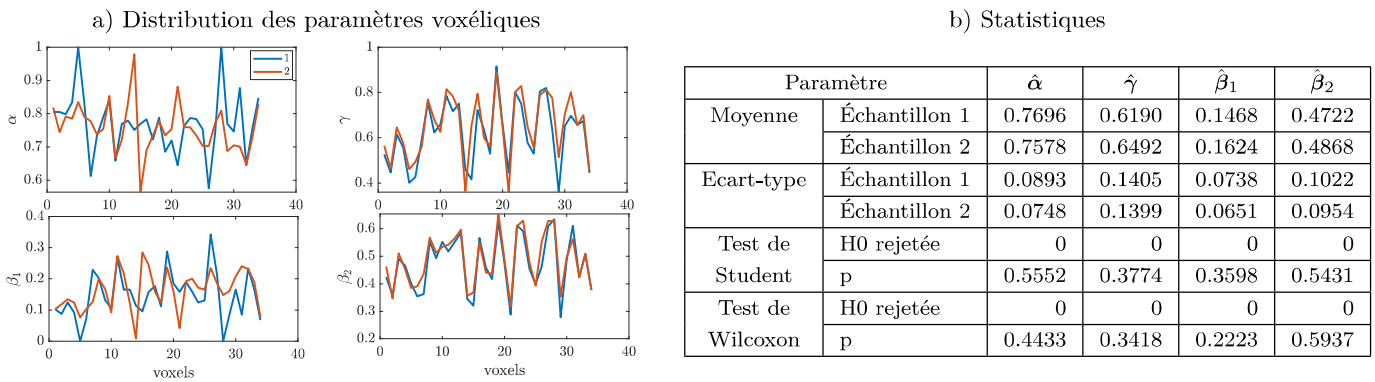


FIGURE 7.16 – Sujet H01, tâche motrice, robustesse d'estimation des paramètres voxéliques, avec  $\rho_\alpha = 0.2745$ ,  $\rho_\gamma = 0.8896$ ,  $\rho_{\beta_1} = 0.4977$ , et  $\rho_{\beta_2} = 0.9591$  obtenus entre les deux échantillons.

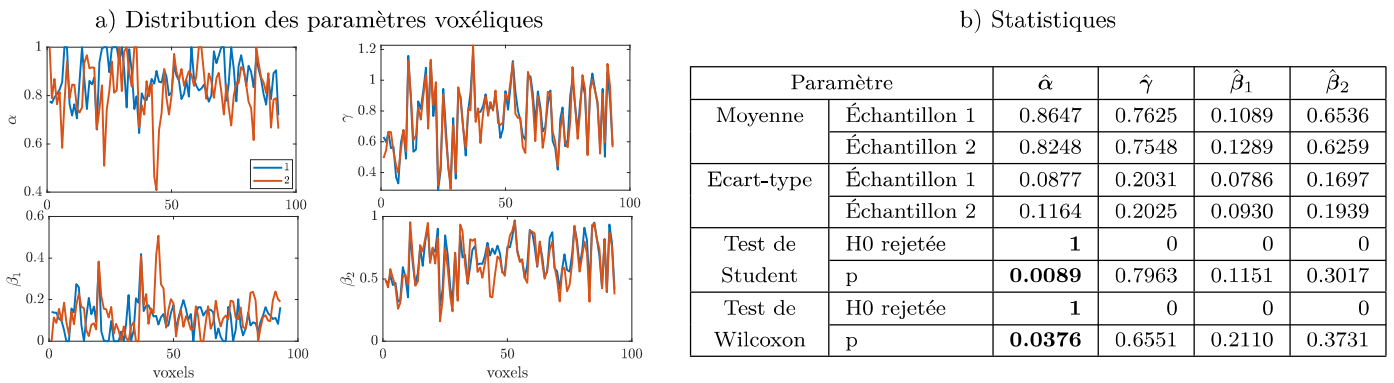


FIGURE 7.17 – Sujet H02, tâche visuelle, robustesse d'estimation des paramètres voxéliques, avec  $\rho_\alpha = 0.0166$ ,  $\rho_\gamma = 0.9551$ ,  $\rho_{\beta_1} = 0.2642$ , et  $\rho_{\beta_2} = 0.8954$  obtenus entre les deux échantillons.

À partir des paramètres voxéliques estimés  $\hat{\alpha}_v$ ,  $\hat{\gamma}_v$ ,  $\hat{\beta}_{1,v}$  et  $\hat{\beta}_{2,v}$  pour chaque échantillon, les cartographies de leur répartition spatiale peuvent être construites pour chaque sujet et par tâche sensorielle. En général, le contraste observé au sein de la région d'intérêt entre les valeurs des paramètres voxéliques  $\hat{\alpha}_v$ ,  $\hat{\gamma}_v$ ,  $\hat{\beta}_{1,v}$  et  $\hat{\beta}_{2,v}$  est conservé. Les groupes de voxels avec des valeurs similaires sont localisés au même endroit sur les cartes des deux échantillons et sur celles de tous les échantillons confondus.

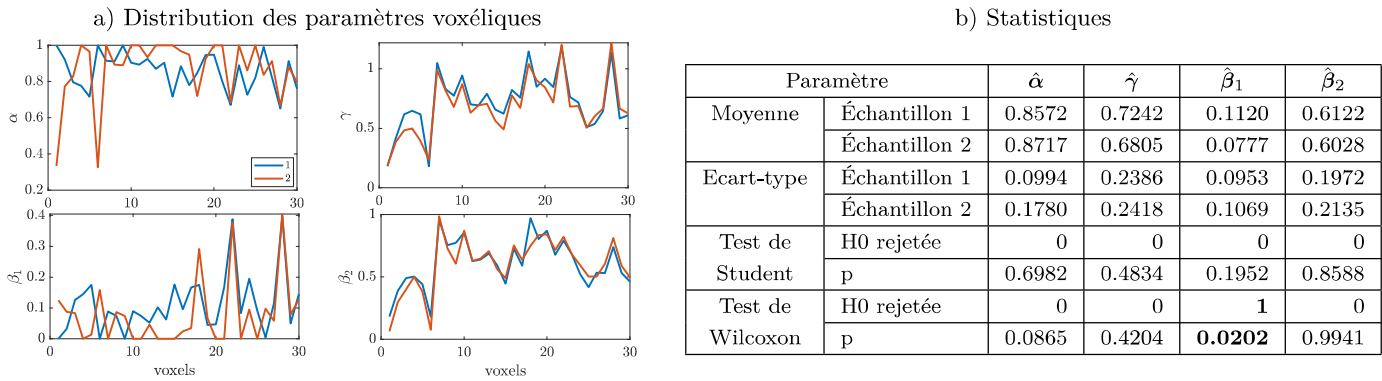


FIGURE 7.18 – Sujet H02, tâche motrice, robustesse d’estimation des paramètres voxéliques, avec  $\rho_\alpha = -0.1529$ ,  $\rho_\gamma = 0.9514$ ,  $\rho_{\beta_1} = 0.6091$ , et  $\rho_{\beta_2} = 0.9377$  obtenus entre les deux échantillons.

L’ensemble des Figures 7.19 et 7.20 montre quelques exemples de cartes obtenues à partir des deux échantillons confondus (première ligne des figures), du premier échantillon (deuxième ligne) et du deuxième échantillon (troisième ligne). Elles permettent de visualiser directement la robustesse d’estimation à partir des répartitions spatiales des paramètres voxéliques, ici pour les tâches visuelle et motrice du sujet H01. Les Figures 7.19a et 7.20a présentent quelques différences légères entre les cartes des paramètres  $\hat{\alpha}_v$  et  $\hat{\beta}_{1,v}$ . Plus précisément, la Figure 7.19a montre que la structure spatiale des cartes du paramètre  $\hat{\beta}_{1,v}$  diffèrent entre les deux échantillons. Pour certains voxels, le paramètre  $\hat{\beta}_{1,v}$  est estimé avec une valeur nulle, c’est-à-dire que la composante rapide  $v_1$  n’a pas été détectée à partir du signal de débit du voxel. Cette estimation a pour conséquence de diminuer le nombre de voxels  $\hat{\beta}_{1,v}$  activés dans la région d’intérêt et de créer une différence observable entre les cartes des deux échantillons. Les valeurs des  $\hat{\beta}_{1,v}$  et  $\hat{\beta}_{2,v}$  impactent directement les cartes des  $\hat{\alpha}_v$  et  $\hat{\gamma}_v$  surtout pour les voxels où  $\hat{\beta}_{1,v} = 0$ . Lorsque  $\hat{\beta}_{1,v} = 0$ , le signal de débit du voxel est uniquement modélisé par la contribution de la composante lente  $v_2$  pondérée par un poids  $\hat{\beta}_{2,v}$  non nul, par conséquent le paramètre  $\hat{\alpha}_v$  est égal à 1 (voir Figures 7.19a, 7.20a). Les Figures 7.19b et 7.20b de la tâche motrice montrent une bonne ressemblance entre les cartes des deux échantillons.

Finalement, l’identification du modèle paramétrique se révèle assez robuste à l’échelle du groupe de sujets (à partir des paramètres moyens obtenus par sujet, c.f. section 7.4.1). Elle est discutable à l’échelle des voxels du sujet (à partir des distributions spatiales des paramètres estimés par voxel, c.f. section 7.4.2). L’estimation des poids de la composante lente  $\hat{\beta}_{2,v}$  est plus robuste et reproductible que celle de la composante rapide  $\hat{\beta}_{1,v}$  ce qui signifie que la contribution de la composante lente  $v_2$  dans le signal de débit du voxel est plus facile à estimer que celle de la composante rapide  $v_1$ . Elles induisent une estimation plus robuste des paramètres  $\gamma_v$  par rapport aux paramètres  $\alpha_v$ . Les paramètres  $\hat{\beta}_{1,v}$  dépendent fortement des premiers points du signal de débit voxélique. Le rapport signal à bruit étant faible pour des données d’IRMf ASL voxélique, il rend l’estimation des paramètres  $\hat{\beta}_{1,v}$  plus difficile et plus variable. Ainsi, le paramètre estimé  $\hat{\beta}_{1,v}$  d’un voxel peut être différent entre deux échantillons de données de débit similaires et par conséquent créer une différence entre les pics d’activation des signaux de débit estimés par voxel (voir Figures E.5 et E.6). Actuellement, nous supposons que cette différence n’a pas une

signification structurelle. Elle pourrait être due par exemple à la quantité de bruit du signal du voxel, à un artefact, ou encore au fait que notre modèle de débit soit trop fin par rapport au RSB du signal du voxel. Un compromis entre le nombre de points du début du signal voxélique, le rapport signal à bruit du signal et la finesse de la robustesse demandée est nécessaire pour permettre une interprétation physiologique des résultats d'estimation.

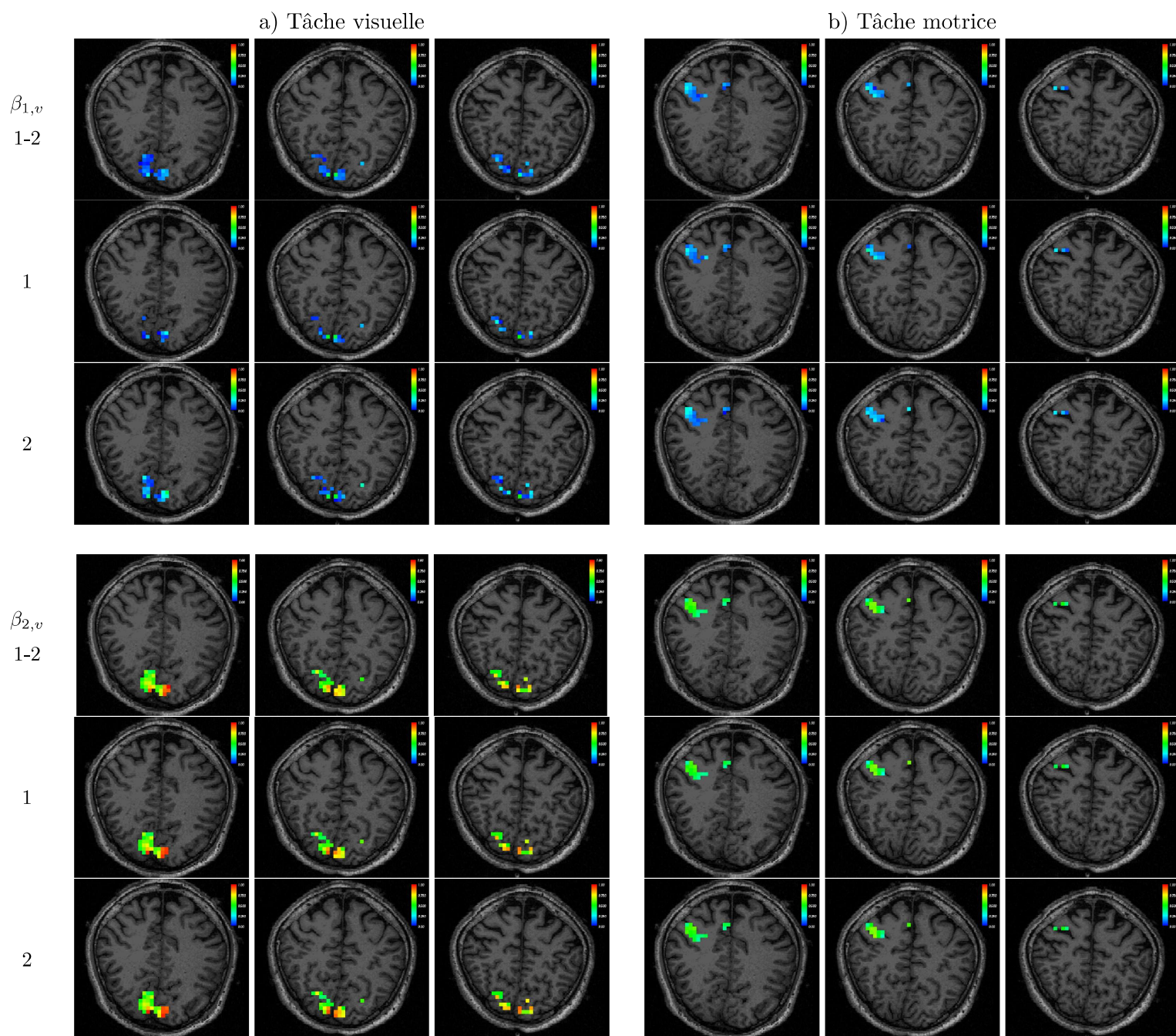


FIGURE 7.19 – Cartographie des distributions spatiales des paramètres  $\beta_{1,v}$  et  $\beta_{2,v}$  du sujet H01. 1-2 : tous les échantillons, 1 : premier échantillon et 2 : second échantillon de données utilisées par le scénario d'estimation pour tester la robustesse de l'identification paramétrique

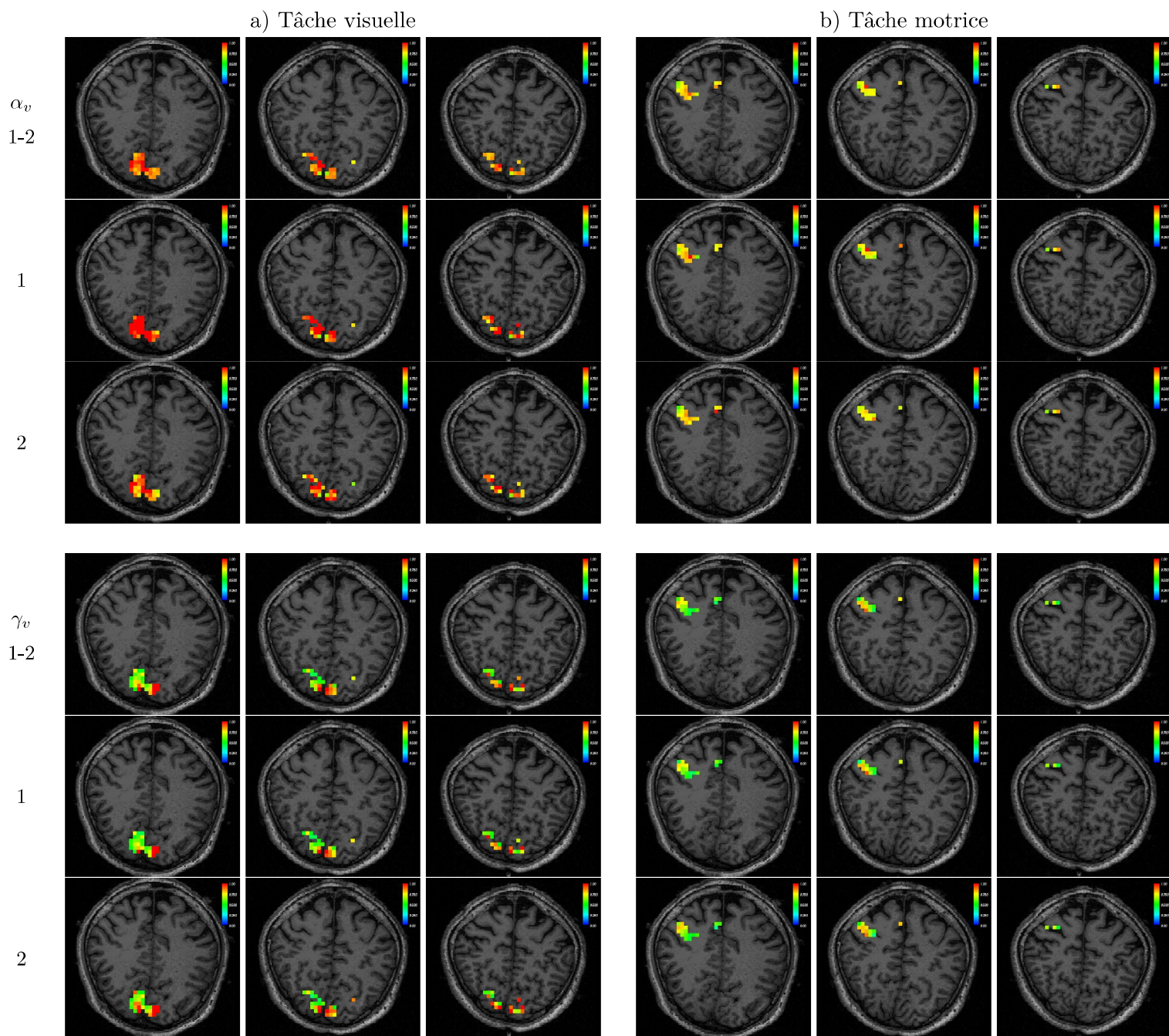


FIGURE 7.20 – Cartographie des distributions spatiales des paramètres  $\alpha_v$  et  $\gamma_v$  du sujet H01. 1-2 : tous les échantillons, 1 : premier échantillon et 2 : second échantillon de données utilisées par le scénario d'estimation pour tester la robustesse de l'identification paramétrique



## 7.5 Analyse à l'échelle du groupe : sujets CADASIL vs. Contrôles

Dans l'étude de [Huneau et al., 2018], des altérations significatives du couplage neurovasculaire ont été constatées à un stade précoce de la maladie CADASIL à partir de mesures d'IRMf ASL. Ces altérations ont été détectées avec des stimulations visuelles et motrices longues de 40 secondes. Un modèle mathématique spécifique avait été utilisé pour analyser la dynamique des réponses de débit sanguin chez les sujets patients CADASIL et Contrôles. Un modèle linéaire à effets mixtes (Linear mixed-effect model, LMM), dépendant du temps, avait été construit pour ajuster par morceaux l'hyperémie fonctionnelle. La dynamique de la réponse du flux sanguin a été modélisée à partir des pentes de segments temporels successifs de 5 secondes. Ce modèle a montré une différence significative dans la dynamique de la réponse dans les régions d'intérêt visuelles et motrices sur des périodes de stimulation de 40 secondes, mais pas sur 20 secondes entre les patients et les Contrôles. Cette différence était plus importante à la phase finale de la période de stimulation. Les changements majeurs chez les patients se manifestaient par une diminution de la pente de la réponse du flux sanguin après un délai d'au moins 15 secondes après le début de la stimulation sensorielle (voir Figure E.7). De plus, ils ont montré que les réponses du flux sanguin liées à la répétition des séquences de stimulation motrice sur 40 secondes ont également diminué de manière significative chez les patients, mais aucune diminution de ce type n'avait été détectée pour les stimulations visuelles longues. Avec ce modèle, les auteurs de [Huneau et al., 2018] ont suggéré que la pente des courbes de débit sanguin entre 15 et 30 secondes pouvait apparaître comme un biomarqueur potentiel du dysfonctionnement du couplage neurovasculaire à un stade précoce de la maladie CADASIL.

Sur la base de ces résultats, nous continuons d'émettre l'hypothèse que la dynamique altérée du couplage neurovasculaire observée chez les patients CADASIL pourrait refléter un dysfonctionnement précoce de la microvasculature cérébrale au début de la maladie. Cette altération de la dynamique pourrait se traduire par un biomarqueur potentiel de la maladie.

Nous allons voir si notre modèle permet d'observer une différence dans la partie tardive de la réponse hémodynamique entre les deux populations de sujets. Le modèle paramétrique Fast-Slow apporte une quantité d'informations plus importante que l'analyse simplifiée de la pente linéaire de l'hyperémie fonctionnelle par morceaux. Nous nous sommes demandé dans quelle mesure notre modèle Fast-Slow, plus complexe, pourrait être utilisé comme un outil suffisamment sensible pour détecter la maladie et analyser sa progression ainsi que sa sévérité clinique.

Cette section a pour objectif de mettre en évidence une différence entre les groupes de sujets patients CADASIL et les sujets Contrôles à partir des paramètres estimés du modèle Fast-Slow à partir des données de débit relatif de ces sujets. La section 7.5.1 va être consacrée à la comparaison entre les deux groupes à partir de l'estimation des paramètres dynamiques  $\hat{\theta}$ . La section 7.5.2 va être consacrée à la comparaison entre les deux groupes à partir de l'estimation des paramètres  $\hat{\alpha}$ ,  $\hat{\gamma}$ ,  $\hat{\beta}_1$  et  $\hat{\beta}_2$ . Enfin, la section 7.5.3 va présenter l'effet de fatigue visible à l'échelle du groupe de sujets.

## 7.5.1 Séparation de sources : signatures des sources

Le vecteur  $\hat{\theta}$  caractérise la forme des sources de volume cachées dans le signal de débit relatif d'un ensemble de voxel d'un sujet. Les résultats d'estimation des paramètres dynamiques  $\hat{\theta}$  des deux populations de sujets vont être analysés dans la suite. Les Figures 7.21, 7.22 et 7.23 montrent de manière complémentaire l'étendue et la distribution des valeurs des paramètres estimés  $\hat{\lambda}_2$ ,  $\hat{\lambda}_3$  et  $\hat{\tau}$  pour les deux groupes de sujets.

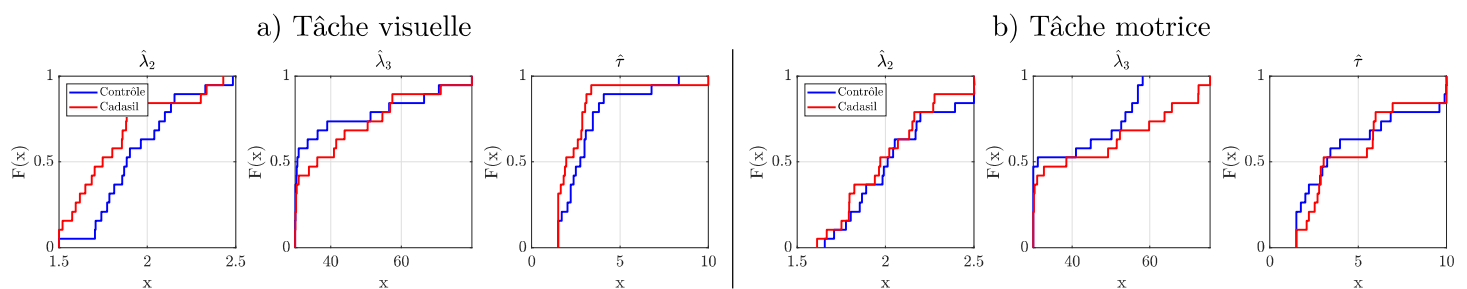


FIGURE 7.21 – Fonctions de répartition empiriques du vecteur de paramètres dynamiques  $\hat{\theta}$  estimé par sujet pour les deux populations de sujets et pour les deux tâches sensorielles.

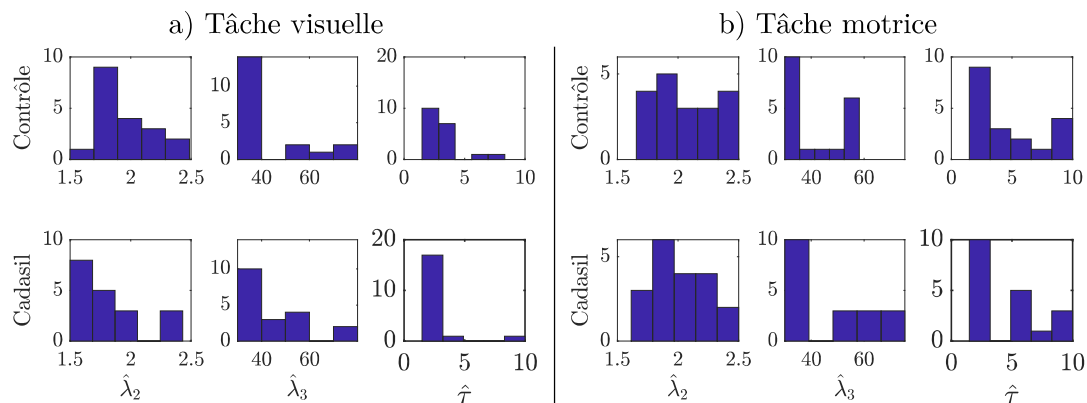


FIGURE 7.22 – Histogrammes du vecteur de paramètres dynamiques  $\hat{\theta}$  estimé par sujet pour les deux populations de sujets et pour les deux tâches sensorielles.

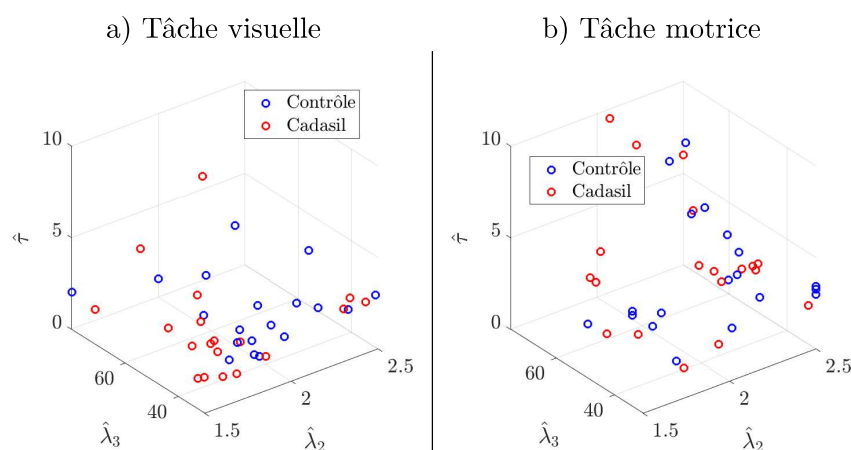


FIGURE 7.23 – Paramètres dynamiques  $\hat{\theta}$  estimés par sujet des deux groupes

Les tests statistiques d'hypothèses de Student et de Wilcoxon ont été effectués sur les valeurs des paramètres dynamiques estimés  $\hat{\theta}$  entre les deux groupes de sujets. Les résultats des tests statistiques, présentés dans le Tableau 7.5, échouent à trouver une différence significative entre les valeurs des paramètres dynamiques des deux groupes ( $p > 0.05$ ).

TABLE 7.5 – Statistiques pour les paramètres dynamiques de tous les sujets

Tâche		Visuelle			Motrice		
Paramètre		$\lambda_2$	$\lambda_3$	$\tau$	$\lambda_2$	$\lambda_3$	$\tau$
CADASIL	Moyenne	1.8073	42.5707	2.5949	2.0106	46.0931	4.7440
	Ecart-type	0.2787	15.2539	1.9107	0.2589	17.4624	2.8922
Contrôle	Moyenne	1.9368	40.3235	3.1193	2.0569	40.5726	4.5632
	Ecart-type	0.2369	16.2423	1.7619	0.2675	11.9977	3.2353
Test de Student	H0 rejetée	0	0	0	0	0	0
	p	0.1313	0.6628	0.3850	0.5907	0.2636	0.8569
Test de Wilcoxon	H0 rejetée	0	0	0	0	0	0
	p	0.0617	0.3502	0.0798	0.5791	0.1889	0.5992

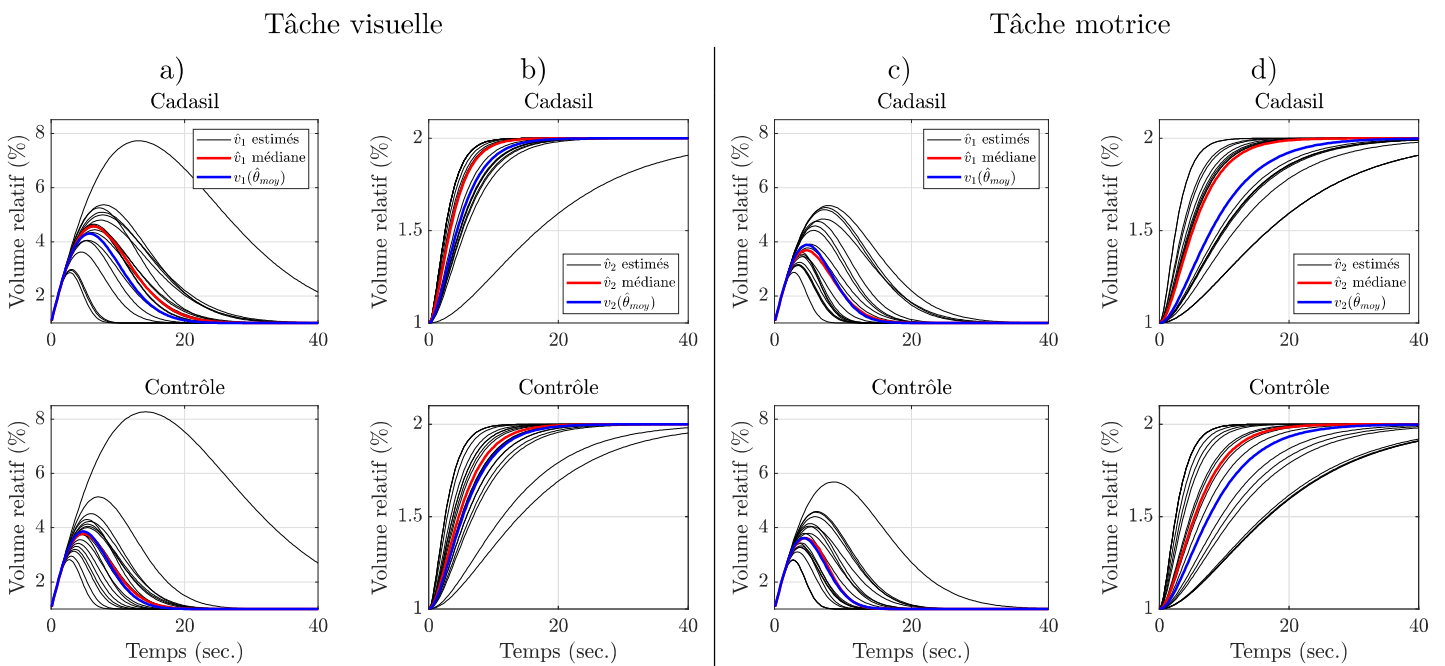


FIGURE 7.24 – Les composantes de volume  $v_1$  (a,c) et  $v_2$  (b,d) sont construites à partir des paramètres dynamiques  $\theta$  calculés par tâche pour les deux groupes de sujets avec en noir, les volumes relatifs de tous les sujets ; en rouge, la médiane des volume relatifs parmi tous les sujets et en bleu, le volume relatif construit à partir du vecteur  $\hat{\theta}_{moy}$  moyenné sur tous les vecteurs  $\hat{\theta}$  estimés de tous les sujets de chacun des deux groupes.

La Figure 7.24 présente les signatures des composantes de volume rapide  $v_1$  et lente  $v_2$  estimées à partir des données des deux groupes de sujets. Les courbes de volume relatif de chaque composante ont été construites à partir de tous les vecteurs dynamiques  $\hat{\theta}$ , elles sont représentées en noir. La courbe médiane des volumes relatifs du groupe est tracée en rouge et celle construite à partir du vecteur  $\hat{\theta}_{moy}$  moyenné par groupe de sujets en bleu. Les composantes rapides  $v_1$

médianes et moyennes de la tâche visuelle sont légèrement retardées avec une amplitude plus grande pour les sujets CADASIL comparés aux sujets Contrôles (voir Figure 7.24a, en rouge et en bleu).

Cette observation est confirmée par des résultats significativement différents du test de Wilcoxon entre les valeurs médianes des amplitudes du pic maximum d'activation  $v_1(t_{\max}, \hat{\theta})$  ( $p = 0.0246$ ) et le temps  $t_{\max}$  ( $p = 0.0184$ ) des deux groupes de sujets. Au contraire, pour la tâche motrice aucune différence significative n'a été trouvée entre les amplitudes du pic maximum  $v_1(t_{\max}, \hat{\theta})$  ou encore le temps  $t_{\max}$  du pic maximal entre les deux groupes ( $p > 0.05$ ). D'autre part, les coefficients directeurs calculés à partir de la pente croissante de la composante lente  $v_2$  entre 5 et 10 secondes ne diffèrent pas de manière significative entre les groupes et pour les deux types de stimulation ( $p > 0.05$ ) (voir Figures 7.24b et 7.24c).

En fin de compte, l'ensemble de ces résultats ne montrent pas de différences caractéristiques permettant de discriminer de manière significative les sujets CADASIL des sujets Contrôles à partir de leurs paramètres dynamiques  $\theta$  et de la signature de leurs composantes de volume.

### 7.5.2 Séparation de sources : poids des sources par voxel

La méthode d'estimation WLS+NLS réalise une séparation de sources paramétrique avec le modèle Fast-Slow où les paramètres estimés  $\hat{\beta}_{1,v}$  et  $\hat{\beta}_{2,v}$  pondèrent les sources de volumes cachées dans le signal de débit de chaque voxel. Ils permettent de calculer les paramètres  $\alpha_v$  et  $\gamma_v$ . Les résultats d'estimation des paramètres voxeliques  $\hat{\beta}_{1,v}$ ,  $\hat{\beta}_{2,v}$ ,  $\hat{\alpha}_v$  et  $\hat{\gamma}_v$  vont être analysés dans le but de mettre en évidence une différence entre les deux groupes de sujets.

Tout d'abord, les vecteurs de paramètres voxeliques  $\hat{\alpha}$ ,  $\hat{\gamma}$ ,  $\hat{\beta}_1$ , et  $\hat{\beta}_2$  ont été moyennés par sujet ( $\hat{\alpha}_{\text{MOY}}$ ,  $\hat{\gamma}_{\text{MOY}}$ ,  $\hat{\beta}_{1,\text{MOY}}$  et  $\hat{\beta}_{2,\text{MOY}}$ ) puis par groupe pour obtenir le signal de débit moyen de chaque groupe de sujets. La Figure 7.25 montre les signaux de débit moyen obtenus par tâche et par groupe de sujets. Pour les deux types de tâche sensorielle, la dynamique du débit moyen diffère entre les deux groupes. La partie tardive des réponses hémodynamiques se différencie entre les deux groupes. Son amplitude en régime permanent est plus faible pour les sujets CADASIL (en rouge) que pour les sujets Contrôles (en bleu) pour les deux types de stimulation. Ces différences d'amplitudes sont similaires à celles observées dans l'étude antérieure CADACOUPL (voir Figure 1.11). De plus, d'autres différences sont observables autour du pic d'activation ( $t \approx 10\text{sec}$ ). Pour le groupe CADASIL (en rouge), le pic d'activation est atteint de manière retardée avec une amplitude maximale légèrement plus faible et un retour plus lent à l'état de base par rapport à la dynamique du débit moyen du groupe Contrôle (en bleu).

Les paramètres de  $\theta$  influencent la largeur et l'amplitude du pic d'activation alors que les paramètres  $\alpha$  et  $\gamma$  jouent sur l'amplitude globale de la réponse en débit. Des valeurs de  $\alpha$  et  $\gamma$  plus faibles diminuent l'amplitude de la réponse surtout dans sa partie tardive (après 15-20 secondes). Pour la tâche visuelle, le pic d'activation est plus large avec une décroissance plus longue et retardée pour le groupe CADASIL. Ceci s'explique par des paramètres  $\lambda_2$  et  $\tau$  plus faibles et un paramètre  $\lambda_3$  plus élevé comparés à ceux du groupe Contrôles. Pour la tâche

motrice, le pic d'activation est aussi légèrement plus large et retardé pour les sujets CADASIL avec une décroissance plus lente à cause notamment d'un paramètre  $\lambda_3$  plus élevé.

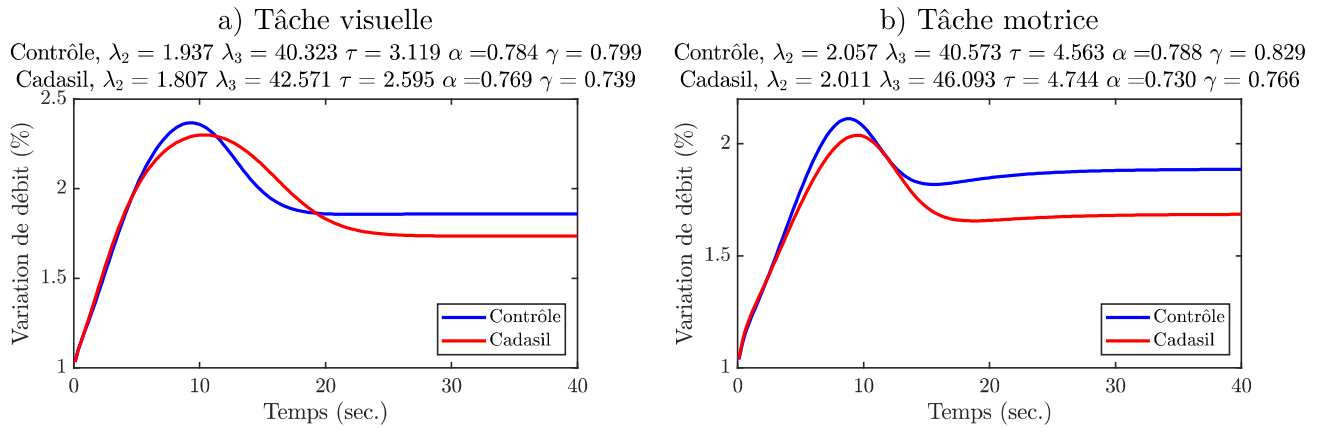


FIGURE 7.25 – Reconstruction des variations de débit relatif à partir des vecteurs de paramètres dynamiques et des paramètres du voxel moyen des deux populations de sujets.

Les tests statistiques d'hypothèse de Student et de Wilcoxon ont été utilisés pour comparer les données des sujets CADASIL des sujets Contrôles à partir du signal de débit moyen de chaque sujet, calculé à partir de leurs paramètres moyens. Les amplitudes du débit moyen stabilisé après 20 secondes de stimulation (en régime permanent), ainsi que les amplitudes de son pic d'activation ont été comparées entre les patients CADASIL et les sujets Contrôles. Une différence significative a été trouvée entre les amplitudes en régime permanent de la tâche motrice avec le test Wilcoxon ( $p_{Mot} = 0.012048$ ) et avec le test de Student ( $p_{Mot} = 0.01564$ ) avec une valeur plus faible pour les sujets CADASIL que pour les sujets Contrôles. Cette différence n'a pas été significative pour la tâche visuelle. De même, la différence d'amplitude au pic d'activation n'a pas été trouvée significative entre les deux groupes pour les deux stimulations. Par ailleurs, les débits relatifs moyens de chaque sujet ont été moyennés pour obtenir une valeur de débit moyen par sujet. Pour les deux types de stimulation, les valeurs de débit moyen des sujets CADASIL sont significativement plus faibles que celles des sujets Contrôles avec le test de Wilcoxon ( $p_{Mot} = 0.00606$ ,  $p_{Vis} = 0.0078904$ ), mais pas avec le test de Student ( $p_{Mot} = 0.8039$ ,  $p_{Vis} = 0.40002$ ).

D'autre part, les tests d'hypothèse de Wilcoxon et de Student ont aussi été utilisés pour comparer les valeurs des paramètres moyens ( $\hat{\alpha}_{MOY}$ ,  $\hat{\gamma}_{MOY}$ ,  $\hat{\beta}_{1,MOY}$  et  $\hat{\beta}_{2,MOY}$ ) et voxeliques ( $\hat{\alpha}$ ,  $\hat{\gamma}$ ,  $\hat{\beta}_1$ , et  $\hat{\beta}_2$ ) des sujets de chaque groupe. Ils ont été réalisés pour tester si leur moyenne et leur médiane étaient significativement différentes entre les deux groupes. De manière générale, les valeurs des paramètres moyens  $\hat{\alpha}_{MOY}$ ,  $\hat{\gamma}_{MOY}$  et  $\hat{\beta}_{2,MOY}$  sont plus faibles pour les patients CADASIL que pour les sujets Contrôles alors que la tendance n'est pas fixe pour le paramètre  $\hat{\beta}_{1,MOY}$ . Cependant, la Table 7.6 montre que seules les différences entre les valeurs du paramètre moyen  $\hat{\beta}_{2,MOY}$  de la tâche motrice ont atteint la signification statistique ( $p_{Student} = 0.0112$  et  $p_{Wilcoxon} = 0.018$ ). Lorsque les tests d'hypothèse statistiques sont réalisés à partir de tous les voxels de tous les sujets des deux groupes, les paramètres voxeliques ( $\hat{\beta}_1$ ,  $\hat{\beta}_2$ ,  $\hat{\alpha}$  et  $\hat{\gamma}$ ) sont globalement significativement différents entre les deux populations de sujets (voir Tableau 7.7).

TABLE 7.6 – Statistiques pour les voxels moyens de tous les sujets

Tâche		Visuelle				Motrice			
Paramètre		$\hat{\alpha}_{\text{MOY}}$	$\hat{\gamma}_{\text{MOY}}$	$\hat{\beta}_{1,\text{MOY}}$	$\hat{\beta}_{2,\text{MOY}}$	$\hat{\alpha}_{\text{MOY}}$	$\hat{\gamma}_{\text{MOY}}$	$\hat{\beta}_{1,\text{MOY}}$	$\hat{\beta}_{2,\text{MOY}}$
CADASIL	Moyenne	0.7690	0.7387	0.1739	0.5648	0.7296	0.7657	0.2233	0.5424
	Ecart-type	0.0929	0.1422	0.0856	0.0976	0.1012	0.2080	0.1272	0.1085
Contrôle	Moyenne	0.7837	0.7988	0.1827	0.6161	0.781	0.8293	0.2026	0.6267
	Ecart-type	0.0764	0.1741	0.0992	0.1071	0.1260	0.2014	0.1508	0.0843
Test de Student	H0 rejetée	0	0	0	0	0	0	0	<b>1</b>
	p	0.5959	0.2518	0.7713	0.1316	0.1236	0.3443	0.6510	<b>0.0112</b>
Test de Wilcoxon	H0 rejetée	0	0	0	0	0	0	0	<b>1</b>
	p	0.7703	0.1889	0.9070	0.1793	0.1700	0.3353	0.4137	<b>0.018</b>

TABLE 7.7 – Statistiques pour tous les voxels de tous les sujets

Tâche		Visuelle				Motrice			
Paramètre		$\hat{\alpha}$	$\hat{\gamma}$	$\hat{\beta}_1$	$\hat{\beta}_2$	$\hat{\alpha}$	$\hat{\gamma}$	$\hat{\beta}_1$	$\hat{\beta}_2$
CADASIL	Moyenne	0.7690	0.7387	0.1739	0.5648	0.7296	0.7657	0.2233	0.5424
	Ecart-type	0.0929	0.1422	0.0856	0.0976	0.1012	0.2080	0.1272	0.1085
Contrôle	Moyenne	0.7837	0.7988	0.1827	0.6161	0.7881	0.8293	0.2026	0.6267
	Ecart-type	0.0764	0.1741	0.0992	0.1071	0.1260	0.2014	0.1508	0.0843
Test de Student	H0 rejetée	0	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	0	<b>1</b>
	p	0.1002	<b>1.07E-07</b>	<b>0.0323</b>	<b>2.06E-08</b>	<b>2.55E-11</b>	<b>2.21E-03</b>	0.0636	<b>4.54E-11</b>
Test de Wilcoxon	H0 rejetée	0	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>1</b>
	p	0.3694	<b>1.31E-06</b>	<b>2.30E-05</b>	<b>9.14E-06</b>	<b>2.24E-09</b>	<b>7.89E-04</b>	<b>0.0095</b>	<b>7.56E-10</b>

Les Figures 7.26, 7.27 et 7.28 montrent la distribution des paramètres moyens au sein de chaque groupes à partir des fonctions de répartition empiriques, les histogrammes et les nuages de points des paramètres moyens  $\hat{\alpha}_{\text{MOY}}$ ,  $\hat{\gamma}_{\text{MOY}}$ ,  $\hat{\beta}_{1,\text{MOY}}$  et  $\hat{\beta}_{2,\text{MOY}}$  des sujets des deux groupes. Pour les deux types de tâche, seule la Figure 7.28 permet de différencier visuellement les sujets CADASIL (en rouge) des sujets Contrôles (en bleu). Les paramètres moyens  $\hat{\gamma}_{\text{MOY}}$  et  $\hat{\beta}_{2,\text{MOY}}$  sont globalement plus faibles pour les sujets CADASIL. Les paramètres  $\hat{\alpha}_{\text{MOY}}$  sont plus faibles pour les sujets CADASIL, mais pour la tâche visuelle uniquement pour des valeurs inférieures à 0.8 (voir Figure 7.28a). La Figure complémentaire E.10 montre que des distributions similaires sont observables à partir des fonctions de répartition empiriques de tous les paramètres voxeliques de tous les sujets des groupes.

Finalement, nous avons réussi à trouver des différences à l'échelle du groupe entre les sujets CADASIL et les sujets Contrôles. L'allure du débit moyen des patients CADASIL se différencie visuellement de celle des sujets Contrôles avec un écart important d'amplitude surtout à partir de 20 secondes après le début de la stimulation (voir Figure 7.25). La valeur de l'amplitude du signal moyen est toujours plus faible pour le groupe CADASIL en régime permanent. Ce comportement avait déjà été observé dans les résultats de l'étude CADACOUPL [Huneau et al., 2018]. De plus, la décroissance du signal moyen de débit est plus longue pour le groupe CADASIL. Ce constat est cohérent avec l'étude des pentes par morceaux, où une différence significative de pentes avait été trouvée entre 15-30 secondes. Ici elle est observable entre 10-25 secondes.

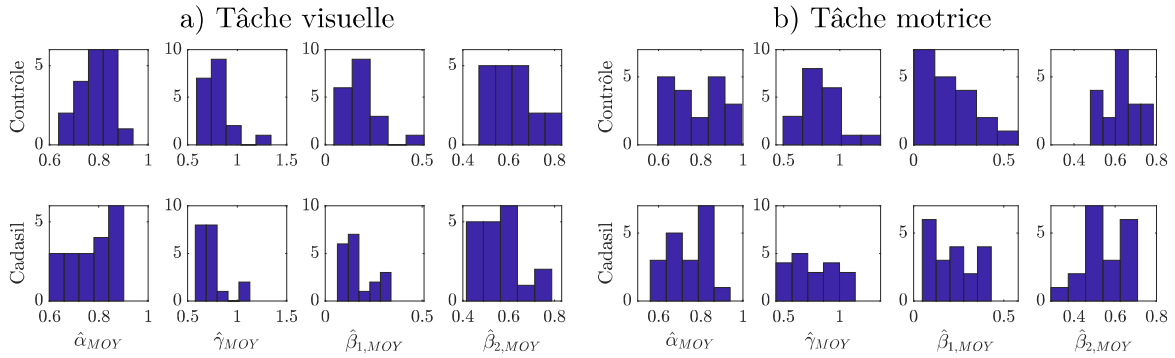


FIGURE 7.26 – Histogrammes des paramètres du voxel moyen par sujets.

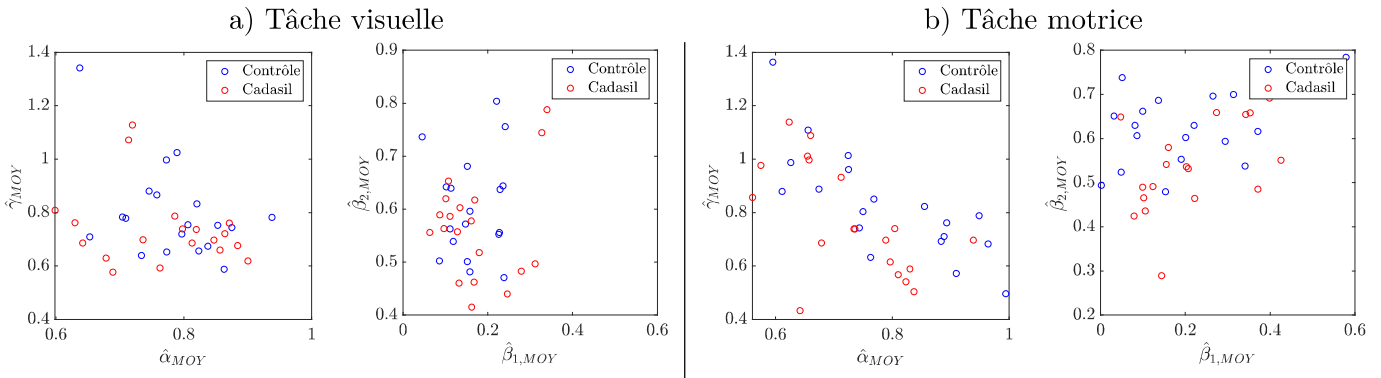


FIGURE 7.27 – Nuages de points des paramètres voxeliques moyennés par sujet pour les deux populations de sujets.

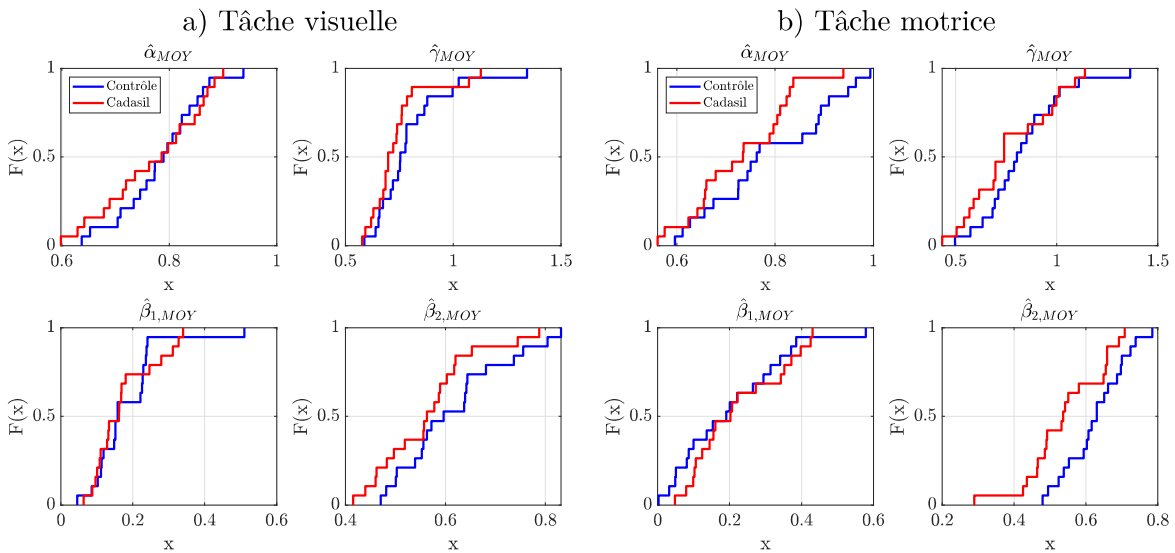


FIGURE 7.28 – Fonctions de répartition des paramètres du voxel moyen par sujets.

Ces différences sont caractérisées par des valeurs de paramètres moyens  $\hat{\alpha}_{MOY}$ ,  $\hat{\gamma}_{MOY}$  qui sont toujours plus faibles pour les sujets CADASIL que pour les sujets Contrôles (voir Tableau 7.6). Elles sont induites par un paramètre moyen  $\hat{\beta}_{2,MOY}$  qui est toujours plus faible chez les patients CADASIL. Il modélise le poids de la composante lente qui va être plus faible dans le signal de débit mesuré et par conséquent, il va être responsable d'une diminution de

l'amplitude du signal de débit en régime permanent par rapport à celle mesurée chez les sujets Contrôles. Toutefois, les différences entre les valeurs des paramètres moyens des sujets des deux groupes n'ont pas toutes atteintes la signification statistique. Seul le paramètre moyen  $\hat{\beta}_{2,MOY}$  estimé à partir de la tâche motrice a été trouvé significativement plus faible pour les sujets CADASIL. D'autre part, une différence significative a globalement été trouvée entre les paramètres voxéliques  $\hat{\beta}_1$ ,  $\hat{\beta}_2$ , et  $\hat{\gamma}$  des deux groupes avec des paramètres  $\hat{\beta}_2$ , et  $\hat{\gamma}$  toujours plus faibles chez les patients CADASIL (voir Tableau 7.7). Les valeurs des paramètres  $\alpha$  et  $\gamma$  sont des indicateurs de différences entre les groupes CADASIL et Contrôles. Cependant, le paramètre  $\alpha$  n'est pas suffisamment discriminant à cette échelle d'analyse.

### 7.5.3 Effet de la fatigue

Dans l'étude antérieure CADACOUPL, une diminution significative des réponses en débit liées à la répétition des tâches avait été observée pour la tâche motrice, mais pas pour la tâche visuelle. Nous avons voulu analyser cet effet de fatigue avec notre modèle Fast-Slow. Nous faisons l'hypothèse que les paramètres voxéliques  $\alpha_v$ ,  $\gamma_v$ ,  $\beta_{1,v}$  et  $\beta_{2,v}$  peuvent varier au cours du temps. Leurs valeurs pourraient évoluer au cours des répétitions des tâches sensorielles. Ces variations pourraient caractériser l'état de fatigue ou d'habituation associé à la tâche et ressenti par le sujet.

Pour analyser ce phénomène, nous avons utilisé les vecteurs de paramètres dynamiques  $\hat{\theta}$  estimés par sujet à partir de tous les blocs de stimulation de 40 secondes. Avec ce vecteur, les vecteurs de paramètres voxéliques  $\hat{\alpha}$ ,  $\hat{\gamma}$ ,  $\hat{\beta}_1$ , et  $\hat{\beta}_2$  ont été estimés par sujets à partir de deux échantillons de données temporellement consécutifs (voir Tableau 7.8). Le premier échantillon contient les données de débit acquises pendant les 6 premiers blocs (blocs 1 à 6) de 40 secondes de stimulation et le second contient les données de 6 derniers blocs (blocs 7 à 12) de 40 secondes de stimulation du protocole expérimental.

TABLE 7.8 – Scénario d'estimation pour deux échantillons consécutifs

Séquence	1		2		3		4		5		6	
Bloc de stimulation	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Échantillon 1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0
Échantillon 2	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1

Nous avons constaté que les coûts de calcul d'estimation étaient similaires entre les deux échantillons. Une fois de plus, l'ajout de la ré-estimation des poids des composantes rapide et lente avec la méthode NLS se révèle plus longue car l'estimation est réalisée par minimisation d'un critère non linéaire de manière indépendante entre les voxels. De plus, le coût de calcul est plus important pour la tâche visuelle qui obtient une région d'intérêt activée plus étendue que celle de la motrice (voir Tableau 7.9).

La Figure 7.29 montre les débits moyens construits à partir des paramètres moyens des deux groupes de sujets estimés sur les deux échantillons. Les différences entre les débits moyens des patients CADASIL et des sujets Contrôles présentées dans la Figure 7.25 sont retrouvées.

TABLE 7.9 – Caractéristiques moyennes obtenues lors de l'identification du modèle paramétrique

	Tâche	Visuelle		Motrice		Visuelle	Motrice
	Blocs	1-6	7-12	1-6	7-12	1-12	1-12
Méthode WLS pour estimer les $\hat{\theta}$ et $\hat{\beta}$	Durée moyenne (sec.)	0.0925	0.0925	0.1021	0.1021	0.0925	0.1021
	Nombre d'itérations	10	10	13	13	10	13
Ajout de la Méthode NLS pour ré-estimer les $\hat{\beta}$	Durée moyenne (sec.)	29.46	25.99	12.07	12.77	36.6	15.5
	Nombre d'itérations	129	120	96	98	150	116

L'amplitude globale de la réponse moyenne en débit est plus faible avec les paramètres moyens estimés sur les 6 derniers blocs de stimulation (traits en pointillés) comparés aux 6 premiers blocs (traits pleins). La décroissance après le pic d'activation ( $t \approx 10$  sec) est plus rapide pour les 6 derniers blocs par rapport au 6 premiers. Ces observations sont la conséquence des valeurs de  $\alpha$  et  $\gamma$  qui sont plus faibles pour les 6 deniers blocs que pour les 6 premiers blocs de stimulation.

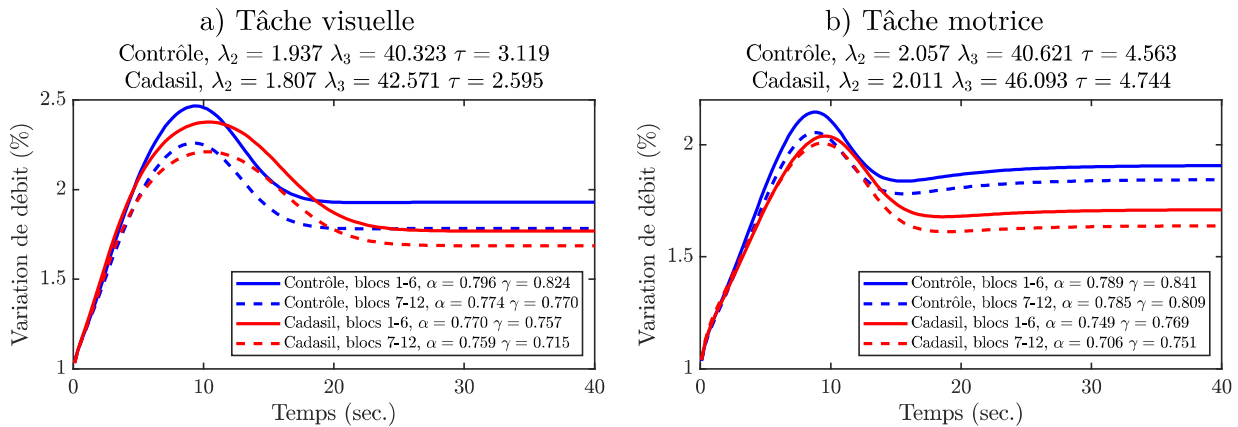


FIGURE 7.29 – Reconstruction des variations de débit relatif à partir des vecteurs de paramètres dynamiques et des paramètres du voxel moyen des deux populations de sujets.

Les Figures 7.30, E.11 et 7.31 présentent de manière complémentaire l'étendue des valeurs des paramètres moyens estimés à partir des deux échantillons. Les fonctions de répartition empiriques, présentées par la Figure 7.30, confirment les tendances observées à l'échelle du groupe dans la Figure 7.28. Les fonctions de répartition empiriques des voxels moyens montrent que globalement les valeurs des paramètres moyens  $\hat{\alpha}_{\text{MOY}}$ ,  $\hat{\gamma}_{\text{MOY}}$ , et  $\hat{\beta}_{2,\text{MOY}}$  estimées à partir des 6 derniers blocs (traits en pointillés) sont inférieures à celles des 6 premiers blocs de stimulation (traits pleins). Une nouvelle fois, c'est l'écart entre les fonctions de répartition du paramètre  $\hat{\beta}_{2,\text{MOY}}$  qui est le plus important entre les deux groupes de sujets, mais aussi entre les deux échantillons. Au contraire, les fonctions de répartition des paramètres  $\hat{\beta}_{1,\text{MOY}}$  sont très proches. Pour la tâche visuelle, l'écart entre les fonctions de répartitions des paramètres  $\hat{\alpha}_{\text{MOY}}$  est plus important pour  $\hat{\alpha}_{\text{MOY}} < 0,8$ . Les valeurs de  $\hat{\alpha}_{\text{MOY}}$  sont beaucoup plus faibles pour les sujets CADASIL surtout lorsqu'ils sont estimés à partir des 6 derniers blocs. Les paramètres  $\hat{\gamma}_{\text{MOY}}$  des derniers blocs sont aussi plus faibles que ceux des premiers blocs.

Le Tableau 7.10 présente les moyennes et les écarts-types des voxels moyens ainsi que les résultats des tests statistiques de Wilcoxon et de Student réalisés à partir des signaux moyens

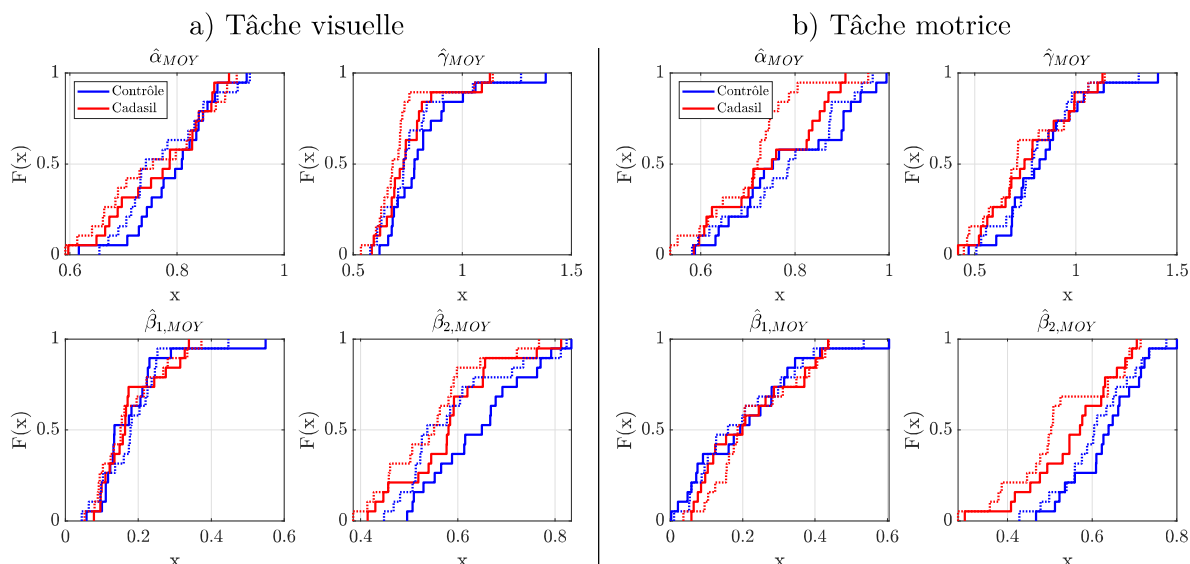


FIGURE 7.30 – Fonctions de répartition des paramètres du voxel moyen par sujets, en rouge les paramètres des patients CADASIL, en bleu les paramètres des Contrôles, en traits pleins les paramètres des 6 premiers blocs, en pointillés les paramètres des 6 derniers blocs de stimulation.

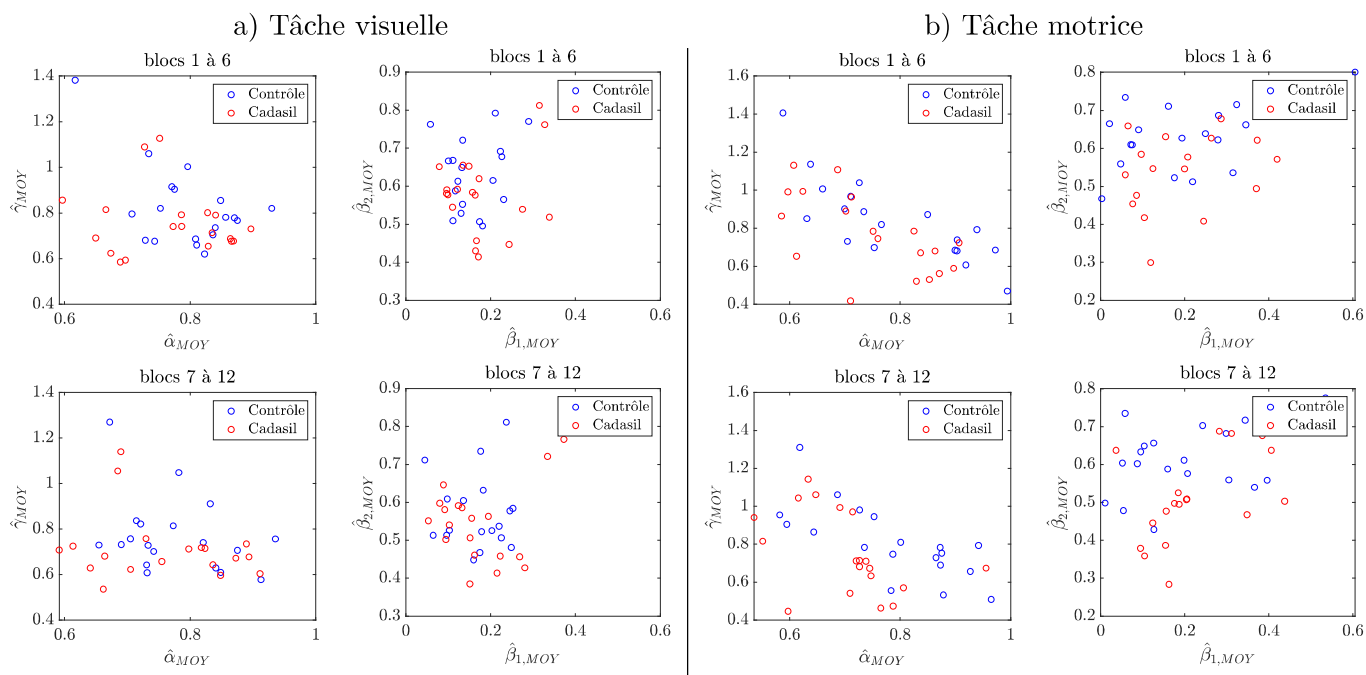


FIGURE 7.31 – Nuages de points des paramètres voxeliques moyennés par sujet pour les deux échantillons des deux populations de sujets

par sujets obtenus pour les deux échantillons de signal des deux groupes de sujets. En général, les valeurs moyennes des paramètres  $\hat{\alpha}_{MOY}$ ,  $\hat{\gamma}_{MOY}$  et  $\hat{\beta}_{2,MOY}$  sont plus faibles pour les sujets CADASIL comparés aux sujets Contrôles. Et pour chaque groupe, elles sont aussi plus faibles pour le deuxième échantillon (6 derniers blocs) de stimulation par rapport au premier échantillon (6 premiers blocs). Pour la tâche motrice, les tests statistiques confirment que les paramètres  $\hat{\beta}_{2,MOY}$  sont significativement plus faibles pour les sujets CADASIL par rapport à ceux des sujets

Contrôles et ce pour les deux parties du signal (blocs 1 à 6 :  $p_{\text{Student}} = 0.0158$ ,  $p_{\text{Wilcoxon}} = 0.0265$ , blocs 7 à 12 :  $p_{\text{Student}} = 0.0141$ ,  $p_{\text{Wilcoxon}} = 0.0246$ ). Ces résultats rejoignent les observations faites lors de l'étude antérieure qui ont mis en évidence un phénomène de fatigue pour des tâches motrices répétées. De plus, pour la tâche motrice la diminution  $\hat{\alpha}_{\text{MOY}}$  est trouvée significative pour les derniers blocs de stimulation (blocs 7 à 12 :  $p_{\text{Student}} = 0.0322$ ,  $p_{\text{Wilcoxon}} = 0.0382$ ). Cependant, ces différences ne sont pas significatives pour la tâche visuelle ( $p > 0.05$ ). En revanche, au sein du même groupe de sujets, aucune de différence significative n'a été trouvée entre les deux échantillons du signal pour chaque tâche sensorielle.

TABLE 7.10 – Valeurs moyennes des paramètres moyens de tous les sujets des deux populations et tests d'hypothèse entre échantillons appariés

Tâche		Visuelle				Motrice			
Paramètre		$\hat{\alpha}_{\text{MOY}}$	$\hat{\gamma}_{\text{MOY}}$	$\hat{\beta}_{1,\text{MOY}}$	$\hat{\beta}_{2,\text{MOY}}$	$\hat{\alpha}_{\text{MOY}}$	$\hat{\gamma}_{\text{MOY}}$	$\hat{\beta}_{1,\text{MOY}}$	$\hat{\beta}_{2,\text{MOY}}$
CADASIL blocs 1-6	Moyenne	0.7696	0.7573	0.1780	0.5794	0.7489	0.7688	0.2149	0.5539
	Ecart-type	0.0880	0.1443	0.0821	0.1040	0.1102	0.2052	0.1321	0.1084
Contrôle blocs 1-6	Moyenne	0.7959	0.8236	0.1811	0.6426	0.7889	0.8410	0.2065	0.6344
	Ecart-type	0.0726	0.1787	0.1063	0.1027	0.1273	0.2120	0.1554	0.0865
Test de Student	H0 rejetée	0	0	0	0	0	0	0	1
	p	3.21E-01	2.16E-01	9.20E-01	6.76E-02	3.07E-01	2.93E-01	8.59E-01	<b>1.58E-02</b>
Test de Wilcoxon	H0 rejetée	0	0	0	0	0	0	0	1
	p	3.97E-01	1.99E-01	9.77E-01	8.50E-02	2.55E-01	2.67E-01	5.99E-01	<b>2.65E-02</b>
CADASIL blocs 7-12	Moyenne	0.7592	0.7150	0.1723	0.5427	0.7059	0.7505	0.2307	0.5198
	Ecart-type	0.1028	0.1464	0.0897	0.1004	0.0971	0.2170	0.1219	0.1238
Contrôle blocs 7-12	Moyenne	0.7744	0.7695	0.1838	0.5857	0.7847	0.8085	0.1980	0.6106
	Ecart-type	0.0818	0.1661	0.0902	0.1112	0.1196	0.1944	0.1426	0.0904
Test de Student	H0 rejetée	0	0	0	0	1	0	0	1
	p	6.17E-01	2.90E-01	6.97E-01	2.18E-01	<b>3.22E-02</b>	3.91E-01	4.51E-01	<b>1.41E-02</b>
Test de Wilcoxon	H0 rejetée	0	0	0	0	1	0	0	1
	p	5.40E-01	1.22E-01	4.84E-01	2.93E-01	<b>3.82E-02</b>	3.35E-01	3.21E-01	<b>2.46E-02</b>
CADASIL blocs 1-6	Moyenne	0.7696	0.7573	0.1780	0.5794	0.7489	0.7688	0.2149	0.5539
	Ecart-type	0.0880	0.1443	0.0821	0.1040	0.1102	0.2052	0.1321	0.1084
CADASIL blocs 7-12	Moyenne	0.7592	0.7150	0.1723	0.5427	0.7059	0.7505	0.2307	0.5198
	Ecart-type	0.1028	0.1464	0.0897	0.1004	0.0971	0.2170	0.1219	0.1238
Test de Student	H0 rejetée	0	0	0	0	0	0	0	0
	p	7.41E-01	3.75E-01	8.41E-01	2.76E-01	2.10E-01	7.92E-01	7.03E-01	3.73E-01
Test de Wilcoxon	H0 rejetée	0	0	0	0	0	0	0	0
	p	7.93E-01	1.70E-01	6.20E-01	2.55E-01	2.93E-01	7.93E-01	5.59E-01	3.81E-01
Contrôle blocs 1-6	Moyenne	0.7959	0.8236	0.1811	0.6426	0.7889	0.8410	0.2065	0.6344
	Ecart-type	0.0726	0.1787	0.1063	0.1027	0.1273	0.2120	0.1554	0.0865
Contrôle blocs 7-12	Moyenne	0.7744	0.7695	0.1838	0.5857	0.7847	0.8085	0.1980	0.6106
	Ecart-type	0.0818	0.1661	0.0902	0.1112	0.1196	0.1944	0.1426	0.0904
Test de Student	H0 rejetée	0	0	0	0	0	0	0	0
	p	3.98E-01	3.40E-01	9.33E-01	1.11E-01	9.16E-01	6.26E-01	8.60E-01	4.11E-01
Test de Wilcoxon	H0 rejetée	0	0	0	0	0	0	0	0
	p	2.67E-01	2.31E-01	6.40E-01	7.98E-02	9.53E-01	7.48E-01	9.53E-01	3.97E-01

Quant à lui, le Tableau 7.11 présente les moyennes et les écarts-types ainsi que les résultats

des tests statistiques de Wilcoxon et de Student réalisés à partir de tous les voxels de tous les sujets pour les deux échantillons de signal pour les deux groupes. À nouveau, les valeurs moyennes des paramètres  $\hat{\alpha}$ ,  $\hat{\gamma}$ , et  $\hat{\beta}_2$  sont toujours plus faibles pour les sujets CADASIL comparés aux sujets Contrôles. Et au sein de chaque groupe, elles sont aussi plus faibles pour le deuxième échantillon de stimulation par rapport au premier échantillon. Les tests statistiques donnent des résultats plus significatifs à partir de tous les voxels de tous les sujets plutôt qu'avec leurs voxels moyens. Ils établissent que les  $\hat{\gamma}$  et  $\hat{\beta}_2$  sont, dans l'ensemble, toujours significativement plus faibles pour les seconds échantillons comparés aux premiers et pour les sujets CADASIL comparés aux sujets Contrôles ( $p < 0.05$ ).

De plus, le Tableau 7.11 indique que pour la comparaison entre les 6 premiers blocs des deux groupes de la tâche visuelle, tous les paramètres moyens diminuent de manière significative pour les sujets CADASIL. Pour la tâche motrice, les paramètres  $\hat{\beta}_{1,v}$  n'ont pas diminué de manière significative entre les deux groupes. Pour la comparaison entre les 6 derniers blocs des deux groupes de la tâche motrice, tous les paramètres voxéliques diminuent de manière significative pour les sujets CADASIL. Alors que pour la tâche visuelle la significativité statistique n'a pas été trouvée pour  $\hat{\alpha}_v$ .

Au sein du groupe de sujets CADASIL, les valeurs des paramètres  $\hat{\alpha}_v$  et  $\hat{\beta}_{2,v}$  baissent significativement pour les derniers blocs, avec en plus une baisse notable des  $\hat{\gamma}_v$  pour la comparaison sur la tâche visuelle. Dans le groupe des sujets Contrôles, le test de Wilcoxon révèle une réduction significative des valeurs de tous les paramètres voxéliques  $\hat{\alpha}_v$ ,  $\hat{\gamma}_v$ ,  $\hat{\beta}_{1,v}$  et  $\hat{\beta}_{2,v}$  pour les 6 derniers blocs avec la tâche visuelle. Pour la tâche motrice, la diminution est significative uniquement les paramètres  $\gamma_v$  et  $\beta_{2,v}$ .

Finalement pour les deux groupes de sujets et pour les deux types de tâches, la répétition des blocs de stimulation entraîne une diminution de l'amplitude du signal moyen estimé à partir des 6 derniers blocs par rapport à celui estimé sur les 6 premiers blocs de stimulation. Ces différentes diminutions montrent qu'au cours du protocole expérimental qui est assez long ( $\sim 30$  minutes, c.f. sections 7.2.2 et 7.2.3), le débit relatif mesuré pendant la répétition de stimulations longues de 40 secondes diminue. Ces diminutions peuvent être interprétées comme une fatigue du sujet ressentie au cours des répétitions des tâches sensorielles.

Ces diminutions se caractérisent par des valeurs de paramètres  $\alpha$ ,  $\gamma$  et  $\beta_2$  toujours plus faibles pour les 6 derniers blocs et surtout pour les patients CADASIL. Cet écart est retrouvé au sein du groupe de sujets et une fois encore entre les groupes CADASIL et Contrôles. Ces différences ont été mises en évidence à l'aide de tests statistiques. Ils montrent une baisse significative presque systématique des valeurs des paramètres  $\beta_2$  dans les différentes conditions qui ont été testées. La baisse de ce paramètre caractérise une diminution de la contribution de la composante lente  $v_2$  dans le signal de débit voxélique. La variation de la valeur de ce paramètre pourrait apparaître comme un potentiel biomarqueur du dysfonctionnement du couplage neurovasculaire accentué par la fatigue du sujet.

TABLE 7.11 – Valeurs moyennes des paramètres voxéliques de tous les sujets des deux populations et tests d'hypothèse entre échantillons appariés

Tâche		Visuelle				Motrice			
Paramètre		$\hat{\alpha}$	$\hat{\gamma}$	$\hat{\beta}_1$	$\hat{\beta}_2$	$\hat{\alpha}$	$\hat{\gamma}$	$\hat{\beta}_1$	$\hat{\beta}_2$
CADASIL blocs 1-6	Moyenne	0.7734	0.7435	0.1712	0.5722	0.7406	0.7901	0.2274	0.5627
	Ecart-type	0.1743	0.2838	0.1438	0.2272	0.1614	0.3639	0.1949	0.2315
Contrôle blocs 1-6	Moyenne	0.7956	0.8099	0.1764	0.6335	0.7827	0.8665	0.2188	0.6477
	Ecart-type	0.1274	0.2658	0.1400	0.1891	0.1490	0.3189	0.1964	0.1835
Test de Student	H0 rejetée	<b>1</b>	<b>1</b>	0	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	0	<b>1</b>
	p	<b>3.48E-04</b>	<b>3.05E-09</b>	3.65E-01	<b>7.21E-13</b>	<b>1.49E-05</b>	<b>3.41E-04</b>	4.78E-01	<b>8.01E-11</b>
Test de Wilcoxon	H0 rejetée	0	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	0	<b>1</b>
	p	3.17E-01	<b>2.65E-07</b>	<b>3.96E-02</b>	<b>4.03E-09</b>	<b>1.63E-04</b>	<b>1.59E-04</b>	3.16E-01	<b>1.88E-09</b>
CADASIL blocs 7-12	Moyenne	0.7573	0.7014	0.1684	0.5330	0.6992	0.7699	0.2416	0.5284
	Ecart-type	0.1904	0.2853	0.1426	0.2330	0.1631	0.3753	0.1823	0.2508
Contrôle blocs 7-12	Moyenne	0.7638	0.7528	0.1858	0.5670	0.7798	0.8264	0.2081	0.6183
	Ecart-type	0.1429	0.2681	0.1359	0.1986	0.1555	0.3342	0.1942	0.2050
Test de Student	H0 rejetée	0	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>1</b>
	p	3.42E-01	<b>5.06E-06</b>	<b>2.16E-03</b>	<b>1.11E-04</b>	<b>1.15E-15</b>	<b>1.06E-02</b>	<b>4.48E-03</b>	<b>3.51E-10</b>
Test de Wilcoxon	H0 rejetée	0	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>1</b>
	p	2.37E-01	<b>1.78E-05</b>	<b>8.72E-06</b>	<b>3.17E-03</b>	<b>1.49E-13</b>	<b>5.50E-03</b>	<b>1.61E-04</b>	<b>4.75E-09</b>
CADASIL blocs 1-6	Moyenne	0.7734	0.7435	0.1712	0.5722	0.7406	0.7901	0.2274	0.5627
	Ecart-type	0.1743	0.2838	0.1438	0.2272	0.1614	0.3639	0.1949	0.2315
CADASIL blocs 7-12	Moyenne	0.7573	0.7014	0.1684	0.5330	0.6992	0.7699	0.2416	0.5284
	Ecart-type	0.1904	0.2853	0.1426	0.2330	0.1631	0.3753	0.1823	0.2508
Test de Student	H0 rejetée	<b>1</b>	<b>1</b>	0	<b>1</b>	<b>1</b>	0	0	<b>1</b>
	p	<b>2.99E-02</b>	<b>2.79E-04</b>	6.27E-01	<b>2.80E-05</b>	<b>6.51E-05</b>	3.91E-01	2.40E-01	<b>2.57E-02</b>
Test de Wilcoxon	H0 rejetée	<b>1</b>	<b>1</b>	0	<b>1</b>	<b>1</b>	0	0	<b>1</b>
	p	<b>4.98E-02</b>	<b>7.39E-05</b>	6.27E-01	<b>1.61E-05</b>	<b>5.35E-05</b>	2.96E-01	6.79E-02	<b>2.82E-02</b>
Contrôle blocs 1-6	Moyenne	0.7956	0.8099	0.1764	0.6335	0.7827	0.8665	0.2188	0.6477
	Ecart-type	0.1274	0.2658	0.1400	0.1891	0.1490	0.3189	0.1964	0.1835
Contrôle blocs 7-12	Moyenne	0.7638	0.7528	0.1858	0.5670	0.7798	0.8264	0.2081	0.6183
	Ecart-type	0.1429	0.2681	0.1359	0.1986	0.1555	0.3342	0.1942	0.2050
Test de Student	H0 rejetée	<b>1</b>	<b>1</b>	0	<b>1</b>	0	<b>1</b>	0	<b>1</b>
	p	<b>7.80E-09</b>	<b>1.44E-07</b>	9.58E-02	<b>5.01E-17</b>	7.61E-01	<b>4.40E-02</b>	3.70E-01	<b>1.31E-02</b>
Test de Wilcoxon	H0 rejetée	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	0	<b>1</b>	0	<b>1</b>
	p	<b>2.24E-10</b>	<b>5.07E-08</b>	<b>7.36E-03</b>	<b>3.29E-17</b>	8.85E-01	<b>2.57E-02</b>	2.70E-01	<b>3.39E-02</b>

## 7.6 Analyse spatiale à l'échelle du sujet

Le modèle Fast-Slow dépend de paramètres multidimensionnels. Sa dimension temporelle est déterminée par le vecteur de paramètres dynamiques  $\theta$  et sa dimension spatiale est caractérisée par les paramètres  $\beta_{1,v}$  et  $\beta_{2,v}$  (essentiels pour construire les paramètres physiologiques  $\alpha_v$  et  $\gamma_v$ ). Le modèle Fast-Slow s'est révélé comme étant un outil intéressant pour analyser et comparer les données d'IRMf ASL à l'échelle du groupe (sujets CADASIL vs. sujets Contrôles). Toutefois, il peut aussi être utilisé pour l'observation de la structure du cerveau à l'échelle du sujet. Les cartes des distributions spatiales des paramètres voxéliques  $\alpha_v$ ,  $\gamma_v$ ,  $\beta_{1,v}$  et  $\beta_{2,v}$  peuvent être construites

et superposées à des images anatomiques de haute résolution. Elles permettent d'observer la répartition spatiale des composantes cachées de volume rapide et lente au sein d'une région d'intérêt activée pendant les stimulations sensorielles (motrice et visuelle). Cet outil, même en dehors du cadre de la maladie CADASIL, permet d'apporter de l'information sur la structure et les fonctions neuronales et vasculaires d'un voxel d'IRMf.

Tout d'abord, la section 7.6.1 va présenter pour quelques sujets de l'étude CADACOUPL quelques exemples de cartographies des distributions spatiales de paramètres voxéliques  $\alpha_v$ ,  $\gamma_v$ . Puis la section 7.6.2 Cette section a pour objectif de montrer comment l'effet de la fatigue peut être observé sur les cartes des distributions spatiales des paramètres voxéliques estimés à partir des 6 premiers et des 6 derniers blocs de stimulation.

### 7.6.1 Cartographie des paramètres voxéliques : distribution spatiale des sources

Dans cette partie, nous allons présenter des cartes de distribution spatiale des paramètres  $\alpha_v$  et  $\gamma_v$  qui peuvent aider à donner une interprétation de l'activité cérébrale en réponse à une stimulation sensorielle. Rappelons que le paramètre  $\alpha_v = \beta_{2,v}/(\beta_{1,v} + \beta_{2,v})$  permet de caractériser la contribution de la composante de volume lente  $v_2$  par rapport à celle des deux composantes (rapide  $v_1$  et lente  $v_2$ ) au sein du signal de débit mesurée dans un voxel d'IRMf ASL. Autrement dit, il exprime le rapport entre la résistance des vaisseaux du compartiment des capillaires et celles des vaisseaux actifs pendant l'hyperémie fonctionnelle (artérioles et capillaires) (c.f. section 5.3.4). Quant au paramètre  $\gamma_v = \beta_{1,v} + \beta_{2,v}$ , il détermine l'amplitude du signal de débit du voxel  $v$ . Il se traduit par le rapport entre la résistance des vaisseaux actifs (artérioles et capillaires) pendant l'hyperémie fonctionnelle et tous les vaisseaux du voxel (artérioles, capillaires et les autres vaisseaux inactifs) (voir Figure 5.11). Les Figures 7.6, 7.7, 7.8, 7.9, 7.32, 7.33 et 7.34 présentent un échantillon exhaustif des cartes des distributions spatiales des paramètres voxéliques  $\alpha_v$  (première ligne) et  $\gamma_v$  (deuxième ligne) construites à partir des données de l'étude CADACOUPL.

#### 7.6.1.1 Cartes des distributions spatiales des paramètres $\alpha_v$

Les voxels avec des valeurs de paramètres  $\alpha_v$  élevées ont été représentés en orange foncé-rouge ( $\alpha_v \sim 0.9 - 1$ ). De manière générale, ils sont les plus nombreux au sein de la région d'intérêt. Ils forment une zone assez homogène et plus large que l'ensemble des voxels aux paramètres  $\alpha_v$  plus faibles (en vert). Ce comportement est observable sur les cartes des sujets H01, H02 et H11 (voir Figures 7.6, 7.7, et 7.9), mais aussi pour les sujets H13, H14 et H26 (voir Figures 7.32, 7.33 et 7.34). Pour les sujets H09 et H26 (voir Figures 7.8 et 7.34), le même phénomène est observé avec des valeurs maximales de paramètre  $\alpha_v$  qui sont légèrement plus faibles ( $\alpha_v \sim 0.8$ ).

La robustesse de notre méthode d'estimation WLS+NLS sur les données réelles (c.f. section 7.4) et la répartition spatiale de ces valeurs voxéliques peuvent montrer que ce n'est pas que du

bruit qui est représenté sur ces cartes spatiales. Ces cartes pourraient avoir une interprétation physiologique. Les voxels aux fortes valeurs de  $\alpha_v$  caractérisent une forte contribution de la composante lente  $v_2$  dans le signal de débit du voxel. D'après la construction du modèle Fast-Slow (c.f. section ), un paramètre  $\alpha_v \sim 1$  témoigne d'une forte résistance du compartiment des capillaires composé des capillaires juxta-synaptiques. Ces voxels avec de fortes valeurs de  $\alpha_v$  pourraient permettre de localiser l'étendue de la commande de vasodilatation, par diffusion lente de faible portée, située au plus près du foyer de l'activation neuronale. Ils pourraient être interprétés comme des voxels localisés à proximité des épices de l'activité neuronale. Ainsi, une forte valeur de  $\alpha_v$  permettrait une localisation indirecte de l'activité neuronale locale. Au contraire, les voxels aux valeurs de  $\alpha_v$  plus faibles caractérisent une réponse rapide  $v_1$  forte dans le signal de débit du voxel. Ils pourraient être utilisés pour localiser l'étendue de la commande de vasodilatation rapide. Cette dernière se propage très rapidement et beaucoup plus loin en remontant l'arbre vasculaire pour dilater des vaisseaux plus éloignés de l'épicentre d'activation.

### 7.6.1.2 Cartes des distributions spatiales des paramètres $\gamma_v$ .

Ces cartes montrent la distribution des intensités du signal en débit au sein de la région d'intérêt. La répartition des valeurs de  $\gamma_v$  est moins homogène que celle des  $\alpha_v$ . Les voxels aux valeurs de  $\gamma_v$  très élevées sont moins nombreux que ceux avec des valeurs plus faibles ( $\gamma_v \sim 0.5$ ). Par exemple, pour les cartes des sujets H01, H09, H13, H14 obtenus à partir des données mesurées pendant la tâche visuelle (voir Figures 7.6, 7.8, 7.32 et 7.33), et pour celles du sujet H26 (voir Figure 7.34), les voxels aux valeurs élevées de  $\gamma_v$  diffèrent de ceux aux  $\alpha_v$  les plus élevés. Alors que pour le sujet H02 (voir Figure 7.7), les zones contenant des valeurs élevées de  $\gamma_v$  coïncident avec celles des  $\alpha_v$  élevés en étant toutefois légèrement plus étroites.

Les cartes des  $\gamma_v$  pourraient permettre la localisation des vaisseaux dont le débit local a fortement augmenté par une vasodilatation plus ou moins active. La différence entre la position des fortes valeurs de  $\gamma_v$  et celles des  $\alpha_v$  pourrait indiquer la localisation des artérioles et artères qui se sont dilatées en amont après rétropropagation rapide du signal le long de l'arbre vasculaire. Leur variation de diamètre entraînerait ainsi une plus grande variation de débit que celle des capillaires juxta-synaptiques. Elle pourrait caractériser des voxels qui seraient assez éloignés des épices de l'activation neuronale. Tandis que des régions superposées mais avec des étendues différentes pourraient délimiter uniquement la vasodilatation des artérioles et des capillaires juxta-synaptiques proches de l'épicentre d'activation.

Finalement, à partir de ces cartographies de données fonctionnelles, nous constatons que la distribution spatiale des deux sources rapide et lente diffère au sein d'une même région d'intérêt avec une certaine cohérence spatiale. La distribution spatiale des paramètres  $\alpha_v$  et  $\gamma_v$  peut donner une information sur la structure cérébrale et sur la fonction des différents vaisseaux dans le couplage neurovasculaire. Néanmoins, ces cartographies sont construites à partir de données de débit relatif du sang artériel en réponse à une stimulation neuronale. Elles reflètent principalement l'activité vasculaire. Elles ne permettent qu'une mesure indirecte de l'activité neuronale. Ce caractère indirect peut constituer un frein pour la précision spatiale de

l'interprétation.

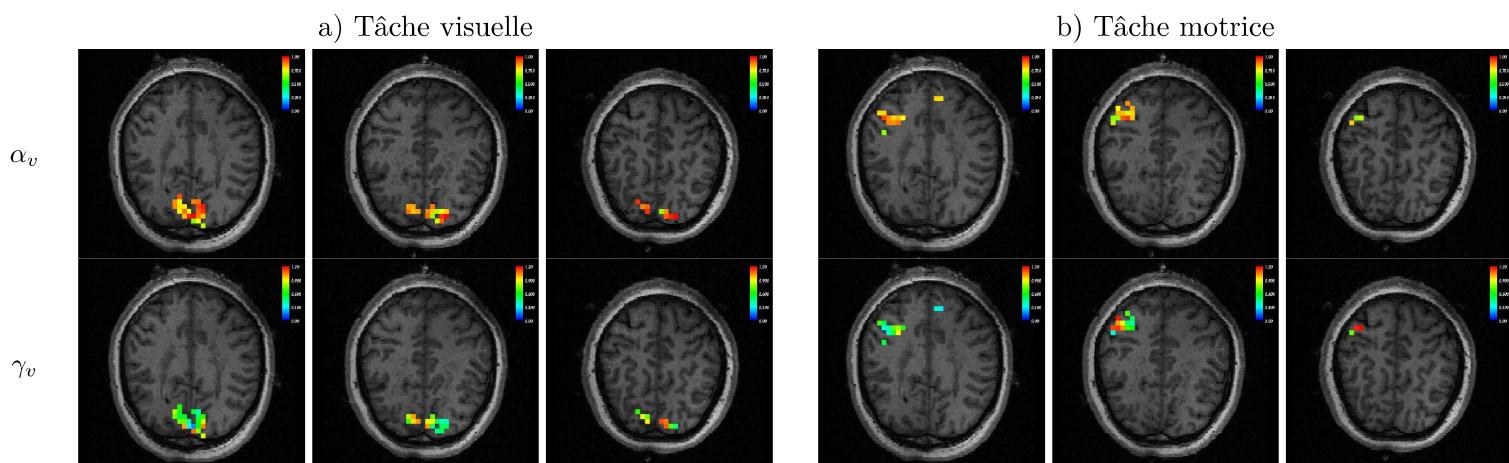


FIGURE 7.32 – Carte des distributions spatiales des paramètres  $\alpha_v$  et  $\gamma_v$  du sujet H13, CADASIL

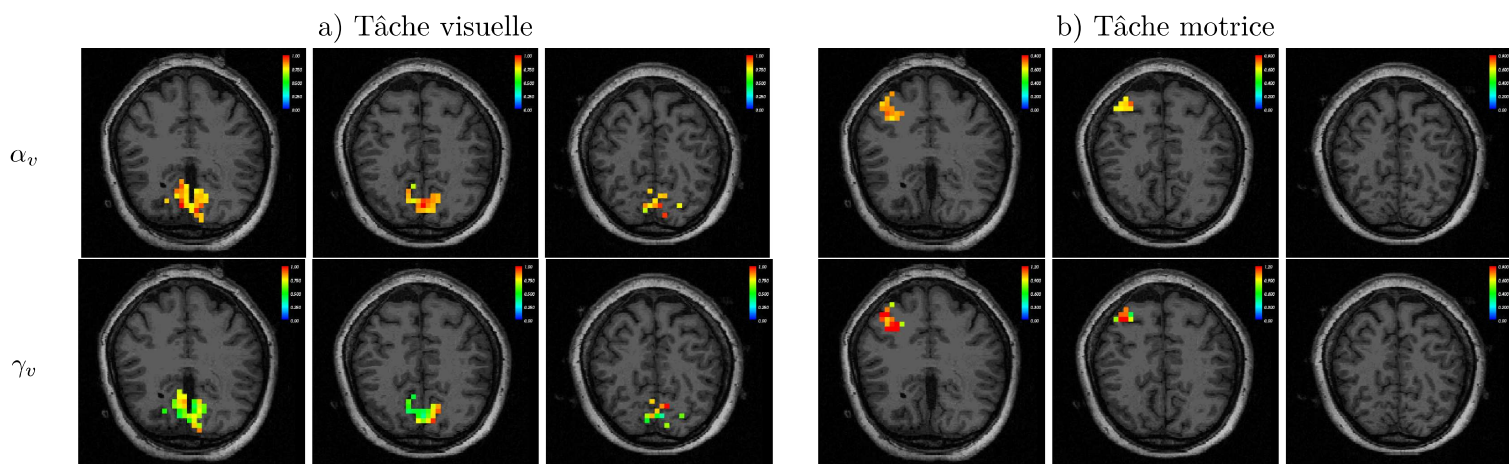


FIGURE 7.33 – Carte des distributions spatiales des paramètres  $\alpha_v$  et  $\gamma_v$  du sujet H14, Contrôle

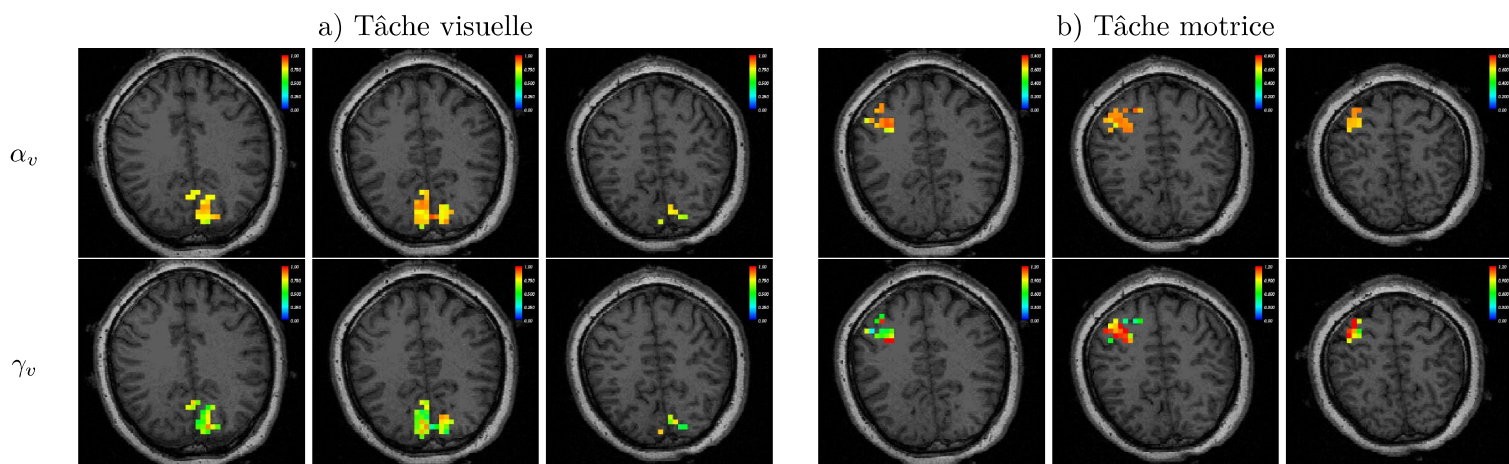


FIGURE 7.34 – Carte des distributions spatiales des paramètres  $\alpha_v$  et  $\gamma_v$  du sujet H26, Contrôle

### 7.6.2 Effet de la fatigue

Le phénomène de fatigue a précédemment été observé au niveau des groupes de sujets CADASIL et Contrôles. Il se manifeste par des valeurs des paramètres  $\alpha$ ,  $\gamma$ ,  $\beta_2$  qui sont plus faibles pour les 6 derniers blocs de stimulation comparés aux 6 premiers de stimulation du protocole expérimental (c.f. section 7.5.3). Nous allons voir que ce phénomène est aussi observable à l'échelle du sujet lui-même à partir des distributions spatiales des paramètres  $\alpha_v$  et  $\gamma_v$  obtenues pour les 6 premiers et les 6 derniers blocs de stimulation. Dans la suite, les résultats associés à l'estimation des paramètres  $\alpha_v$  et  $\gamma_v$  à partir des deux échantillons (6 premiers et 6 derniers blocs de stimulation, voir Tableau 7.8) vont être présentés pour quelques patients CADASIL et sujets Contrôles. Nous choisissons principalement de présenter les résultats associés à la tâche visuelle qui permet d'obtenir une région d'intérêt plus étendue (voir Tableau 6.2).

Les Figures 7.35, 7.37, 7.38, 7.39, 7.40, 7.41 présentent les cartes de distributions spatiales des paramètres  $\alpha_v$  et  $\gamma_v$  estimés à partir des deux échantillons. Quant à elles, les Figures 7.36, E.12, E.13, E.14, E.15, et E.16 présentent les statistiques et les résultats des tests statistiques d'hypothèse de Student et de Wilcoxon obtenus à partir des paramètres voxéliques estimés sur les deux échantillons. Les comportements observés sur les cartes voxéliques varient entre les sujets pendant les répétitions des blocs de stimulations visuelles et motrices. L'effet de la fatigue due à la répétition des tâches sensorielles conduit à trois tendances visuelles qui ont été constatées pour les deux types de stimulation.

La première tendance générale est une diminution du nombre de voxels avec des valeurs des paramètres  $\alpha_v$  et  $\gamma_v$  élevées pour les cartes obtenues à partir des 6 derniers blocs de stimulation comparées à celles des 6 premiers blocs. Visuellement, l'homogénéité de la distribution spatiale des valeurs des paramètres  $\alpha_v$  et  $\gamma_v$  est conservée, mais ces valeurs diminuent. Cette tendance est observée sur les cartes des paramètres  $\alpha_v$  des sujets Contrôles H02 et H26, et CADASIL H09 et H13 (voir respectivement les Figures 7.37a, 7.41a, 7.38a, et 7.39a). Cette diminution est également plus légèrement observable sur les cartes des paramètres  $\gamma_v$  des sujets Contrôles H01, H02, H14 et CADASIL H09 (voir respectivement les Figures 7.35b 7.37b, 7.40b, et 7.38b). Les tests de Student et de Wilcoxon confirment que les valeurs moyennes et médianes des cartes des paramètres  $\alpha_v$  diminuent de manière significative pour ces sujets (voir respectivement les Figures E.12, E.16, E.13, et E.14), il en est de même pour les valeurs moyennes et médianes des cartes des paramètres  $\gamma_v$  des sujets Contrôles H01, H14 et CADASIL H09 (voir respectivement les Figures 7.36, E.15, et E.13). Enfin, l'homogénéité n'est pas perturbée par cet effet de la fatigue. Ceci est confirmé par des valeurs d'écart-types similaires entre les cartes des deux échantillons.

La diminution des valeurs du paramètre  $\alpha_v$  influence l'amplitude du signal de débit mesuré dans le voxel d'IRMf ASL. Cette diminution est supposée induite par une vasodilatation des artérioles et artères en amont plus importante que celle des capillaires juxta-synaptiques. Ceci supposerait que l'influence des vaisseaux distants a été plus forte que celle des vaisseaux près du foyer d'activation. Ainsi avec les répétitions de stimulation, la mesure de débit refléterait une vasodilatation qui se serait étendue et éloignée de l'épicentre de l'activation neuronale. Par ailleurs, l'atténuation des valeurs du paramètre  $\gamma_v$  montre une diminution globale du signal de

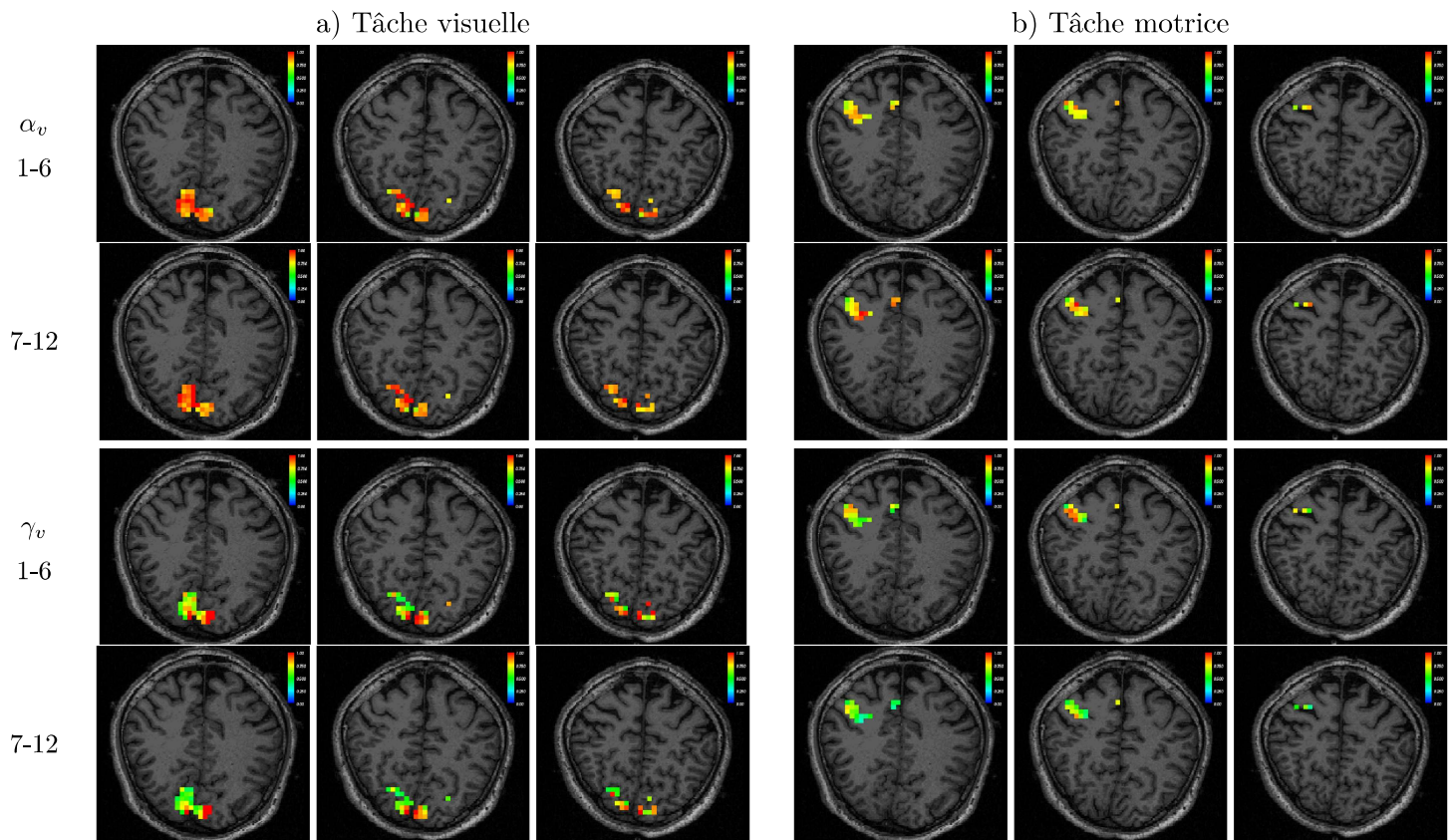
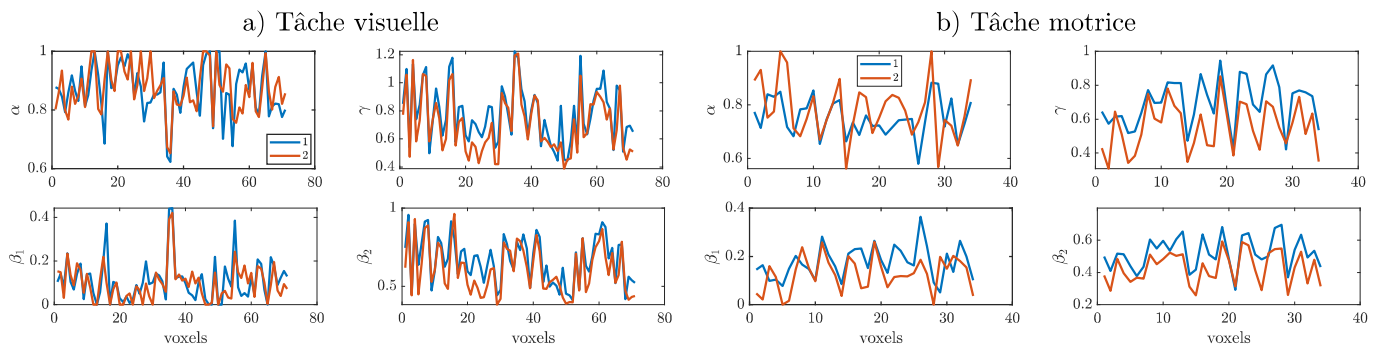


FIGURE 7.35 – Cartographies des  $\alpha_v$  et  $\gamma_v$  du sujet Contrôle H01, coefficients de corrélation entre les coupes des premiers et derniers blocs de stimulations visuelle :  $\rho_\alpha=0.6245$ ,  $\rho_\gamma=0.9149$ ,  $\rho_{\beta_1}=0.7705$ ,  $\rho_{\beta_2}=0.8742$  et motrice :  $\rho_\alpha=0.3137$ ,  $\rho_\gamma=0.8225$ ,  $\rho_{\beta_1}=0.5042$ ,  $\rho_{\beta_2}=0.8596$



Tâche		Visuelle				Motrice			
Paramètre		$\hat{\alpha}$	$\hat{\gamma}$	$\hat{\beta}_1$	$\hat{\beta}_2$	$\hat{\alpha}$	$\hat{\gamma}$	$\hat{\beta}_1$	$\hat{\beta}_2$
Moyenne	Échantillon 1	0.8704	0.7789	0.1109	0.6679	0.7531	0.6983	0.1754	0.5229
	Échantillon 2	0.8751	0.7065	0.0976	0.6089	0.7836	0.5552	0.1265	0.4287
Ecart-type	Échantillon 1	0.0896	0.2047	0.0966	0.1472	0.0705	0.1390	0.0685	0.1012
	Échantillon 2	0.0819	0.2111	0.0823	0.1561	0.1064	0.1425	0.0712	0.1002
Test de Student	H0 rejetée	0	1	0	1	0	1	1	1
	p	0.7452	<b>0.0400</b>	0.3757	<b>0.0220</b>	0.1687	<b>0.0001</b>	<b>0.0053</b>	<b>0.0003</b>
Test de Wilcoxon	H0 rejetée	0	1	0	1	0	1	1	1
	p	0.9106	<b>0.0325</b>	0.4812	<b>0.0192</b>	0.1873	<b>0.0002</b>	<b>0.0105</b>	<b>0.0008</b>

FIGURE 7.36 – Sujet H01, distribution des paramètres voxeliques, et statistiques.

débit contenu dans le voxel.

Une tendance inverse est observée chez certains sujets Contrôles. Le nombre de voxels avec des valeurs de paramètre  $\alpha_v$  élevées a augmenté avec les répétitions de stimulation. La valeur moyenne des cartes a augmenté entre les 6 premiers et 6 derniers blocs de stimulation. De plus, les valeurs élevées de paramètres  $\alpha_v$  se sont déplacées avec les répétitions comme le montre les cartes des sujets H01 (tâche motrice, voir Figure 7.35b) et H14 (tâche visuelle, voir Figure 7.40a). Ce déplacement des valeurs élevées est confirmé par une augmentation de leur écart-type entre les deux échantillons (voir Figures 7.36 et E.15). Cette augmentation des valeurs du paramètres  $\alpha_v$  insinue que la vasodilatation des capillaires juxta-synaptique induit une variation de débit plus forte que celle des artérioles et artères en amont de l'épicentre. Ce qui laisserait supposer que, pour certains sujets Contrôles, la surface des épices d'activation neuronale se serait déplacée et étendue au cours des répétitions.

Enfin pour certains sujets, les cartes des paramètres  $\alpha_v$  et  $\gamma_v$  ne diffèrent pas de manière significative entre les deux échantillons. Les valeurs moyennes et médianes sont similaires entre les 6 premiers et 6 derniers blocs de stimulation. C'est le cas pour la carte des paramètres  $\alpha_v$  du sujet H01 avec la tâche visuelle (voir Figures 7.36a et 7.35a), et celle des  $\gamma_v$  pour les sujets H02 (voir Figures 7.37b, E.12), H13 (voir Figures 7.39b, et E.14) et H26 (voir Figures 7.41b et E.16).

Finalement, la répétition des blocs de stimulation a un effet qui peut être observé sur les cartes des distributions spatiales des paramètres  $\alpha_v$  et  $\gamma_v$ . Globalement, leurs valeurs diminuent avec les répétitions (sauf pour quelques exceptions comme les sujets Contrôles H01 tâche motrice (voir Figure 7.35b) et H14 tâche visuelle (voir Figure 7.40a)). Ces diminutions pourraient être des marqueurs de la fatigue ressentie ou de l'habituatation neuronale du sujet lors du protocole expérimental qui est assez long ( $\sim 30$  minutes, c.f. sections 7.2.2 et 7.2.3). Ces cartes de distributions spatiales pourraient être interprétées par des experts en neuroimagerie afin d'en trouver une interprétation plus précise.

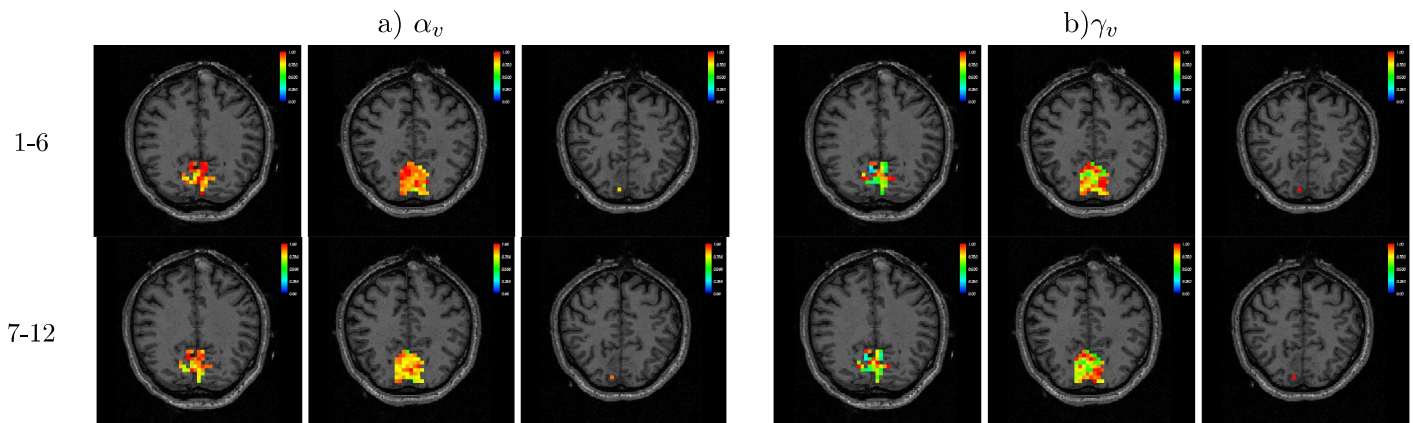


FIGURE 7.37 – Cartographies des  $\alpha_v$  et  $\gamma_v$  du sujet H02, tâche visuelle, coefficients de corrélation entre les coupes des blocs 1 à 6 et 7 à 12 :  $\rho_\alpha=0.382$ ,  $\rho_\gamma=0.906$ ,  $\rho_{\beta_1}=0.4655$ ,  $\rho_{\beta_2}=0.9077$ . Les statistiques associées à ces cartographies sont présentées par la Figure E.12.

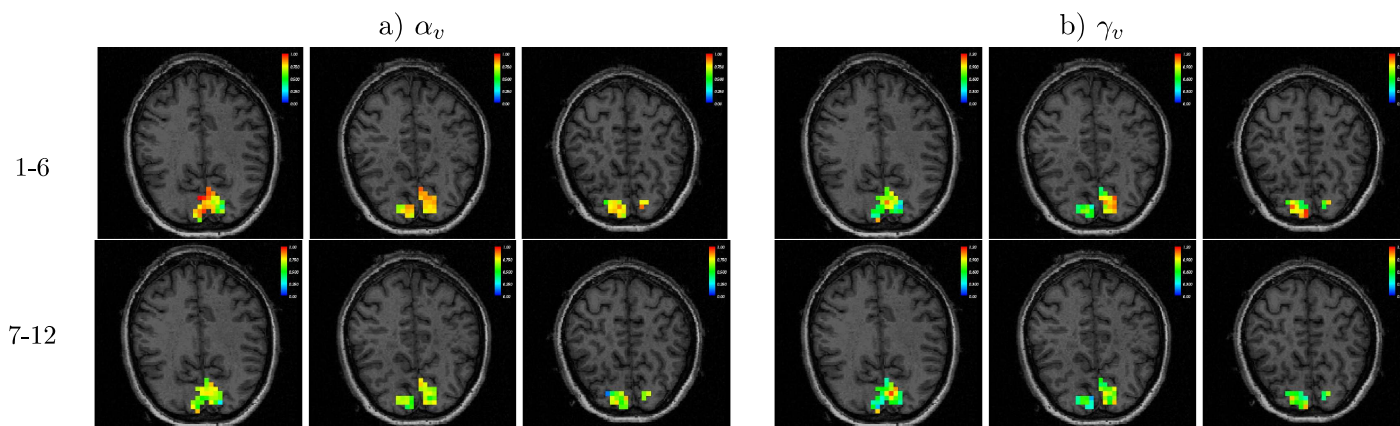


FIGURE 7.38 – Cartographie des  $\alpha_v$  et  $\gamma_v$  du sujet H09, tâche visuelle, coefficients de corrélation entre les coupes des blocs 1 à 6 et 7 à 12 :  $\rho_\alpha=0.1936$ ,  $\rho_\gamma=0.7283$ ,  $\rho_{\beta_1}=0.6316$ ,  $\rho_{\beta_2}=0.5356$ . Les statistiques associées à ces cartographies sont présentées par la Figure E.13.

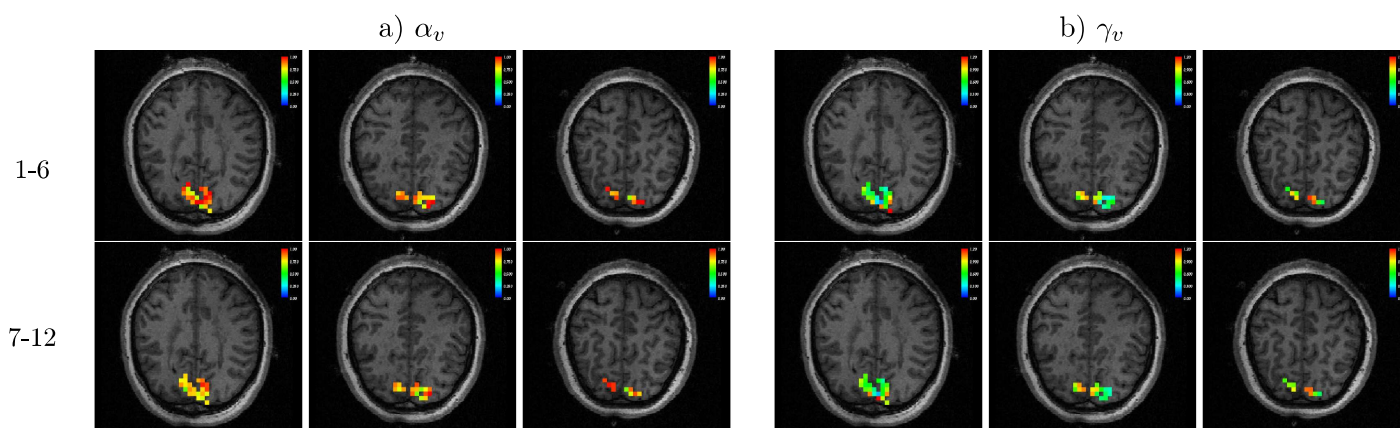


FIGURE 7.39 – Cartographie des  $\alpha_v$  et  $\gamma_v$  du sujet H13, tâche visuelle, coefficients de corrélation entre les coupes des blocs 1 à 6 et 7 à 12 :  $\rho_\alpha=0.3714$ ,  $\rho_\gamma=0.9039$ ,  $\rho_{\beta_1}=0.5861$ ,  $\rho_{\beta_2}=0.8504$ . Les statistiques associées à ces cartographies sont présentées par la Figure E.14.

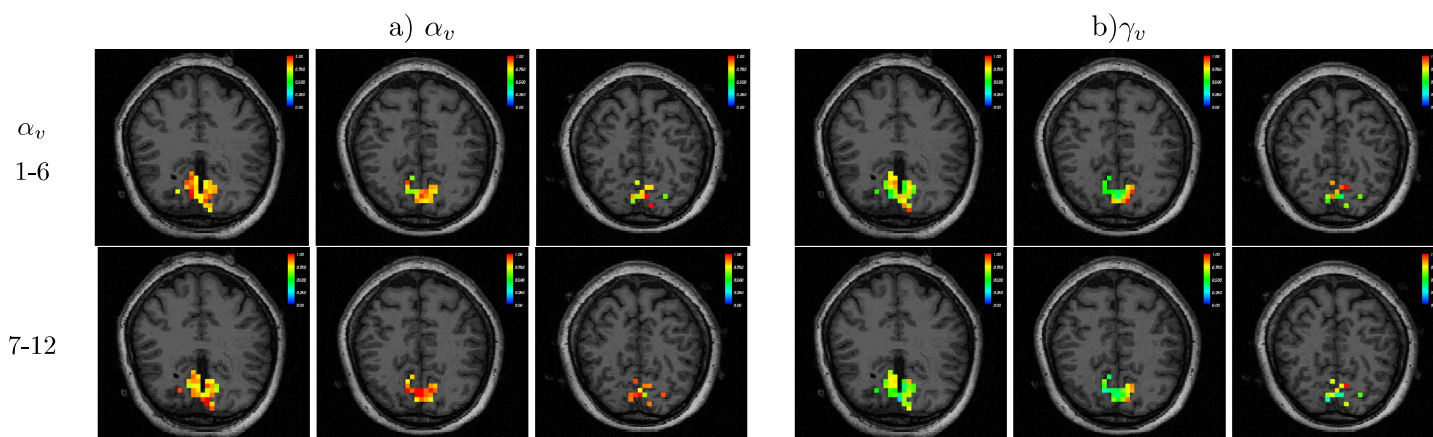


FIGURE 7.40 – Cartographie des  $\alpha_v$  et  $\gamma_v$  du sujet H14, tâche visuelle, coefficients de corrélation entre les coupes des blocs 1 à 6 et 7 à 12 :  $\rho_\alpha = -0.1801$ ,  $\rho_\gamma=0.778$ ,  $\rho_{\beta_1}=0.0203$ ,  $\rho_{\beta_2}=0.7819$ . Les statistiques associées à ces cartographies sont présentées par la Figure E.15.

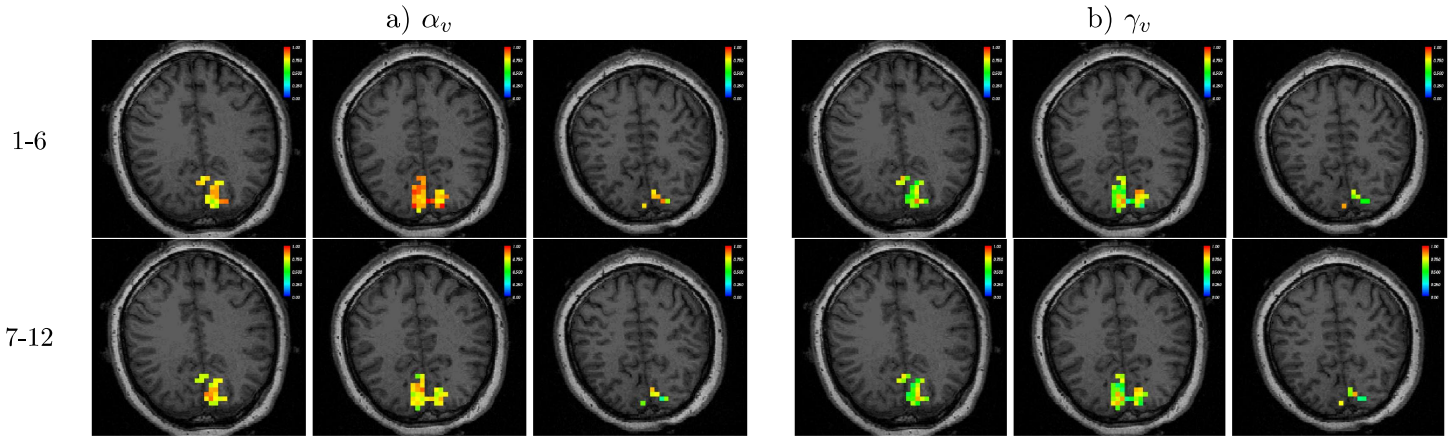


FIGURE 7.41 – Cartographie des  $\alpha_v$  et  $\gamma_v$  du sujet H26, tâche visuelle, coefficients de corrélation entre les coupes des blocs 1 à 6 et 7 à 12 :  $\rho_\alpha=0.1849$ ,  $\rho_\gamma=0.8798$ ,  $\rho_{\beta_1}=0.602$ ,  $\rho_{\beta_2}=0.729$ . Les statistiques associées à ces cartographies sont présentées par la Figure E.16.

## 7.7 Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons testé et validé l'utilisation du modèle Fast-Slow sur des données réelles d'IRMf ASL. Ce modèle et sa stratégie d'estimation WLS+NLS ont été spécifiquement construits dans le but de traiter des données d'IRMf ASL avec de faibles résolutions spatiale ( $4 \times 4 \times 7\text{mm}^3$ ) et temporelle ( $\sim 1\text{s}$ ) contenant le signal de débit de nombreux petits vaisseaux sanguins. Les résultats d'estimation ont été analysés au niveau du groupe de sujets et au niveau du sujet lui-même. Notre modèle suggère que les valeurs de ses paramètres voxeliques  $\alpha_v$ ,  $\gamma_v$ ,  $\beta_{1,v}$  et  $\beta_{2,v}$  pourraient représenter un biomarqueur prometteur du dysfonctionnement microvasculaire précoce de la maladie CADASIL.

Dans un premier temps, nous avons évalué la robustesse d'estimation des paramètres du modèle à partir des données d'IRMf ASL du groupe de sujets Contrôles. Nous constatons qu'à partir de deux échantillons de données de débit relatif d'une même région d'intérêt, indépendants et acquis dans des conditions expérimentales similaires, la reproductibilité des résultats est variable. L'estimation des paramètres est robuste à l'échelle du groupe de sujets, mais elle est plus discutable à l'échelle des voxels du sujet. La répartition spatiale des paramètres  $\beta_{2,v}$  et  $\gamma_v$  est robuste avec des coefficients de corrélation satisfaisants au contraire de celle des paramètres  $\beta_{1,v}$  et  $\alpha_v$  qui est moins robuste à cause du faible rapport signal à bruit des données d'IRMf ASL. Ainsi, dans la suite les cartes des distributions spatiales des paramètres  $\alpha_v$  et  $\beta_{1,v}$  doivent être interprétées avec prudence. Nous pourrions envisager de valider la robustesse d'estimation des paramètres du modèle à partir de données voxeliques moins bruitées comme par exemple des données BOLD.

Dans un deuxième temps, notre modèle a été utilisé à l'échelle du groupe de sujets (c.f. section 7.5). Ce modèle mathématique a montré des changements majeurs dans la dynamique de l'hyperémie fonctionnelle chez les patients CADASIL. Des altérations de l'hyperémie fonctionnelle ont été détectées pour ce groupe de sujets à partir de stimulations visuelles et motrices longues (40 secondes). Elles se manifestent par une diminution de la réponse

hémodynamique dans sa partie tardive (20 secondes après le début de la stimulation) (voir Figure 7.25). Ces résultats valident la tendance de diminution de l'hyperémie fonctionnelle corticale observée dans l'étude antérieure CADACOUPL [Huneau et al., 2018] chez les patients CADASIL. Elle est caractérisée par des valeurs de paramètres moyens  $\beta_{2,MOY}$  qui sont significativement plus faibles et qui induisent des valeurs de paramètres  $\alpha_{MOY}$  et  $\gamma_{MOY}$  plus faibles chez les patients CADASIL. Leur diminution s'accroît avec les répétitions des blocs de stimulation sensorielle (c.f. section 7.5.3). La variation des valeurs du paramètre  $\beta_{2,v}$  pourrait apparaître comme un potentiel biomarqueur du dysfonctionnement du couplage neurovasculaire s'accroissant avec la fatigue pour un patient à un stade précoce de la maladie.

Dans un troisième temps, ce modèle a été exploité pour l'analyse des résultats à l'échelle du sujet (c.f. section 7.6). Il permet la construction de cartographies de la distribution des paramètres voxéliques. Ces cartographies ont montré une certaine homogénéité dans la répartition spatiale des valeurs au sein de la région d'intérêt (c.f. section 7.6.1). Cette cohérence spatiale constatée à partir des cartographies des paramètres  $\alpha_v$  et  $\gamma_v$  est très encourageante pour la suite. La répartition de ces valeurs pourrait avoir un sens physiologique structurel ou fonctionnel.

Dans la suite, nous pourrions envisager plusieurs perspectives en vue d'améliorer et d'étendre les applications de ce modèle Fast-Slow sur des données réelles. Nous pourrions commencer par chercher un biomarqueur discriminant du dysfonctionnement du couplage neurovasculaire à l'échelle du sujet. Pour cela, il faudrait réussir à combiner les résultats de nos travaux préliminaires à l'échelle du groupe avec ceux des distributions spatiales du sujet lui-même. L'objectif serait de trouver une valeur ou un comportement caractéristique de la maladie qui pourrait permettre une classification discriminante des patients CADASIL par rapport aux sujets Contrôles. Ce biomarqueur pourrait servir d'indicateur sur l'avancée de la maladie.

Actuellement, nous nous trouvons au stade préliminaire des interprétations vasculaires et neurologiques possibles grâce au modèle Fast-Slow. Ce modèle se révèle être un nouvel outil pour l'investigation des données fonctionnelles cérébrales dans le contexte de la maladie CADASIL mais aussi à l'échelle du sujet lui-même. La distribution spatiale de ses paramètres voxéliques pourrait apparaître comme un potentiel biomarqueur du dysfonctionnement du couplage neurovasculaire. Nos différents résultats indiquent qu'il est prometteur pour l'observation et l'analyse de la structure du cerveau, ainsi que pour la localisation des fonctions neuronales et vasculaires. De plus, il pourrait être propice pour étudier le phénomène de la fatigue ressentie au cours de tâches sensorielles répétées dans le temps. Cet outil d'investigation pourrait être utilisé par une plus grande communauté scientifique dans le but de mieux comprendre la structure cérébrale.



# Conclusion et perspectives

---

## Sommaire

<b>8.1 Synthèse des travaux de thèse</b> . . . . .	<b>151</b>
<b>8.2 Perspectives</b> . . . . .	<b>153</b>
8.2.1 Améliorations du modèle Fast-Slow . . . . .	153
8.2.2 Améliorations des stratégies d'estimation . . . . .	154
8.2.3 Perspectives de travail sur les données réelles d'IRMf . . . . .	155

---

## 8.1 Synthèse des travaux de thèse

L'objectif de cette thèse est la modélisation du couplage neurovasculaire à l'échelle d'un voxel d'IRMf ASL ( $\sim 4 \times 4 \times 7 \text{mm}^3$ ). Le passage transitoire des neurones d'un état de repos à un état d'activation provoque le phénomène de l'hyperémie fonctionnelle. L'hyperémie fonctionnelle est la réponse du couplage neurovasculaire. Elle se manifeste par l'augmentation du volume et du débit sanguins locaux en réponse à l'activation transitoire des neurones. Le signal de l'activation neuronale provoque deux mécanismes de vasodilatation : une vasodilatation rapide transitoire rétro-propagée qui remonte l'arbre vasculaire des artérioles vers les artères amont et une vasodilatation locale plus lente des petits vaisseaux proches du foyer de l'activation. Le modèle est basé sur ces deux mécanismes pour modéliser l'hyperémie fonctionnelle locale.

Dans un premier temps, nous avons construit le modèle paramétrique Fast-Slow en adoptant une approche descriptive à partir de connaissances biologiques [Chen et al., 2014] (c.f. section 5.2). Le modèle suit la chronologie de la réponse du couplage neurovasculaire à une activation transitoire des neurones. À partir de la durée de la stimulation, le modèle simule le signal de l'activité neuronale. Ce signal neuronal produit les réponses temporelles de volume sanguin cérébral des deux mécanismes de vasodilatation rapide et lent à travers deux systèmes vasculaires concurrents. Puis, ces réponses permettent de modéliser la réponse en débit mesurée dans un voxel d'IRMf ASL.

Dans un second temps, nous avons cherché une méthode d'estimation adaptée pour estimer les paramètres du modèle Fast-Slow à partir d'un ensemble de voxels de données de débit d'IRMf ASL. L'identification du modèle paramétrique est basée sur la minimisation d'un critère des moindres carrés non linéaire pour minimiser l'écart entre des données mesurées d'IRMf et le modèle lui-même. Pour cela, nous avons élaboré plusieurs stratégies d'estimation dans le but de

trouver celle qui serait la meilleure en termes de qualité d'estimation et de coût de calculs (c.f. Chapitre 6). Les stratégies d'estimation destinées au modèle Fast-Slow ont été testées et validées à partir de données simulées. La meilleure méthode d'estimation est la méthode WLS+NLS. En premier lieu, la méthode WLS (c.f. section 6.4) estime conjointement les paramètres dynamiques qui définissent les formes des réponses vasculaires des deux processus de vasodilatations et les paramètres voxéliques qui sont les poids des contributions des réponses vasculaires propres à chaque voxel. La qualité d'estimation de ces poids est renforcée par l'étape supplémentaire apportée par la méthode NLS qui ré-estime ces poids par minimisation du critère non linéaire entre les données des voxels et le modèle lui-même (c.f. section 6.2.2).

Dans un troisième temps, cette stratégie d'estimation a été appliquée sur des données d'IRMf ASL acquises chez l'homme. Nous avons utilisé la base de données d'IRMf ASL de l'étude CADACOUPL [Huneau et al., 2018]. Tout d'abord, nous avons validé les performances d'estimation de la méthode WLS+NLS sur les données d'IRMf ASL des sujets Contrôles. Nous constatons que les résultats d'estimation sont robustes à l'échelle du groupe de sujets, mais ils sont plus discutables à l'échelle des voxels du sujet. Puis, une analyse des résultats d'estimation a été menée à l'échelle du groupe de sujets. L'application du modèle Fast-Slow permet d'observer une différence entre les deux groupes de sujets. L'amplitude de la partie tardive de la réponse en débit des sujets CADASIL diminue significativement par rapport à celle des sujets Contrôles. Le modèle réussit à trouver des valeurs de paramètres voxéliques moyens toujours plus faibles chez les patients que chez les sujets Contrôles. Les diminutions des valeurs des paramètres  $\gamma_v$  et  $\alpha_v$  peuvent être utilisées comme des indicateurs de différences entre les groupes, toutefois ces paramètres ne sont pas encore assez discriminants. De plus, le modèle parvient à montrer que la répétition des tâches motrices accentue la diminution de l'amplitude du débit chez les patients et chez les sujets Contrôles. Ainsi, nous suggérons que la diminution des valeurs des paramètres  $\gamma_v$  et  $\alpha_v$  pourrait être un biomarqueur potentiel du dysfonctionnement du couplage neurovasculaire, mais aussi de l'effet de la fatigue. Enfin, une seconde analyse a été réalisée à l'échelle du sujet. Nous parvenons à construire, par sujet, des cartographies des distributions spatiales des paramètres voxéliques du modèle Fast-Slow. La cohérence spatiale de ces cartographies est encourageante. De plus, nous parvenons à observer de l'effet de la fatigue sur ses cartes. Ces cartes pourraient servir de support pour fournir des interprétations vasculaires et neurologiques intéressantes du couplage neurovasculaire en état normal ou pathologique.

En conclusion, nous proposons un modèle paramétrique capable d'extraire des informations spatiales et temporelles du couplage neurovasculaire à partir des données d'IRMf ASL qui sont très bruitées. Nous sommes au stade préliminaire des interprétations vasculaires et neurologiques possibles avec le modèle Fast-Slow. Ce modèle est un outil innovant qui pourrait permettre de trouver un biomarqueur du dysfonctionnement du couplage neurovasculaire dans un contexte plus large que celui de la maladie CADASIL. Ainsi, il pourrait être utilisé pour permettre une meilleure compréhension du couplage neurovasculaire.

## 8.2 Perspectives

Plusieurs perspectives s'ouvrent suite au travail réalisé autour de la modélisation du couplage neurovasculaire. Nous proposons un ensemble de pistes qui reprennent le plan de la Partie 2 du manuscrit. La section 8.2.1 propose d'enrichir le modèle paramétrique Fast-Slow. La section 8.2.2 présente les perspectives imaginées pour améliorer la méthode d'estimation utilisée pour l'identification du modèle paramétrique. Enfin, la section 8.2.3 introduit des perspectives possibles pour améliorer et développer les applications du modèle Fast-Slow sur des données réelles d'IRMf.

### 8.2.1 Améliorations du modèle Fast-Slow

Tout d'abord, nous envisageons plusieurs perspectives pour améliorer le modèle Fast-Slow. Nous pourrions modifier le protocole d'acquisition actuel pour ajouter une mesure quantitative du volume sanguin cérébral. La technique d'acquisition IRM VASO (Vascular-Space-Occupancy) [Donahue et al., 2010][Lu et al., 2013][Lu et al., 2003] est non-invasive. Elle permet de quantifier le volume sanguin cérébral au cours du temps. Ceci nous permettrait d'établir une relation empirique à partir de nos données expérimentales VASO et ASL de conversion volume-débit, dans le but de faire une meilleure estimation de l'exposant de  $\alpha_{\text{Grubb}}$ . Ce paramètre est jusqu'à présent évalué (grossièrement) comme étant égal à 0,5 à partir de la loi de Hagen-Poiseuille appliquée à un débit laminaire dans un réseau de vaisseaux. En outre, nous pourrions envisager d'estimer des exposants différents pour les compartiments artériolaire et des capillaires.

Nous proposons aussi de modifier la structure actuelle du modèle Fast-Slow en ajoutant de nouvelles impédances pour caractériser de manière plus fine la contribution des résistances vasculaires des différents vaisseaux présents dans un voxel d'IRMf ASL. Nous pourrions ajouter dans le compartiment capillaire une nouvelle impédance  $Z_{c_s}$  pour décrire l'effet de la vasodilatation passive et retardée des capillaires pré-synaptiques ([Rungta et al., 2018], c.f. section 1.2.2).

Par ailleurs, la commande de vasodilatation rapide se propage en remontant l'arbre vasculaire vers un site plus amont (voir Figure 5.2). Le sang artériel est irrigué dans une zone plus étendue que la région neuronale activée. Le débit augmente dans des artères encore plus en amont de la région activée irriguant un réseau d'artéioles et capillaires éloignés ([Chen et al., 2014] [O'Herron et al., 2016], c.f. sections 1.6 et 1.7). Nous pourrions ajouter une quatrième impédance  $Z_d$  pour modéliser cette vasodilatation distante. Dans cette perspective, nous pourrions imaginer une nouvelle construction du modèle Fast-Slow qui serait la combinaison d'un compartiment de vasodilatation précoce et un compartiment de vasodilatation retardée comme le propose la Figure 8.1.

D'autre part, l'identification paramétrique de tous les paramètres du modèle est compliquée surtout pour le paramètre dynamique  $\lambda_1$  de la composante rapide  $v_1$  définie par (5.7) (c.f. section 5.3.3). Ce paramètre joue un rôle sur le retard et l'amplitude de la réponse temporelle

de la composante rapide de volume  $v_1$ . La dérivée partielle du modèle en fonction de  $\lambda_1$  existe si  $\lambda_1 \geq 1$ . Sans contrainte de bornes,  $\hat{\lambda}_1$  tend vers des valeurs nulles, voire négatives, écrasant la croissance de la composante rapide, qui commence alors à  $t = 0$  directement avec sa valeur d'amplitude maximale mesurée au pic d'activation. En fixant à 1 la borne inférieure du paramètre  $\lambda_1$ , on obtient  $\hat{\lambda}_1 = 1$ , c'est-à-dire que la borne est atteinte. Pour cette raison, nous avons décidé de fixer  $\lambda_1$  à 1. Fixer ce paramètre impacte l'allure de la réponse impulsionnelle du modèle. Ainsi le modèle Fast-Slow de volume ne peut pas reproduire une FRH similaire à celles présentes dans la littérature (voir Figure D.8). Nous pourrions envisager d'utiliser une autre expression pour construire le système vasculaire de la composante rapide  $v_1$ .

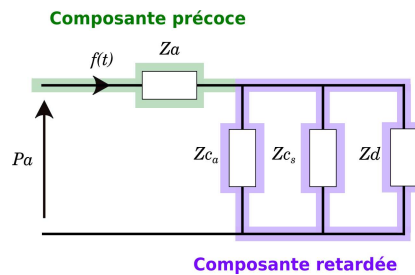


FIGURE 8.1 – Analogie électrique de l'hyperémie fonctionnelle avec une composante précoce (artères piales, pénétrantes, et parenchymales) et une composante retardée (capillaires pré-artériels, juxta-synaptiques et vaisseaux distaux).

### 8.2.2 Améliorations des stratégies d'estimation

Plusieurs perspectives peuvent être identifiées afin d'améliorer l'identification du modèle paramétrique Fast-Slow réalisée avec différentes méthodes présentées dans le Chapitre 6. Tout d'abord, nous avons fait l'hypothèse forte d'estimer un vecteur de paramètres dynamiques  $\theta$  commun à la région d'intérêt ( $\sim 50$  voxels). Ce vecteur unique garantit la présence d'une composante rapide et d'une composante lente de volume cachées dans les signaux de débit de la région d'intérêt. L'estimation est ainsi fortement contrainte par le modèle lui-même. Ce sont les couples de paramètres  $\beta$  qui définissent la variabilité spatiale entre les voxels d'une région d'intérêt. Ils caractérisent la distribution spatiale des deux composantes de volume au sein de la région. Ils jouent le rôle de pondérateur des deux composantes par voxel en spécifiant la contribution de la composante lente par rapport à la composante rapide. Nous pourrions suggérer que le vecteur  $\theta$  pourrait être commun à des parcelles de voxels plus petites que la région d'intérêt. Ainsi, le vecteur  $\theta$  pourrait varier au sein même de la région d'intérêt. Pour cela, nous pourrions améliorer l'estimation en prenant en compte l'information spatiale des voxels voisins en ajoutant par exemple une régularisation spatiale sur l'estimation des paramètres  $\theta$ .

L'identification paramétrique avec l'algorithme de région de confiance permet d'imposer des contraintes de bornes pour les paramètres à estimer. Les vraies valeurs de paramètres n'existent pas pour le modèle Fast-Slow sur des données réelles de débit relatif mesurées chez le petit animal et l'homme. Les intervalles réalistes ont été déterminés empiriquement à partir d'observations et de superposition du modèle sur les courbes des articles [Chen et al., 2014] et

[Huneau et al., 2018]. Nous pourrions nous demander s'ils sont vraiment adéquats dans toutes les situations réalistes.

Lors de la construction du modèle et de l'élaboration des stratégies d'estimation, nous avons supposé que le bruit additif sur les données était gaussien centré et *i.i.d.* Une fois de plus, cette hypothèse est discutable, nous pourrions essayer de modéliser ce bruit avec d'autres lois (loi de Poisson, bruit ricien, etc...) et d'étudier son influence sur les résultats d'estimation.

Enfin, nous proposons une séparation de sources avec une approche paramétrique. Nous pourrions chercher un équilibre entre notre approche très contrainte et les approches plus classiques de séparation de sources basées sur l'indépendance statistique des sources. Cependant, nos sources sont spatialement et temporellement très corrélées. Avec suffisamment de points indépendants, sur le cerveau entier par exemple, nous pourrions contraindre ces approches classiques de séparation de sources avec les connaissances apportées par notre modèle.

### 8.2.3 Perspectives de travail sur les données réelles d'IRMf

Dans la suite, nous pourrions envisager plusieurs perspectives en vue d'améliorer et d'étendre les applications du modèle Fast-Slow sur des données réelles. Tout d'abord, nous pourrions rechercher un biomarqueur discriminant du dysfonctionnement du couplage neurovasculaire à l'échelle du sujet. Pour cela, il faudrait réussir à combiner les résultats de nos travaux préliminaires à l'échelle du groupe avec ceux des distributions spatiales du sujet lui-même. L'objectif serait de trouver une valeur ou un comportement caractéristique de la maladie qui pourrait permettre une classification discriminante des patients CADASIL par rapport aux sujets Contrôles. Ce biomarqueur pourrait servir d'indicateur pour la détection précoce et sur l'avancée de la maladie.

Une première piste pourrait être la nouvelle délimitation d'une région d'intérêt commune par groupe de sujets, dans le but de faire une comparaison discriminante des distributions spatiales entre les groupes. Pour cela, nous pourrions modifier le protocole de segmentation des régions d'intérêt. À partir des régions actuelles (segmentées par une forte corrélation entre la détection des variations de débit et le paradigme expérimental, c.f. section 7.2.4), les sources de volumes sont estimées avec un vecteur de forme  $\theta$  commun à cet ensemble de voxels. Ce vecteur dynamique  $\theta$  pourrait être utilisé pour l'estimation des couples  $\beta_v$  et des débits de tous les voxels contenus dans les six coupes d'IRMf ASL acquises par sujet. Ainsi, après estimation du modèle dynamique spécifique par sujet, nous pourrions nous affranchir d'une certaine variabilité spatiale pour estimer les paramètres voxéliques sur une région plus étendue. Enfin, un seuillage sur les amplitudes des débits estimés par voxel pourrait être effectué à partir des valeurs du paramètre d'amplitude  $\gamma_v$ . Il permettrait la segmentation d'une nouvelle région d'intérêt plus étendue et commune entre les sujets d'un groupe. Dans cette région, la distribution spatiale des valeurs des paramètres  $\alpha_v$  pourrait être interprétée dans le contexte de la maladie CADASIL.

Par ailleurs, l'identification du modèle paramétrique est réalisée sur des signaux voxéliques d'IRMf ASL qui sont très bruités. Elle dépend fortement des premiers points du signal de débit (du début de la croissance jusqu'au pic d'activation). Ces premiers points impactent

négativement la robustesse de l'estimation des paramètres  $\theta$  et  $\beta_{1,v}$  et par conséquent celle des paramètres  $\alpha_v$ . Une meilleure estimation des paramètres voxéliques pourrait être obtenue par une meilleure estimation du vecteur de forme  $\theta$ .

Les valeurs du vecteur  $\theta$  contraignent fortement l'identification du modèle paramétrique Fast-Slow avec beaucoup d'*a priori* sur les formes des réponses dynamiques de volume sanguin cérébral. Ce vecteur décrit un modèle dynamique dédié pour chaque sujet et pour chaque région d'intérêt. Nous supposons qu'il englobe tous les paramètres expérimentaux qui peuvent varier au cours du protocole expérimental. Il contraint l'élasticité d'ajustement du modèle aux conditions expérimentales (comme le circuit optique assurant le transport de l'information de l'œil jusqu'aux neurones, tous les autres neurones, l'attention du sujet pendant les stimulations, ...). Ainsi, il garantit le fait d'avoir une réponse en débit estimée par sujet, ce qui permet ensuite une focalisation sur l'estimation des paramètres voxéliques caractérisant la dynamique de l'hyperémie fonctionnelle dans le but d'analyser sa répartition spatiale dans le cerveau. La robustesse d'estimation des paramètres de forme  $\theta$  pourrait être augmentée par l'estimation de ce modèle dynamique à partir des données des blocs de stimulation de 20 et 40 secondes réunis. Ceci permettrait d'augmenter le nombre de points du début du signal et de faciliter l'estimation des paramètres dynamiques à partir d'un signal avec un faible RSB.

D'autre part, pour améliorer la robustesse d'estimation du poids  $\beta_{1,v}$  de la composante rapide et ainsi celle du paramètre  $\alpha_v$ , nous pourrions supposer que ces paramètres voxéliques varient en fonction du temps. La stratégie d'estimation pourrait tenir compte de la dépendance temporelle de ces paramètres voxéliques. Ils pourraient varier au cours du temps en relâchant la rigidité d'estimation et en acceptant une variance en fonction du temps.

Enfin, le modèle Fast-Slow est destiné au traitement et à l'analyse des données de débit d'IRMf ASL. Toutefois, l'utilisation de ce modèle de débit pourrait être détournée pour traiter et analyser les données d'IRMf BOLD. L'hyperémie fonctionnelle a une contribution non négligeable dans le signal BOLD ainsi, nous pouvons imaginer que le modèle Fast-Slow appliqué aux données BOLD permettrait de séparer les deux composantes de volume. Dans l'étude CADACOUPL, les données d'ASL et BOLD ont été acquises avec la même résolution spatiale. Les données BOLD sont moins bruitées avec un meilleur échantillonnage temporel que celui des données d'ASL (non influencé par la différence d'images deux à deux). Cette application du modèle sur des données BOLD pourrait confirmer la distribution spatiale des paramètres voxéliques. De plus, s'il donne des résultats satisfaisants sur les données BOLD acquises avec la résolution spatiale des données d'ASL (grands voxels  $4 \times 4 \times 7 \text{mm}^3$ ), il pourra être intéressant de l'utiliser sur des données BOLD dotées d'une meilleure résolution spatiale (voxels plus petits). Cette application pourrait améliorer la précision de la localisation de l'activité neuronale (là où les  $\alpha_v$  sont les plus élevés). L'exploitation du modèle sur ce type de données pourrait apporter des informations structurelles et fonctionnelles complémentaires et permettre de meilleures interprétations à l'échelle du sujet, et mais aussi dans le contexte de la maladie CADASIL.

# Liste des publications

## Article de journal (en cours de soumission)

Diane Mornas, Clément Huneau, Jérôme Idier et Hugues Chabriat : « Parametric modelling of neurovascular coupling in fMRI ASL as a mixture of sources », (en cours de préparation), 2021.

## Conférences avec comité de lecture

Diane Mornas, Clément Huneau, Jérôme Idier : « Modèle Fast-Slow du couplage neurovasculaire », *Actes de la 27ème édition du colloque GRETSI, Groupement de Recherche en Traitement du Signal et de l'Image*, août 2019, Villeneuve-d'Ascq.

## Conférences nationales

Diane Mornas, Clément Huneau, Jérôme Idier : « Modèle Fast-Slow de l'hyperémie fonctionnelle pour l'IRMf ASL », *Colloque RITS 2019, Recherche en Imagerie et Technologie pour la Santé*, mai 2019, Tours.

Diane Mornas, Clément Huneau, Jérôme Idier : « Modèle Fast-Slow de l'hyperémie fonctionnelle pour l'IRMf ASL », *FJIN 2018, Folle Journée de l'Imagerie Nantaise*, février 2019, Nantes.

Diane Mornas, Clément Huneau, Jérôme Idier : « Modélisation de l'hyperhémie fonctionnelle en IRMf ASL », *CRIEC 2018, Colloque de Recherche Inter-Écoles Centrale*, juin 2018, Nantes.



# Méthodes d'optimisation pour les moindres carrés non linéaires

---

Des outils d'optimisation existent déjà pour la minimisation de critère des moindres carrés non-linéaires. Les algorithmes de Levenberg-Marquardt et Région de confiance (trust-region-reflective) ont été utilisés pour l'identification du modèle paramétrique Fast-Slow. Ils sont implémentés et disponible dans la Toolbox d'Optimisation de Matlab. Ils peuvent être utilisés pour la minimisation des critères des moindres carrés non-linéaires avec la fonction `lsqnonlin`. L'algorithme de région de confiance est quant à lui aussi implémenté pour la minimisation des critères non-linéaires disponible avec la fonction `fmincon`. Ils vont être présentés par la suite.

## A.1 Généralités

Dans le cadre des problèmes des moindres carrés, les algorithmes d'optimisation cherchent à minimiser une fonction objectif  $f$  pour trouver les paramètres  $x_i$  du vecteur d'inconnues  $\mathbf{x} = (x_1, x_2, \dots, x_N)^T$  pour lesquels le modèle paramétrique s'adapte le mieux aux données observées :

$$\hat{\mathbf{x}} = \arg \min_{\mathbf{x} \in \mathbb{R}^N} f(\mathbf{x}) \quad (\text{A.1})$$

avec

$$f(\mathbf{x}) = r_1^2(\mathbf{x}) + \dots + r_m^2(\mathbf{x}) = \sum_{j=1}^m r_j^2(\mathbf{x}) = \|\mathbf{r}(\mathbf{x})\|_p^2 = \mathbf{r}(\mathbf{x})^T \mathbf{r}(\mathbf{x}) \quad (\text{A.2})$$

$$r_j(\mathbf{x}) = y_j - \mathcal{M}(t_j; \mathbf{x}) \text{ avec } j = 1, \dots, m \quad (\text{A.3})$$

avec  $r_j(\mathbf{x})$  le résidu à minimiser entre un modèle  $\mathcal{M}(t_j; \mathbf{x})$  et les données observées  $y_j$ .

En général, les algorithmes d'optimisation requièrent d'une fonction objectif  $f$  (fonction du critère) à minimiser, possiblement de ses dérivées premières et secondes, ainsi que des contraintes. Ces algorithmes sont itératifs, à partir d'un point initial ou d'un vecteur  $\mathbf{x}_0$  fixé arbitrairement par l'utilisateur, une succession d'estimations va être nécessaire pour atteindre une solution locale espérée proche du minimiseur global. Pour passer d'une itération à la suivante, les stratégies peuvent différer entre les algorithmes. Cette succession d'itérations va s'arrêter soit lorsque il n'y aura plus de progression du critère, soit parce qu'il semble qu'un point de solution ait été approché avec une précision suffisante. Pour passer du point actuel  $\mathbf{x}_k$  au point suivant  $\mathbf{x}_{k+1}$ , la nouvelle itération ne doit assurer que  $f(\mathbf{x}_{k+1}) < f(\mathbf{x}_k)$ . Il existe deux

stratégies de base pour aller du point  $\mathbf{x}_k$  au suivant  $\mathbf{x}_{k+1}$  : la recherche linéaire (line research) et la recherche de région de confiance (trust region).

**Stratégie de recherche linéaire.** L'algorithme choisit une direction  $\mathbf{d}_k$ , puis le long de cette direction il cherche une distance appropriée avec un pas  $\alpha$  pour aller du point courant  $\mathbf{x}_k$  vers le point suivant  $\mathbf{x}_{k+1}$  avec une valeur de fonction  $f(\mathbf{x}_{k+1})$  inférieure à  $f(\mathbf{x}_k)$ . La direction  $\mathbf{d}_k$  constitue une direction de descente en  $\mathbf{x}_k$  si  $\mathbf{d}_k^T \nabla f(\mathbf{x}_k) < 0$  avec  $\nabla f$  le gradient de la fonction objectif. Le pas  $\alpha$  doit être positif et assurer une décroissance suffisante de la fonction  $f(\mathbf{x}_k + \alpha \mathbf{d}_k)$ . Ce pas scalaire s'obtient par résolution exacte ou approchée de  $\min_{\alpha > 0} f(\mathbf{x}_k + \alpha \mathbf{d}_k)$ . Si le nouveau point  $\mathbf{x}_{k+1} = \mathbf{x}_k + \alpha \mathbf{d}_k$  est retenu, une nouvelle direction de recherche et un nouveau pas sont calculés, et le processus est répété.

**Stratégie de région de confiance.** L'algorithme choisit une distance maximale qui constituera le rayon maximum  $\Delta_k$  de la région de confiance. Puis, il cherche à l'intérieur de cette région un pas avec une direction qui permettent d'obtenir le meilleur candidat  $\mathbf{x}_{k+1}$  possible. Le meilleur pas de descente  $\mathbf{p}_k$  candidat est obtenu en résolvant le sous-problème suivant :  $\min_{\mathbf{p}} m_k(\mathbf{x}_k + \mathbf{p}_k)$  où  $\mathbf{x}_k + \mathbf{p}_k$  se trouve à l'intérieur de la région de confiance. De manière générale, la région de confiance est une boule définie par  $\|\mathbf{p}_k\|_2 \leq \Delta_k$  avec  $\Delta_k$  son rayon défini par un scalaire positif. La fonction modèle  $m_k$  est construite pour avoir un comportement similaire à celui de la fonction objective  $f$  au voisinage du point actuel  $\mathbf{x}_k$ . Et  $m_k$  est souvent définie par une fonction quadratique de la forme  $m_k(\mathbf{x}_k + \mathbf{p}_k) = f(\mathbf{x}_k) + \mathbf{p}_k^T \nabla f(\mathbf{x}_k) + \frac{1}{2} \mathbf{p}_k^T \mathbf{B}_k \mathbf{p}_k$  avec la matrice  $\mathbf{B}_k$  qui est le Hessien  $\nabla^2 f(\mathbf{x}_k)$  ou une approximation de celui-ci. Si cette étape de recherche de pas  $\mathbf{p}$  s'avère insatisfaisante, le rayon  $\Delta_k$  est réduit et la recherche recommence. Cette stratégie diffère de celle de la recherche linéaire, car la direction et le pas de descente sont choisis simultanément.

**Méthodes de Newton.** Les algorithmes de Levenberg-Marquardt et Trust-region-reflective font partie des méthodes d'optimisation locale itérative dites de Newton [Wright and Nocedal, 1999]. Ces méthodes peuvent reposer sur les deux types précédents de stratégies de descente. Elles reposent sur l'approximation locale de la fonction objective  $f(\mathbf{x}_k + \mathbf{d}_k)$  en série de Taylor du second ordre :

$$f(\mathbf{x}_k + \mathbf{d}_k) \approx f(\mathbf{x}_k) + \mathbf{d}_k^T \nabla f(\mathbf{x}_k) + \frac{1}{2} \mathbf{d}_k^T \nabla^2 f(\mathbf{x}_k) \mathbf{d}_k. \quad (\text{A.4})$$

avec  $\nabla f(\mathbf{x})$  le gradient et  $\nabla^2 f(\mathbf{x}_k)$  le Hessien explicite de la fonction objective  $f$  en  $\mathbf{x}$ . La minimisation de cette approximation conduit à la direction de Newton :

$$\mathbf{d}_k = -[\nabla^2 f(\mathbf{x}_k)]^{-1} \nabla f(\mathbf{x}_k) \quad (\text{A.5})$$

Les coûts de calculs du Hessien explicite et de son inversion sont élevés. Il peut être remplacé par une matrice  $\mathbf{B}_k$  qui en est une version approchée.  $\mathbf{B}_k$  doit être définie semi-positive pour assurer une direction de recherche descendante. Avec ces deux algorithmes (Levenberg-Marquardt et Trust-region-reflective), on va chercher la direction descente  $\mathbf{d}_k = -\mathbf{B}_k \nabla f(\mathbf{x}_k)$  permettant de minimiser la fonction objective.

## A.2 Algorithme de Levenberg-Marquardt

L'algorithme de Levenberg-Marquardt est une technique de référence utilisée pour résoudre des problèmes de moindres carrés non-linéaires. Il est basé sur une combinaison des méthodes de descentes du gradient de plus grande pente (*steepest descent direction*) d'ordre 1 et de Gauss-Newton d'ordre 2. De manière générale, le pas de descente  $\alpha$  utilisé avec cet algorithme est égal à 1. Au cours des itérations, on va chercher le point  $\mathbf{x}_{k+1} = \mathbf{x}_k + \mathbf{d}_k$  qui assure que  $f(\mathbf{x}_{k+1}) < f(\mathbf{x}_k)$ . Le gradient de la fonction objective  $f$  s'écrit

$$\nabla f(\mathbf{x}_k) = \mathbf{J}_k^T \mathbf{r}(\mathbf{x}_k) = \mathbf{J}_k^T (\mathbf{y} - \mathcal{M}(\mathbf{t}; \mathbf{x})) \quad (\text{A.6})$$

avec  $\mathbf{J}_k$  la matrice Jacobienne avec  $J_{ij} = \frac{dr_i}{dx_j}$ . Pour éviter les calculs de dérivées secondes, le Hessien est approché par

$$\nabla^2 f_k \approx \mathbf{B}_k = \mathbf{J}_k^T \mathbf{J}_k \quad (\text{A.7})$$

Ainsi, la direction de descente de Gauss-Newton est définie par

$$\mathbf{d}_k = -[\mathbf{J}_k^T \mathbf{J}_k]^{-1} \nabla f(\mathbf{x}_k), \quad (\text{A.8})$$

la direction de descente de Levenberg [Levenberg, 1944] s'écrit selon

$$\mathbf{d}_k = -[\mathbf{J}_k^T \mathbf{J}_k + \lambda \mathbf{I}]^{-1} \nabla f(\mathbf{x}_k), \quad (\text{A.9})$$

et la direction de descente de Levenberg-Marquardt [Marquardt, 1963] est exprimée par

$$\mathbf{d}_k = -[\mathbf{J}_k^T \mathbf{J}_k + \lambda \text{diag}(\mathbf{J}_k^T \mathbf{J}_k)]^{-1} \nabla f(\mathbf{x}_k) \quad (\text{A.10})$$

avec  $\lambda$  qui est un paramètre scalaire positif,  $\mathbf{I}$  une matrice identité de taille appropriée. Le scalaire  $\lambda$  contrôle l'amplitude et la direction de descente  $\mathbf{d}_k$ . Lorsque  $\lambda_k = 0$ , le terme de courbure  $\mathbf{J}_k^T \mathbf{J}_k$  prédomine dans l'expression, une direction de Gauss-Newton est obtenue. Lorsque  $\lambda_k$  est grand et une direction de la plus grande descente est obtenue avec une direction opposée à celle du gradient. En pratique, lorsque l'itération est réussie ( $f(\mathbf{x}_{k+1}) < f(\mathbf{x}_k)$ ), la valeur de  $\lambda$  diminue  $\lambda_{k+1} = \lambda_k/10$ , sinon  $\lambda$  augmente  $\lambda_{k+1} = \lambda_k \times 10$ .

## A.3 Algorithme de région de confiance (Trust-region-reflective)

Les méthodes de région de confiance (**trust-region**) cherchent la direction de descente  $\mathbf{p}_k$  qui minimise une approximation quadratique correspondant au développement en série de Taylor au second ordre de  $f$  en  $\mathbf{x}_k$  sous contrainte :

$$\min_{\mathbf{p}_k \in \mathbb{R}^n} m_k(\mathbf{p}_k) = \min_{\mathbf{p}_k} f_k + \nabla f_k^T \mathbf{p}_k + \frac{1}{2} \mathbf{p}_k^T \mathbf{B}_k \mathbf{p}_k \text{ sous contrainte que } \|\mathbf{p}_k\| \leq \Delta_k \quad (\text{A.11})$$

avec  $f_k = f(\mathbf{x}_k)$ ,  $\nabla f_k = \nabla f(\mathbf{x}_k)$  et  $\mathbf{B}_k$  une matrice symétrique. Nous cherchons le minimiseur  $\mathbf{p}_k^*$  de  $m_k$  dans une boule de diamètre  $\Delta_k$ . La contrainte peut s'écrire  $\mathbf{p}_k^T \mathbf{p}_k \leq \Delta_k^2$ . Ainsi, on cherche à résoudre (A.11) où la fonction objectif  $f$  et la contrainte sont quadratiques. Si  $\mathbf{B}_k$

est définie positive et que  $\|\mathbf{B}_k^{-1}\nabla f_k\| \leq \Delta_k$ , la solution de  $m_k$  est simple :  $\mathbf{p}_k = -\mathbf{B}_k^{-1}\nabla f_k$  (direction de quasi-Newton). Cependant, cette méthode est très coûteuse. Dans tout les cas, la solution du problème de région de confiance peut être approchée pour obtenir une convergence. À chaque pas d'itération  $\mathbf{p}_k$ , l'adéquation entre la décroissance effective (fonction critère  $f$ ) et la décroissance prédite (fonction modèle  $m_k$ ) est définie par le rapport  $\rho_k$

$$\rho_k = \frac{f(\mathbf{x}_k) - f(\mathbf{x}_k + \mathbf{p}_k)}{m_k(0) - m_k(\mathbf{p}_k)} \quad (\text{A.12})$$

Le pas solution  $\mathbf{p}_k$  est accepté ou rejeté suivant la valeur de  $\rho_k$ . Si  $\rho_k < 0$ , cela signifie que  $f(\mathbf{x}_k + \mathbf{p}_k) > f(\mathbf{x}_k)$  alors le pas  $\mathbf{p}_k$  doit être rejeté. Si  $\rho_k \sim 1$ , cela indique une bonne similarité entre le modèle  $m_k$  et la fonction  $f$  avec ce pas  $\mathbf{p}_k$ , alors la région peut être étendue pour une nouvelle itération. Si  $\rho_k \sim 0$ , la région est rétrécie. L'algorithme global de région de confiance est présenté ci-dessous, avec  $\Delta_{\text{ub}}$  est une limite globale de la longueur du pas.

---

**Algorithm 1** Algorithme de Région de confiance

---

**Require:** Pour  $\mathbf{x}_0 \in R^n$ ,  $\Delta_{\text{ub}} > 0$ ,  $\Delta_0 \in (0, \Delta_{\text{ub}})$  et  $\eta \in [0, \frac{1}{4})$

**for**  $k=0,1,2,\dots$  **do**

    Calculer  $\nabla f_k$  et  $\mathbf{B}_k$

    Trouver le  $\mathbf{p}_k$  en résolvant  $\min_p m_k(p) = f_k + \nabla f_k^T \mathbf{p}_k + \frac{1}{2} \mathbf{p}_k^T \mathbf{B}_k \mathbf{p}_k$  sous contrainte  $\|\mathbf{p}_k\| \leq \Delta_k$

    Calculer  $\rho_k = \frac{f(\mathbf{x}_k) - f(\mathbf{x}_k + \mathbf{p}_k)}{m_k(0) - m_k(\mathbf{p}_k)}$

**if**  $\rho_k < \frac{1}{4}$  **then**

$\Delta_{k+1} = \frac{1}{4} \|\mathbf{p}_k\|$

**else**

**if**  $\rho_k > \frac{3}{4}$  et  $\|\mathbf{p}_k\| = \Delta_k$  **then**

$\Delta_{k+1} = \min(2\Delta_k, \Delta_{\text{ub}})$

**else**

$\Delta_{k+1} = \Delta_k$

**end if**

**end if**

**if**  $\rho_k > \eta$  **then**

$\mathbf{x}_{k+1} = \mathbf{x}_k + \mathbf{p}_k$

**else**

$\mathbf{x}_{k+1} = \mathbf{x}_k$

**end if**

**end for**

---

Il existe 3 stratégies pour trouver des solutions approchées de (A.11). Elles permettent une minimisation plus importante que celle obtenue au point de Cauchy. Le point de Cauchy est le minimiseur de  $m_k$  le long de la plus grande direction de descente (*steepest descent direction*)  $-\nabla f_k$  soumis à la borne limite de la région de confiance. La première stratégie est la méthode Dogleg (*dogleg method*), elle est appropriée pour une matrice  $\mathbf{B}_k$  est définie positive. La deuxième est la stratégie de minimisation du sous-espace bidimensionnel (*two-dimensional subspace minimization*). Elle peut être appliquée pour une matrice  $\mathbf{B}_k$  indéfinie. Elle nécessite cependant l'estimation de la valeur propre la plus négative de la matrice  $\mathbf{B}_k$ . Et enfin, la stratégie de Steihaug, qui est appropriée lorsque la matrice  $\mathbf{B}_k$  est la matrice Hessienne

exacte  $\mathbf{B}_k = \nabla^2 f_k$  (une matrice large et parcimonieuse). C'est la stratégie de minimisation du sous-espace bidimensionnel qui est implémentée dans l'algorithme de `trust-region` disponible en Matlab. Le sous-problème (A.11) est minimisé dans l'étendue  $[\nabla f_k, \mathbf{B}_k^{-1} \nabla f_k]$

$$\min_{\mathbf{p} \in \mathbb{R}^n} m_k(\mathbf{p}) = f_k + \nabla f_k^T \mathbf{p}_k + \frac{1}{2} \mathbf{p}_k^T \mathbf{B}_k \mathbf{p}_k \quad \text{s.c.} \quad \|\mathbf{p}_k\| \leq \Delta_k, \quad \mathbf{p}_k \in \text{Vect}[\nabla f_k, \mathbf{B}_k^{-1} \nabla f_k] \quad (\text{A.13})$$

Lorsque la matrice  $\mathbf{B}_k$  a des valeurs propres négatives, le sous-espace bidimensionnel devient  $\text{Vect}[\nabla f_k, (\mathbf{B}_k + \alpha \mathbf{I})^{-1} \nabla f_k]$  avec  $\alpha \in (-\lambda_1, -2\lambda_1)$  et  $\lambda_1$  la valeur propre la plus négative de  $\mathbf{B}_k$ . C'est le choix de  $\alpha$  qui assure la positivité de  $\mathbf{B}_k + \alpha \mathbf{I}$ . La recherche des valeurs propres de  $\mathbf{B}_k$  est basée sur l'algorithme du gradient conjugué permettant de résoudre des systèmes linéaires avec des matrices aux coefficients symétriques définies positives. L'algorithme va chercher le vecteur  $\mathbf{p}^*$  qui est aussi la solution globale du problème de région de confiance en identifiant la valeur la plus appropriée de  $\lambda$ . Ainsi, on peut minimiser (A.11) si et seulement si :  $\mathbf{p}^*$  existe,  $\lambda \geq 0$  et que les conditions suivantes sont satisfaites :

$$(\mathbf{B}_k + \lambda \mathbf{I}) \mathbf{p}^* = -\nabla f_k \quad (\text{A.14})$$

$$\lambda(\Delta_k - \|\mathbf{p}^*\|) = 0 \quad (\text{A.15})$$

Ainsi, on cherche le pas  $\mathbf{p}_k(\lambda) = -(\mathbf{B}_k + \lambda \mathbf{I})^{-1} \nabla f_k$  qui dépend de la racine  $\lambda > -\lambda_1 \geq 0$ . La racine  $\lambda$  doit assurer la positivité de la matrice  $(\mathbf{B}_k + \lambda \mathbf{I})$  et elle doit garantir que  $\|\mathbf{p}_k(\lambda)\| = \Delta_k$ . La racine  $\lambda$  est choisie de sorte à avoir un comportement presque linéaire près de l'optimum  $\lambda$  [Moré and Sorensen, 1983] :

$$\frac{1}{\|\mathbf{p}_k(\lambda)\|} - \frac{1}{\Delta_k} = 0 \quad (\text{A.16})$$

La solution du problème de région de confiance dépend de la décomposition de la matrice  $\mathbf{B}_k + \lambda \mathbf{I}$  en éléments propres avec  $\lambda$  qui dépend du rayon de la région confiance  $\Delta_k$ . Ce système linéaire peut être écrit sous forme quadratique. De manière générale, ce type de système linéaire est résolu avec la méthode du gradient conjugué. Toutefois, pour en améliorer la convergence, ce problème peut être résolu avec la méthode du gradient conjugué pré-conditionné

$$\min_{\mathbf{p} \in \mathbb{R}^n} m_k(\mathbf{p}) = \min_{\mathbf{p}} f_k + \nabla f_k^T \mathbf{p} + \frac{1}{2} \mathbf{p}^T \mathbf{B}_k \mathbf{p} \quad \text{sous contrainte que } \|\mathbf{D} \mathbf{p}\| \leq \Delta_k \quad (\text{A.17})$$

avec  $\mathbf{D}$  une matrice diagonale d'échelle. Finalement, cet algorithme s'arrête lorsque  $\|\mathbf{p}_k\| \geq \Delta_k$  ou alors quand un direction de courbure négative de  $\mathbf{B}_k$  est rencontrée ( $\mathbf{p}_k^T \mathbf{B}_k \mathbf{p}_k < 0$ ).

Par ailleurs, l'algorithme `trust-region-reflective` permet d'ajouter des boîtes pour contraindre les valeurs de  $\mathbf{x}_k$ . Le problème de minimisation non-linéaire est alors résolu sous contrainte de limites :

$$\min f(\mathbf{x}_k) \quad \text{sous contrainte que } \mathbf{lb} \leq \mathbf{x}_k \leq \mathbf{ub}. \quad (\text{A.18})$$

Les solution itérées  $\mathbf{x}_k$  se trouveront à l'intérieur de  $F$  ( $\text{inf}(F)$ ) défini par des contraintes de bornes inférieures et supérieures (respectivement  $\mathbf{lb}$  et  $\mathbf{ub}$ ). Deux techniques sont appliquées pour maintenir les valeurs du candidat estimé dans ces boîtes de contraintes. La première utilise la matrice d'échelle  $\mathbf{D}_k$  pour contraindre les valeurs avec examen des conditions nécessaires de

Karush-Kuhn-Tucker (KKT, *First Order Necessary Conditions*). La seconde utilise le principe de la réflexion suivant : si la borne limite de contrainte est atteinte pour un pas  $p_k^{(i)}$ , au lieu de franchir cette borne, le pas est réfléchi en sens inverse devenant  $-p_k^{(i)}$ .

Plus précisément, une transformation d'échelle est appliquée à la fonction quadratique du sous-problème général de la région de confiance [Coleman and Li, 1996] :

$$\min_{p \in \mathbb{R}^n} q(p_k) = \min_{p \in \mathbb{R}^n} \frac{1}{2} p_k^T \hat{M}_k p + \hat{g}_k^T p_k \quad \text{s.c.} \quad \|D_k p_k\| \leq \Delta_k \quad (\text{A.19})$$

avec

$$\hat{g}_k = D_k^{-1} g_k = \text{diag}(|\nu_k|^{\frac{1}{2}}) g_k = \text{diag}(|\nu_k|^{\frac{1}{2}}) \nabla f_k \quad (\text{A.20})$$

$$\hat{M}_k = D_k^{-1} M_k D_k^{-1} = \text{diag}(|\nu_k|^{\frac{1}{2}}) B_k \text{diag}(|\nu_k|^{\frac{1}{2}}) + \text{diag}(g_k) J_k^\nu \quad (\text{A.21})$$

$$D_k = \text{diag}(|\nu(x_k)|^{-\frac{1}{2}}) \quad (\text{A.22})$$

$$J_k^\nu(x_k) = \begin{pmatrix} \nabla |\nu_1|^T \\ \dots \\ \nabla |\nu_n|^T \end{pmatrix} \in \mathbb{R}^{n \times n} \quad (\text{A.23})$$

Le vecteur  $\nu(x) = (\nu_1(x), \dots, \nu_n(x))^T$  est défini pour satisfaire les conditions KKT nécessaires pour que  $x^*$  soit un minimiseur local du problème (A.18)

$$\text{si } \nabla(f(x))_i < 0 \text{ et } ub_i < \infty \text{ alors } \nu_i = x_i - ub_i \quad (\text{A.24})$$

$$\text{si } \nabla(f(x))_i \geq 0 \text{ et } lb_i < \infty \text{ alors } \nu_i = x_i - lb_i \quad (\text{A.25})$$

$$\text{si } \nabla(f(x))_i < 0 \text{ et } ub_i = \infty \text{ alors } \nu_i = -1 \quad (\text{A.26})$$

$$\text{si } \nabla(f(x))_i \geq 0 \text{ et } lb_i = -\infty \text{ alors } \nu_i = 1 \quad (\text{A.27})$$

La solution  $x_k$  satisfait les conditions nécessaires de KKT si et seulement si  $D^2(x_k)g_k = 0$ . L'algorithme de **trust-region-reflective** avec contraintes de bornes recherche le pas  $p_k$  solution de l'expression suivante  $(D_k^{-2} \nabla^2 f(x_k) + \text{diag}(g_k) J_k^\nu) p_k = -D_k^{-2} g_k$  [Geletu, 2007].

# Expressions pour l'identification du modèle paramétrique Fast-Slow

---

## B.1 Identification paramétrique du système de volume

### B.1.1 Expression du critère à minimiser

L'estimation du vecteur de paramètres dynamiques  $\theta$  est réalisée par la minimisation du critère des moindres carrés non linéaires suivant :

$$\min_{\theta} J_V(\theta) = \frac{1}{2} \|r(\theta)\|^2 = \frac{1}{2} \sum_{n=1}^N r_n(\theta)^2 \quad (\text{B.1})$$

avec le résidu  $r = (\text{modèle} - \text{observations})$  et le terme  $\frac{1}{2}$  pour simplifier les expressions des dérivées. La minimisation de ce critère quadratique est réalisée avec la fonction `lsqnonlin` de la Toolbox `Optimization` de Matlab avec l'algorithme de descente itérative de Levenberg-Marquardt (A.2). L'efficacité de la résolution de ce problème des moindres carrés non linéaires peut être améliorée en donnant les expressions analytiques du gradient du critère.

### B.1.2 Expression du gradient du critère

Le gradient du critère  $J_V(\theta)$  dépend de la matrice jacobienne du résidu  $\frac{\partial}{\partial \theta} r_n(\theta)$  :

$$\frac{\partial}{\partial \theta} J_V(\theta) = \sum_{n=1}^N r_n(\theta) \frac{\partial}{\partial \theta} r_n(\theta) \quad (\text{B.2})$$

### B.1.3 Dérivées partielles des composantes de volume $v_1$ et $v_2$

Les dérivées partielles des composantes de volume rapide  $\frac{\partial}{\partial \theta} v_1(t, \theta)$  et lente  $\frac{\partial}{\partial \theta} v_2(t, \theta)$  sont utilisées pour construire les matrices jacobiennes nécessaires à l'identification paramétrique du modèle sur des données de variation de volume et de débit. Elles sont exprimées en fonction du vecteur de paramètres dynamiques  $\theta = [\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3, \tau]^T$  selon

$$\frac{\partial}{\partial \theta} v_i(t, \theta) = \frac{\partial}{\partial \theta} (1 + \Delta v_i(t, \theta)) = \frac{\partial}{\partial \theta} (1 + H_i(t, \theta)) \quad (\text{B.3})$$

pour  $i = [1, 2]$ . Elles sont données par (B.4), (B.5), (B.6) et (B.7)

$$\frac{\partial}{\partial \lambda_1}(1 + H_1(t, \boldsymbol{\theta})) = t^{\lambda_1} e^{-t^{\lambda_2}/\lambda_3} \log(t) \quad (\text{B.4})$$

$$\frac{\partial}{\partial \lambda_2}(1 + H_1(t, \boldsymbol{\theta})) = -\frac{1}{\lambda_3} t^{\lambda_1+\lambda_2} e^{-t^{\lambda_2}/\lambda_3} \log(t) \quad (\text{B.5})$$

$$\frac{\partial}{\partial \lambda_3}(1 + H_1(t, \boldsymbol{\theta})) = \frac{1}{\lambda_3} t^{\lambda_1+\lambda_2} e^{-t^{\lambda_2}/\lambda_3} \quad (\text{B.6})$$

$$\frac{\partial}{\partial \tau}(1 + H_2(t, \boldsymbol{\theta})) = -\frac{t^2}{\tau^3} e^{-t/\tau}. \quad (\text{B.7})$$

**Dérivées partielles de  $z_1$  et  $z_2$ .** Les dérivées partielles  $\frac{\partial}{\partial \boldsymbol{\theta}} z_1(t, \boldsymbol{\theta})$  et  $\frac{\partial}{\partial \boldsymbol{\theta}} z_2(t, \boldsymbol{\theta})$ , dépendent des composantes de volume rapide et lente. Elles sont utilisées pour construire les matrices jacobiennes nécessaires à l'identification paramétrique du modèle Fast-Slow

$$\frac{\partial \mathbf{Z}}{\partial \boldsymbol{\theta}} = \begin{pmatrix} \frac{\partial z_1}{\partial \boldsymbol{\theta}} & \frac{\partial z_2}{\partial \boldsymbol{\theta}} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \frac{\partial}{\partial \boldsymbol{\theta}} \frac{1}{v_1(\boldsymbol{\theta})^2} & \frac{\partial}{\partial \boldsymbol{\theta}} \frac{1}{v_2(\boldsymbol{\theta})^2} \end{pmatrix} \quad (\text{B.8})$$

Elles sont exprimées en fonction du vecteur de paramètres dynamiques  $\boldsymbol{\theta} = [\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3, \tau]^T$ , pour  $i = [1, 2]$  selon

$$\frac{\partial}{\partial \boldsymbol{\theta}} z_i(t, \boldsymbol{\theta}) = \frac{\partial}{\partial \boldsymbol{\theta}} \frac{1}{v_i(t, \boldsymbol{\theta})^2} = \frac{\partial}{\partial \boldsymbol{\theta}} \frac{1}{(1 + H_i(t, \boldsymbol{\theta}))^2} = -2 \frac{\frac{\partial}{\partial \boldsymbol{\theta}}(1 + H_i(t, \boldsymbol{\theta}))}{(1 + H_i(t, \boldsymbol{\theta}))^3} \quad (\text{B.9})$$

Dans la suite, il faut comprendre les expressions comme issues d'un calcul des dérivées partielles composante par composante et paramètre par paramètre. En Matlab, ces calculs sont à effectuer séparément pour chaque composante du vecteur gradient, en les répétant à partir de chaque jeu de dérivées partielles  $\frac{\partial \mathbf{Z}}{\partial \theta_i}$ .

## B.2 Expressions pour l'implémentation de la méthode LSA

**Expressions pour l'implémentation du gradient du critère.** La méthode LSA réalise l'identification paramétrique du modèle Fast-Slow sur le signal du voxel moyen d'une région d'intérêt. Ce signal moyen est de dimension  $[N \times 1]$  rendant l'implémentation de son critère ainsi que de sa matrice jacobienne facile en Matlab. À partir du critère défini (6.5), nous pouvons en déduire l'expression de sa matrice jacobienne construite à partir des gradients du critère en  $\boldsymbol{\theta}$  et  $\boldsymbol{\beta}$

$$\frac{\partial}{\partial \boldsymbol{\theta}, \boldsymbol{\beta}} J_{\text{LSA}}(\boldsymbol{\theta}, \boldsymbol{\beta}) = \begin{pmatrix} \frac{\partial}{\partial \boldsymbol{\theta}} J_{\text{LSA}}(1) & \frac{\partial}{\partial \boldsymbol{\beta}} J_{\text{LSA}}(1) \\ \vdots & \vdots \\ \frac{\partial}{\partial \boldsymbol{\theta}} J_{\text{LSA}}(N) & \frac{\partial}{\partial \boldsymbol{\beta}} J_{\text{LSA}}(N) \end{pmatrix} \quad (\text{B.10})$$

avec

$$\frac{\partial}{\partial \boldsymbol{\theta}} J_{\text{LSA}}(\boldsymbol{\theta}, \boldsymbol{\beta}) = 2 \frac{\partial}{\partial \boldsymbol{\theta}} \left( \bar{\mathbf{y}} - \frac{1}{\mathbf{Z}\boldsymbol{\beta} + 1} \right)^T \times \left( \bar{\mathbf{y}} - \frac{1}{\mathbf{Z}\boldsymbol{\beta} + 1} \right) \quad (\text{B.11a})$$

$$\frac{\partial}{\partial \boldsymbol{\beta}} J_{\text{LSA}}(\boldsymbol{\theta}, \boldsymbol{\beta}) = 2 \frac{\partial}{\partial \boldsymbol{\beta}} \left( \bar{\mathbf{y}} - \frac{1}{\mathbf{Z}\boldsymbol{\beta} + 1} \right)^T \times \left( \bar{\mathbf{y}} - \frac{1}{\mathbf{Z}\boldsymbol{\beta} + 1} \right). \quad (\text{B.11b})$$

Nous cherchons à dériver

$$\frac{\partial}{\partial \boldsymbol{\theta}} \left( \bar{y} - \frac{1}{\mathbf{Z}\boldsymbol{\beta} + 1} \right) = -\frac{\partial}{\partial \boldsymbol{\theta}} \frac{1}{\mathbf{Z}\boldsymbol{\beta} + 1} \quad (\text{B.12a})$$

$$= \frac{\partial}{\partial \boldsymbol{\theta}} (\mathbf{Z}\boldsymbol{\beta} + 1) \times (\mathbf{Z}\boldsymbol{\beta} + 1)^{-2} \quad (\text{B.12b})$$

avec

$$\frac{\partial}{\partial \boldsymbol{\theta}} (\mathbf{Z}\boldsymbol{\beta} + 1) = \frac{\partial}{\partial \boldsymbol{\theta}} (\beta_1 \Delta \mathbf{z}_1 + \beta_2 \Delta \mathbf{z}_2 + 1) \quad (\text{B.13a})$$

$$= \beta_1 \frac{\partial}{\partial \boldsymbol{\theta}} \Delta \mathbf{z}_1 + \beta_2 \frac{\partial}{\partial \boldsymbol{\theta}} \Delta \mathbf{z}_2 \quad (\text{B.13b})$$

Par conséquent, les matrices jacobiennes en fonction de  $\boldsymbol{\theta}$  et  $\boldsymbol{\beta}$  sont données par

$$\frac{\partial}{\partial \boldsymbol{\theta}} (\mathbf{Z}\boldsymbol{\beta} + 1) = \begin{pmatrix} \frac{\partial}{\partial \lambda_1} (\mathbf{Z}\boldsymbol{\beta} + 1) & \frac{\partial}{\partial \lambda_2} (\mathbf{Z}\boldsymbol{\beta} + 1) & \frac{\partial}{\partial \lambda_3} (\mathbf{Z}\boldsymbol{\beta} + 1) & \frac{\partial}{\partial \tau} (\mathbf{Z}\boldsymbol{\beta} + 1) \end{pmatrix} \quad (\text{B.14})$$

$$\frac{\partial}{\partial \boldsymbol{\beta}} (\mathbf{Z}\boldsymbol{\beta} + 1) = \begin{pmatrix} \frac{\partial}{\partial \beta_1} (\mathbf{Z}\boldsymbol{\beta} + 1) & \frac{\partial}{\partial \beta_2} (\mathbf{Z}\boldsymbol{\beta} + 1) \end{pmatrix}. \quad (\text{B.15})$$

Elles sont exprimées en fonction des dérivées partielles suivantes

$$\frac{\partial}{\partial \lambda_1} (\mathbf{Z}\boldsymbol{\beta} + 1) = \beta_1 \frac{\partial}{\partial \lambda_1} \Delta \mathbf{z}_1 \quad (\text{B.16})$$

$$\frac{\partial}{\partial \lambda_2} (\mathbf{Z}\boldsymbol{\beta} + 1) = \beta_1 \frac{\partial}{\partial \lambda_2} \Delta \mathbf{z}_1 \quad (\text{B.17})$$

$$\frac{\partial}{\partial \lambda_3} (\mathbf{Z}\boldsymbol{\beta} + 1) = \beta_1 \frac{\partial}{\partial \lambda_3} \Delta \mathbf{z}_1 \quad (\text{B.18})$$

$$\frac{\partial}{\partial \tau} (\mathbf{Z}\boldsymbol{\beta} + 1) = \beta_2 \frac{\partial}{\partial \tau} \Delta \mathbf{z}_2 \quad (\text{B.19})$$

$$\frac{\partial}{\partial \beta_1} (\mathbf{Z}\boldsymbol{\beta} + 1) = \Delta \mathbf{z}_1 \quad (\text{B.20})$$

$$\frac{\partial}{\partial \beta_2} (\mathbf{Z}\boldsymbol{\beta} + 1) = \Delta \mathbf{z}_2 \quad (\text{B.21})$$

avec  $\frac{\partial \mathbf{Z}}{\partial \theta_j}$  est exprimé dans B.1.3. Finalement, les dérivées partielles du gradient peuvent être exprimée par

$$\frac{\partial}{\partial \boldsymbol{\theta}} J_{LSA}(\boldsymbol{\theta}, \boldsymbol{\beta}) = 2 \frac{\partial}{\partial \boldsymbol{\theta}} \left( \bar{y} - \frac{1}{\mathbf{Z}\boldsymbol{\beta} + 1} \right) \times \left( \bar{y} - \frac{1}{\mathbf{Z}\boldsymbol{\beta} + 1} \right) \quad (\text{B.22a})$$

$$= 2 \frac{\partial}{\partial \boldsymbol{\theta}} (\mathbf{Z}\boldsymbol{\beta} + 1) \times \mathcal{M}(\boldsymbol{\theta}, \boldsymbol{\beta})^2 \times (\bar{y} - \mathcal{M}(\boldsymbol{\theta}, \boldsymbol{\beta})) \quad (\text{B.22b})$$

et

$$\frac{\partial}{\partial \boldsymbol{\beta}} J_{LSA}(\boldsymbol{\theta}, \boldsymbol{\beta}) = 2 \frac{\partial}{\partial \boldsymbol{\beta}} \left( \bar{y} - \frac{1}{\mathbf{Z}\boldsymbol{\beta} + 1} \right) \times \left( \bar{y} - \frac{1}{\mathbf{Z}\boldsymbol{\beta} + 1} \right) \quad (\text{B.23a})$$

$$= 2 \frac{\partial}{\partial \boldsymbol{\beta}} (\mathbf{Z}\boldsymbol{\beta} + 1) \times \mathcal{M}(\boldsymbol{\theta}, \boldsymbol{\beta})^2 \times (\bar{y} - \mathcal{M}(\boldsymbol{\theta}, \boldsymbol{\beta})) \quad (\text{B.23b})$$

## B.3 Expressions pour l'implémentation de la méthode WLS

### B.3.1 Expressions pour l'implémentation du critère à minimiser

Nous cherchons à implémenter le critère des moindres carrés non linéaires pondérés par  $|\mathbf{y}_v|^a$  de la méthode WLS (6.13)

$$J_{WLS}(\boldsymbol{\theta}, \hat{\boldsymbol{\beta}}) = - \sum_{v=1}^V \left( \mathbf{y}_v^a - \mathbf{y}_v^{a-1} \right)^T \mathbf{Z} \boldsymbol{\Sigma}_v \mathbf{Z}^T \left( \mathbf{y}_v^a - \mathbf{y}_v^{a-1} \right) \quad (\text{B.24a})$$

$$= - \sum_{v=1}^V \mathbf{M}^T \mathbf{Z} \boldsymbol{\Sigma}_v \mathbf{Z}^T \mathbf{M} \quad (\text{B.24b})$$

avec  $\mathbf{M} = \mathbf{y}_v^a - \mathbf{y}_v^{a-1} = \mathbf{P}_v^a \mathbf{X}_v$ . Pour faire le calcul sans boucle, une possibilité consiste à développer l'expression de  $\boldsymbol{\Sigma}_v = \boldsymbol{\Gamma}_v^{-1}$  en fonction des coefficients de

$$\boldsymbol{\Gamma}_v = \mathbf{Z}^T \mathbf{P}_v^a \mathbf{Z} = \begin{pmatrix} \Gamma_v^{11} & \Gamma_v^{12} \\ \Gamma_v^{12} & \Gamma_v^{22} \end{pmatrix} \quad (\text{B.25})$$

avec  $\Gamma_v^{ij} = \mathbf{z}_i^T \mathbf{P}_v^a \mathbf{z}_j$ . Une matrice  $\boldsymbol{\Gamma}_v$  de dimensions  $2 \times 2$  est obtenue par voxel. Plus précisément,

$$\boldsymbol{\Sigma}_v = \frac{1}{\det \boldsymbol{\Gamma}_v} \begin{pmatrix} \Gamma_v^{22} & -\Gamma_v^{12} \\ -\Gamma_v^{12} & \Gamma_v^{11} \end{pmatrix}. \quad (\text{B.26})$$

Introduisons aussi le vecteur à deux composantes

$$\mathbf{w}_v = \begin{pmatrix} w_v^1 \\ w_v^2 \end{pmatrix} = \mathbf{Z}^T \mathbf{P}_v^a \mathbf{X}_v = \mathbf{Z}^T \mathbf{M} \quad (\text{B.27})$$

tel que

$$\mathbf{M}^T \mathbf{Z} \boldsymbol{\Sigma}_v \mathbf{Z}^T \mathbf{M} = \mathbf{w}_v^T \boldsymbol{\Sigma}_v \mathbf{w}_v = \Sigma_v^{11} (w_v^1)^2 + \Sigma_v^{22} (w_v^2)^2 + 2 \Sigma_v^{12} w_v^1 w_v^2. \quad (\text{B.28})$$

L'implémentation en Matlab sans boucle du critère s'obtient maintenant facilement, à base de quantités qui sont des vecteurs de taille  $V$  ( $Y$  était une matrice  $N \times V$ ). Par exemple voici l'implémentation du critère de la méthode WLS dans le cas où  $a = 1$  :

```

fonction [crit,P1,P2] = fun_crit_a1(Z,Y)
%% Dérivée partielle du critère en fonction d'un paramètre du modèle à estimer pour a=1
%% Dimensions : Y [N*V]; z1 [N*1]; z2 [N*1]; avec N points et V voxels
N = length(Z);
z1 = Z(:,1); z2 = Z(:,2);
l = ones(N,1);
Gamma11 = abs(Y)'*z1.^2;
Gamma22 = abs(Y)'*z2.^2;
Gamma12 = abs(Y)'*z1.*z2;
detGamma = Gamma11.*Gamma22-Gamma12.^2;
Sigma11 = Gamma22./detGamma;

```

```

Sigma22 = Gamma11./detGamma;
Sigma12 = -Gamma12./detGamma;
w1 = (Y-1)'*z1;
w2 = (Y-1)'*z2;
P1 = sum( abs(Y)'*((1./Y)-1).^2 );
P2 = - Sigma11' .*w1.^2-Sigma22' .*w2.^2-2*Sigma12' .*(w1.*w2);
crit = sum(P1+P2);

```

### B.3.2 Implémentation des gradients du critère à minimiser

L'objectif est d'exprimer le gradient du critère de la méthode WLS (6.20a) sans l'utilisation de boucle. Pour cela, nous ré-écrivons le gradient du critère

$$\frac{\partial J_{WLS}(\boldsymbol{\theta}, \hat{\boldsymbol{\beta}})}{\partial \boldsymbol{\theta}} = -2 \sum_{v=1}^V \mathbf{X}_v^T \mathbf{B}_v \mathbf{X}_v \quad (\text{B.29a})$$

$$= -2 \sum_{v=1}^V \mathbf{M}^T \mathbf{Z} \boldsymbol{\Sigma}_v \frac{\partial \mathbf{Z}^T}{\partial \boldsymbol{\theta}} (\mathbf{I} - \mathbf{P}_v^a \mathbf{Z} \boldsymbol{\Sigma}_v \mathbf{Z}^T) \mathbf{M} \quad (\text{B.29b})$$

$$= -2 \sum_{v=1}^V \mathbf{w}^T \boldsymbol{\Sigma}_v \frac{\partial \mathbf{Z}^T}{\partial \boldsymbol{\theta}} (\mathbf{I} - \mathbf{P}_v^a \mathbf{Z} \boldsymbol{\Sigma}_v \mathbf{Z}^T) \mathbf{M} \quad (\text{B.29c})$$

$$= -2 \sum_{v=1}^V \mathbf{w}^T \boldsymbol{\Sigma}_v \left( \frac{\partial \mathbf{w}_v}{\partial \boldsymbol{\theta}} - \frac{\partial \mathbf{Z}^T}{\partial \boldsymbol{\theta}} \mathbf{P}_v^a \mathbf{Z} \boldsymbol{\Sigma}_v \mathbf{w}_v \right) \quad (\text{B.29d})$$

$$= -2 \sum_{v=1}^V \mathbf{c}_v^T \left( \frac{\partial \mathbf{w}_v}{\partial \boldsymbol{\theta}} - \mathbf{e}_v \right) \quad (\text{B.29e})$$

où  $\mathbf{M} = \mathbf{P}_v^a \mathbf{X}_v = \mathbf{y}_v^a - \mathbf{y}_v^{a-1}$ ,  $\mathbf{w}_v = \mathbf{Z}^T \mathbf{M}$ ,  $\frac{\partial \mathbf{w}_v}{\partial \boldsymbol{\theta}} = \frac{\partial \mathbf{Z}^T}{\partial \boldsymbol{\theta}} \mathbf{M}$ ,  $\mathbf{c}_v = \boldsymbol{\Sigma}_v \mathbf{w}_v$  et  $\mathbf{e}_v = \frac{\partial \mathbf{Z}^T}{\partial \boldsymbol{\theta}} \mathbf{P}_v^a \mathbf{Z} \mathbf{c}_v$ .

Nous posons la matrice intermédiaire  $\mathbf{A}_v = \frac{\partial \mathbf{Z}^T}{\partial \boldsymbol{\theta}} \mathbf{P}_v^a \mathbf{Z}$

$$\mathbf{A}_v = \begin{pmatrix} a_v^{11} & a_v^{12} \\ a_v^{21} & a_v^{22} \end{pmatrix} \quad (\text{B.30})$$

avec  $a_v^{ij} = \mathbf{z}_i^T \mathbf{P}_v^a \frac{\partial \mathbf{Z}}{\partial \theta_j}$  où  $\frac{\partial \mathbf{Z}}{\partial \theta_j}$  est exprimé dans B.1.3, et

$$\mathbf{c}_v = \begin{pmatrix} c_v^1 \\ c_v^2 \end{pmatrix} = \frac{1}{\Delta_v} \begin{pmatrix} \Gamma_v^{22} w_v^1 - \Gamma_v^{12} w_v^2 \\ \Gamma_v^{11} w_v^2 - \Gamma_v^{12} w_v^1 \end{pmatrix}, \quad (\text{B.31})$$

$$\mathbf{e}_v = \begin{pmatrix} a_v^{11} c_v^1 + a_v^{21} c_v^2 \\ a_v^{22} c_v^2 + a_v^{12} c_v^1 \end{pmatrix}. \quad (\text{B.32})$$

L'implémentation en Matlab sans boucle du gradient du critère s'obtient maintenant facilement, à base de quantités qui sont des vecteurs de taille  $V$ , avec  $\mathbf{d}\mathbf{z}_i = \frac{\partial}{\partial \boldsymbol{\theta}} z_i(t, \boldsymbol{\theta})$ ,  $\mathbf{d}\mathbf{w}_i = \frac{\partial}{\partial \boldsymbol{\theta}} \mathbf{w}_{i_v}(t, \boldsymbol{\theta})$ . Par exemple, voici l'implémentation du gradient du critère de la méthode WLS dans le cas où  $a = 1$  :

```
function[dcrit] = fun_dcrit_a1(Y,Z,dZ)
```

```
%% Dérivée partielle du critère en fonction d'un paramètre du modèle à estimer pour a=1
```

```

%% Dimensions : Y [N*V]; z1 [N*1]; z2 [N*1]; dz1 [N*1]; dz2 [N*1], N points et V voxels
N = length(Z); 1 = ones(N,1);
z1 = Z(:,1); z2 = Z(:,2);
dz1 = dZ(:,1); dz2 = dZ(:,2);
Gamma11 = abs(Y)'*z1.^2;
Gamma22 = abs(Y)'*z2.^2;
Gamma12 = abs(Y)'*(z1.*z2);
detGamma= Gamma11.*Gamma22 - Gamma12.^2;
Sigma11 = Gamma22./detGamma;
Sigma22 = Gamma11./detGamma;
Sigma12 = -Gamma12./detGamma;
a11 = abs(Y)'*(z1.*dz1);
a22 = abs(Y)'*(z2.*dz2);
a12 = abs(Y)'*(z1.*dz2);
a21 = abs(Y)'*(z2.*dz1);
w1 = (Y-1)'*z1;
w2 = (Y-1)'*z2;
dw1= (Y-1)'*dz1;
dw2= (Y-1)'*dz2;
c1 = Sigma11.*w1 + Sigma12.*w2;
c2 = Sigma12.*w1 + Sigma22.*w2;
e1 = a11.*c1 + a12.*c2;
e2 = a21.*c1 + a22.*c2;
dcrit = - 2*sum(c1.*(dw1-e1) + c2.*(dw2-e2));

```

### B.3.3 Trouver une solution dans le bassin d'attraction des solutions

Dans le cas de moindres carrés linéaires, nous pouvons construire la matrice de covariance du vecteur  $\hat{\theta}$  notée  $\mathbf{R}$ . À partir de cette matrice  $\mathbf{R}$ , nous allons calculer une distance  $d$ . Si cette distance  $d$  est inférieure ou égale à un seuil fixé arbitrairement, garantissant un faible écart entre le vecteur estimé  $\hat{\theta}$  et le vecteur des paramètres connus  $\theta^*$ , par conséquent le vecteur  $\hat{\theta}$  estimé appartiendra au bassin d'attraction des solutions proche du minimum global du critère considéré. Nous faisons l'approximation du modèle suivant :

$$\mathbf{y} = \mathbf{A}\boldsymbol{\theta} + \mathbf{b} \quad (\text{B.33})$$

avec

$$\hat{\boldsymbol{\theta}} = (\mathbf{A}^T \mathbf{A})^{-1} \mathbf{A}^T \mathbf{y} = (\mathbf{A}^T \mathbf{A})^{-1} \mathbf{A}^T (\mathbf{A}\boldsymbol{\theta}^* + \mathbf{b}) = \boldsymbol{\theta}^* + (\mathbf{A}^T \mathbf{A})^{-1} \mathbf{A}^T \mathbf{b} \quad (\text{B.34a})$$

et  $\mathbf{y}$  le signal de débit,  $\mathbf{A}$  une matrice de régression,  $\boldsymbol{\theta}$  le vecteur de paramètres et  $\mathbf{b}$  le bruit résiduel entre le signal utile et le modèle. La matrice de covariance des  $\hat{\boldsymbol{\theta}}$  s'exprime selon

$$\mathbf{R} = E[(\hat{\boldsymbol{\theta}} - \boldsymbol{\theta}^*)(\hat{\boldsymbol{\theta}} - \boldsymbol{\theta}^*)^T] = E\left[\left((\mathbf{A}^T \mathbf{A})^{-1} \mathbf{A}^T \mathbf{b}\right) \left((\mathbf{A}^T \mathbf{A})^{-1} \mathbf{A}^T \mathbf{b}\right)^T\right] \approx (\mathbf{A}^T \mathbf{A})^{-1} \sigma^2 \quad (\text{B.35a})$$

avec  $\mathbf{A}$  la matrice de sensibilité exprimée à partir du développement limité local autour de  $\boldsymbol{\theta}^*$  par la matrice jacobienne  $\frac{\partial}{\partial \boldsymbol{\theta}} \mathbf{y}$ . Nous faisons l'hypothèse d'un bruit additif gaussien centré alors, nous pouvons écrire

$$\hat{\boldsymbol{\theta}} \sim (\boldsymbol{\theta}^*, \mathbf{R}) \quad (\text{B.36})$$

$$f(\hat{\boldsymbol{\theta}}) \propto \exp(-(\hat{\boldsymbol{\theta}} - \boldsymbol{\theta}^*)^T \frac{\mathbf{R}^{-1}}{2} (\hat{\boldsymbol{\theta}} - \boldsymbol{\theta}^*)). \quad (\text{B.37})$$

Nous cherchons à exprimer une distance  $d$  à partir de la matrice de covariance  $\mathbf{R}$  des paramètres estimés  $\hat{\boldsymbol{\theta}}$ . Cette distance permet d'avoir un écart inférieur ou égale à  $N\sigma$  entre le vecteur de paramètres estimés  $\hat{\boldsymbol{\theta}}$  et le vecteur de paramètres connus  $\boldsymbol{\theta}^*$

$$\|\hat{\boldsymbol{\theta}} - \boldsymbol{\theta}^*\|_2 \leq N\sigma \quad (\text{B.38a})$$

$$(\hat{\boldsymbol{\theta}} - \boldsymbol{\theta}^*)^T \mathbf{R}^{-1} (\hat{\boldsymbol{\theta}} - \boldsymbol{\theta}^*) \leq N\sigma \quad (\text{B.38b})$$

et à partir de (B.37)

$$(\hat{\boldsymbol{\theta}} - \boldsymbol{\theta}^*)^T \frac{\mathbf{R}^{-1}}{2} (\hat{\boldsymbol{\theta}} - \boldsymbol{\theta}^*) \leq d. \quad (\text{B.39a})$$

Ceci nous donne l'égalité suivante

$$2\sigma^2 d = (N\sigma)^2 \Leftrightarrow d = N^2/2. \quad (\text{B.40a})$$

Cette distance  $d$  permet d'évaluer la sensibilité de l'estimation. Ainsi, nous définissons qu'une solution appartient au bassin d'attraction des solutions si le vecteur estimé  $\hat{\boldsymbol{\theta}}$  est distant à  $4\sigma$  de  $\boldsymbol{\theta}^*$ . C'est-à-dire que le vecteur  $\hat{\boldsymbol{\theta}}$  est solution si  $d \leq 8$ .

### B.3.4 Implémentation de l'estimation des poids voxéliques $\beta_{1_v}$ et $\beta_{2_v}$ par la méthode WLS avec les moindres carrés linéaires

Le modèle de l'inverse des données de débit relatif est linéaire par rapport au couple de paramètres voxéliques  $\beta_v$ . Ceci permet une estimation est indépendante entre les voxels. Un problème inverse de  $[2V]$ -dimensions est résolu par la méthode des moindres carrés linéaires. Un exemple d'implémentation de l'estimation des  $\hat{\beta}_v$  est présenté pour  $a = [0, 1, 2, 3, 4]$ .

```
%% Estimation des beta_v par résolution des moindres carrés linéaires
%% Dimensions : Y [N*V]; z1 [N*1]; z2 [N*1], avec N points et V voxels
X = 1./Y;
M = [z1, z2];
beta0 = zeros(V,2);beta1 = zeros(V,2);beta2 = zeros(V,2); %a=0%a=1%a=2
beta3 = zeros(V,2);beta4 = zeros(V,2); %a=3%a=4
for v=1:V
    beta0(v,:) = ((X(:,v)-1)'*M)/(M'*M);
    beta1(v,:) = ((1-Y(:,v))'*M)/((sqrt(Y(:,v)).*M)'*(sqrt(Y(:,v)).*M));
    beta2(v,:) = ((Y(:,v)-Y(:,v).^2)'*M)/((Y(:,v).*M)'*(Y(:,v).*M));
    beta3(v,:) = ((Y(:,v).^2-Y(:,v).^3)'*M)/(((Y(:,v).^1.5).*M)'*((Y(:,v).^1.5).*M));
    beta4(v,:) = ((Y(:,v).^3-Y(:,v).^4)'*M)/(((Y(:,v).^2).*M)'*((Y(:,v).^2).*M));
end
```



# Figures complémentaires : choix de $a$ optimal pour la méthode WLS

## C.1 Estimation des paramètres dynamiques $\theta$ avec la méthode WLS pour $\alpha = 0.7$

Les figures ci-dessous présentent des résultats complémentaires de l'estimateur  $\hat{\theta}$  obtenus lors de l'étude empirique (section 6.7.1.2). Dans cette section, nous avons choisi d'illustrer nos résultats avec des RMSE, ces valeurs s'expliquent par la variance et le biais de l'estimateur  $\hat{\theta}$  (6.23). Dans l'idéal, le meilleur estimateur doit être le moins biaisé possible, quant est-il pour les différentes valeurs du hyperparamètre de pondération  $a \in \{0, 1, 2, 3, 4\}$ . La figure C.1 montre que la méthode avec  $a = 1$  donne la meilleure estimation des paramètres  $\lambda_2$ ,  $\lambda_3$  et  $\tau$  proches de la valeur originale (ligne pointillée noire). La figure C.2 montre que le paramètre  $\lambda_3$  est estimé avec la plus grande variance. La variance est très faible pour  $\lambda_2$  et  $\tau$  surtout pour  $a = 1$ . La figure C.3 montre que la méthode  $a = 1$  est la moins biaisée pour les trois paramètres estimés. C'est la variance qui explique la valeur de RMSE avec l'estimateur  $a = 1$  qui est très peu biaisé.

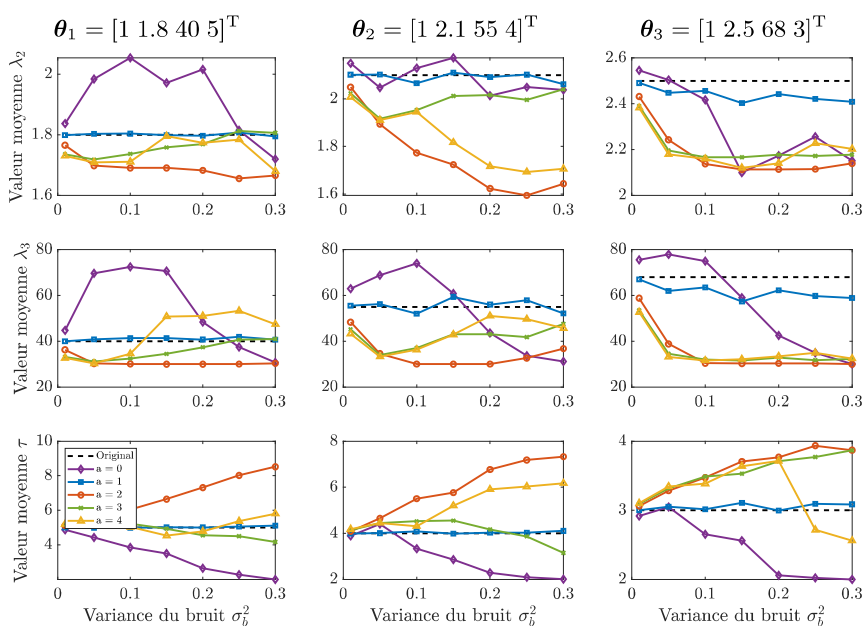


FIGURE C.1 – Valeur moyenne des paramètres estimés  $\hat{\theta}$  avec la méthode WLS pour  $\alpha = 0.7$  et  $\gamma = 1$  sur 50 expériences d'estimation.

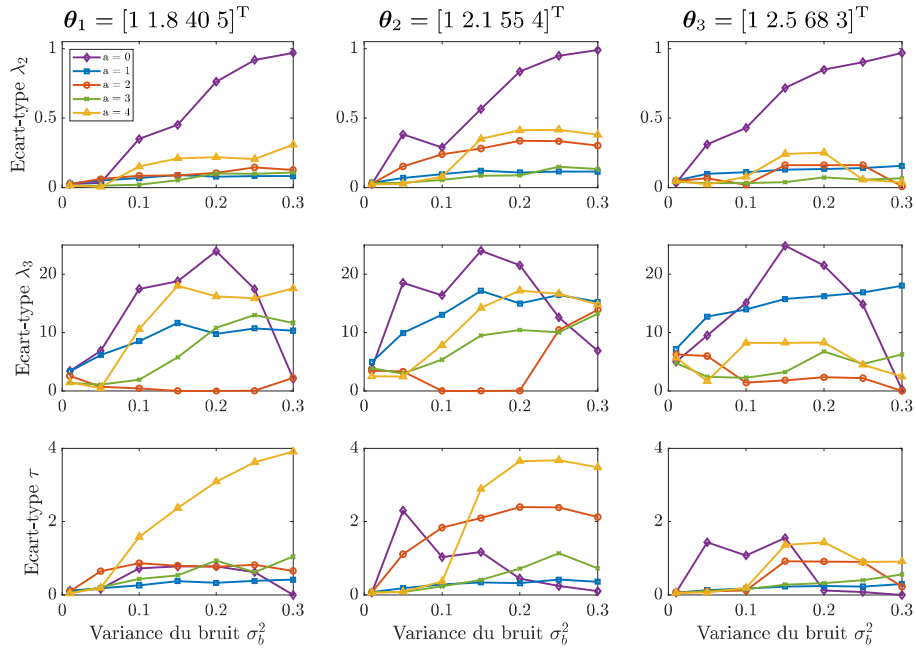


FIGURE C.2 – Écart-type de l'estimateur  $\hat{\theta}$  de la méthode WLS pour  $\alpha = 0.7$  et  $\gamma = 1$  sur 50 expériences d'estimation.

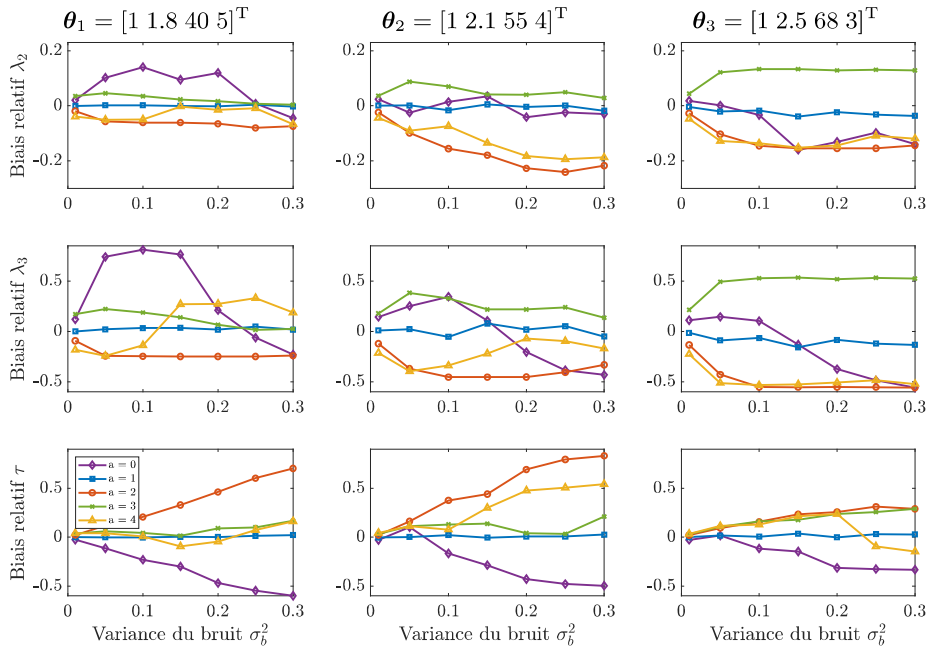


FIGURE C.3 – Biais relatif de l'estimateur  $\hat{\theta}$  de la méthode WLS pour  $\alpha = 0.7$  et  $\gamma = 1$  sur 50 expériences d'estimation.

## C.1. Estimation des paramètres dynamiques $\theta$ avec la méthode WLS pour $\alpha = 175$

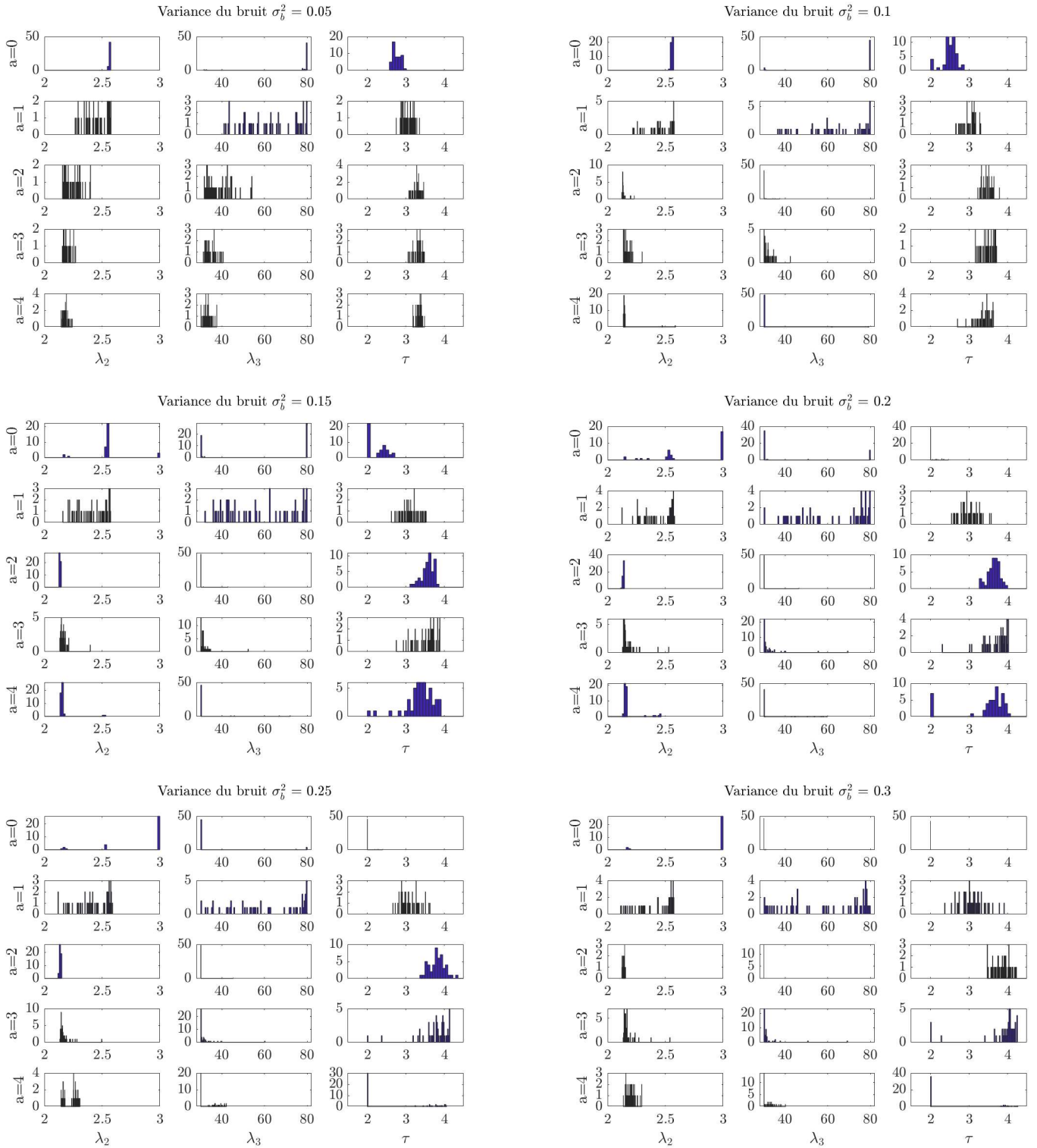


FIGURE C.4 – Comparaison des histogrammes des paramètres dynamiques de forme  $\hat{\lambda}_2$ ,  $\hat{\lambda}_3$  et  $\hat{\tau}$  estimés pour 50 expériences d’estimation avec la méthode WLS pour  $a = 0, 1, 2, 3$  et  $4$ . Une expérience d’estimation est ici caractérisée pour une région d’intérêt (un vecteur  $\theta^*$  commun, et 50 couples identiques  $\beta_v = [\bar{\alpha}, \gamma]$ , 50 bruits additifs gaussiens différents générés avec la même variance  $\sigma_b^2$  pour les 50 voxels) par 50 initialisations pour trouver la meilleure solution en évitant les minima locaux. Résultat dans le cas où  $\theta_2^* = [1, 2.5, 68, 3]^T$

## C.2 Estimation des poids voxéliques $\beta$ avec la méthode WLS pour $\alpha = 0.7$

Les figures ci-dessous présentent des résultats complémentaires de l'estimateur  $\hat{\beta}$  obtenus lors de l'étude empirique (section 6.7.1.3). Elles permettent d'expliquer les valeurs de RMSE obtenues et présentées dans la figure 6.7. La figure C.5 montre les statistiques calculées sur  $\beta_1$  à partir des résultats de l'étude empirique et la figure C.6 ceux calculés pour  $\beta_2$ .

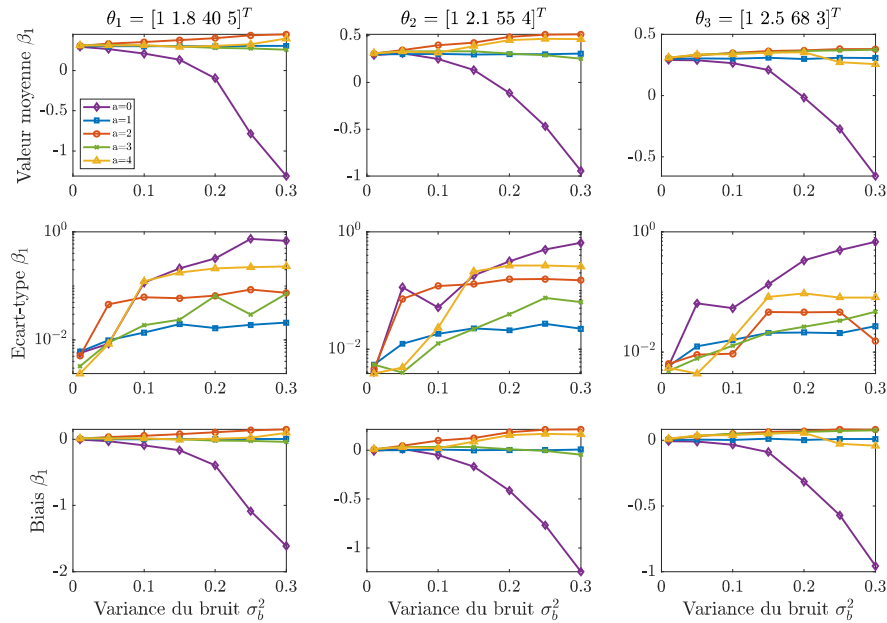


FIGURE C.5 – Comparaison de la méthode WLS pour différentes valeurs de  $a$  pour l'estimation  $\beta_1$  pour  $\alpha = 0.7$  et  $\gamma = 1$  sur 50 expériences d'estimation.

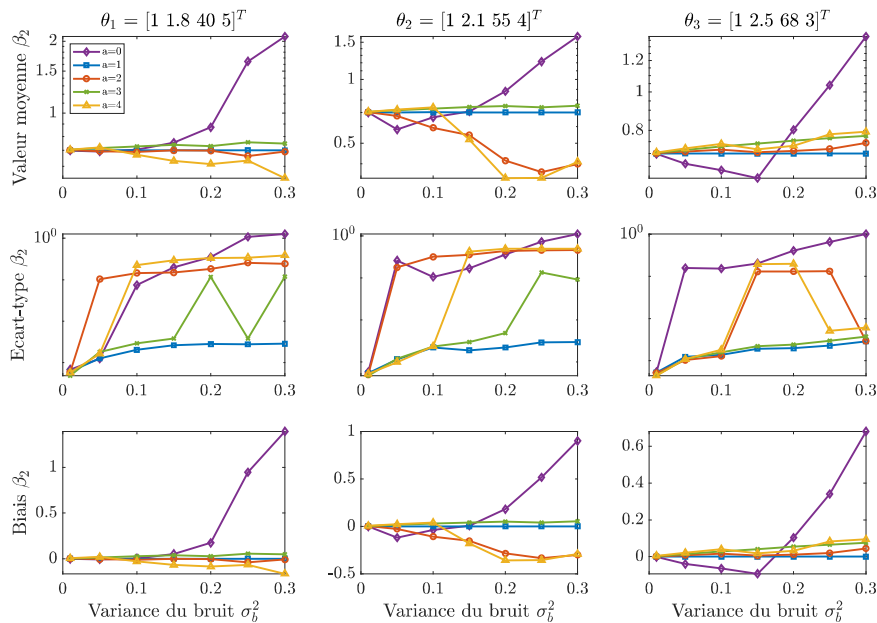


FIGURE C.6 – Comparaison de la méthode WLS pour différentes valeurs de  $a$  pour l'estimation  $\beta_2$  pour  $\alpha = 0.7$  et  $\gamma = 1$  sur 50 expériences d'estimation.

### C.3 Estimation avec la méthode WLS pour $\alpha = 0.85$

L'étude empirique présentée dans la section 6.7.1.3 a été réalisée dans différentes conditions notamment pour des  $\alpha_v$  générés suivant une loi bêta de valeur moyenne  $\bar{\alpha} = 0.85$  (figure 6.2). Par un souci d'exhaustivité, ces résultats ne sont présentés qu'en annexe du manuscrit de thèse. Avec  $\bar{\alpha} = 0.85$ , la composante rapide est plus difficile à estimer surtout lorsque le rapport signal à bruit diminue. Les résultats d'estimation pour  $a \in \{0, 1, 2, 3, 4\}$  sont similaires à ceux obtenus dans la section 6.7.1.3. Parmi 50 voxels, lorsque le nombre de voxels avec de fortes contributions de la composante rapide diminue ( $\alpha_v < 0.6$ ), la résolution du problème inverse n'en devient pas plus compliquée surtout avec la méthode  $a = 1$ . La figure C.7 montre que la méthode WLS avec  $a = 1$  obtient une fois de plus les meilleures valeurs de RMSE moyen pour les composantes  $v_1(t)$  et  $v_2(t)$  avec les mêmes ordres de grandeur. Elle est la plus rapide à converger et elle garantit le meilleur taux de réussite d'estimation (Figure C.8). Le paramètre  $\tau$  est une fois de plus le plus facile à estimer avec la méthode WLS avec  $a = 1$ , et le paramètres  $\lambda_3$  est le plus difficile avec des RMSE plus grands, car son échelle diffère par rapport aux autres paramètres C.9. Une fois de plus c'est la variance qui explique la valeur de RMSE avec l'estimateur  $a = 1$  qui est très peu biaisé.

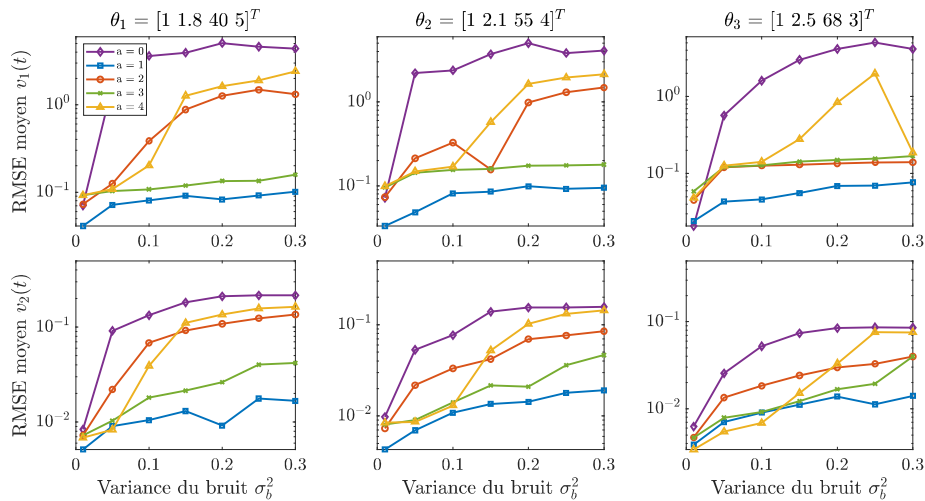


FIGURE C.7 – Comparaison de la méthode WLS pour différentes valeurs  $a$  en utilisant les RMSE de  $v_1(t, \hat{\theta}_{\text{WLS}})$  et  $v_2(t, \hat{\theta}_{\text{WLS}})$  moyennés sur 50 expériences d'estimation à partir des régions d'intérêt simulées de 50 mêmes voxels pour trois vecteurs  $\theta$  (un par colonne), et les paramètres voxéliques  $\beta_v = [0.15; 0.85]$  et  $\gamma_v = 1$ .

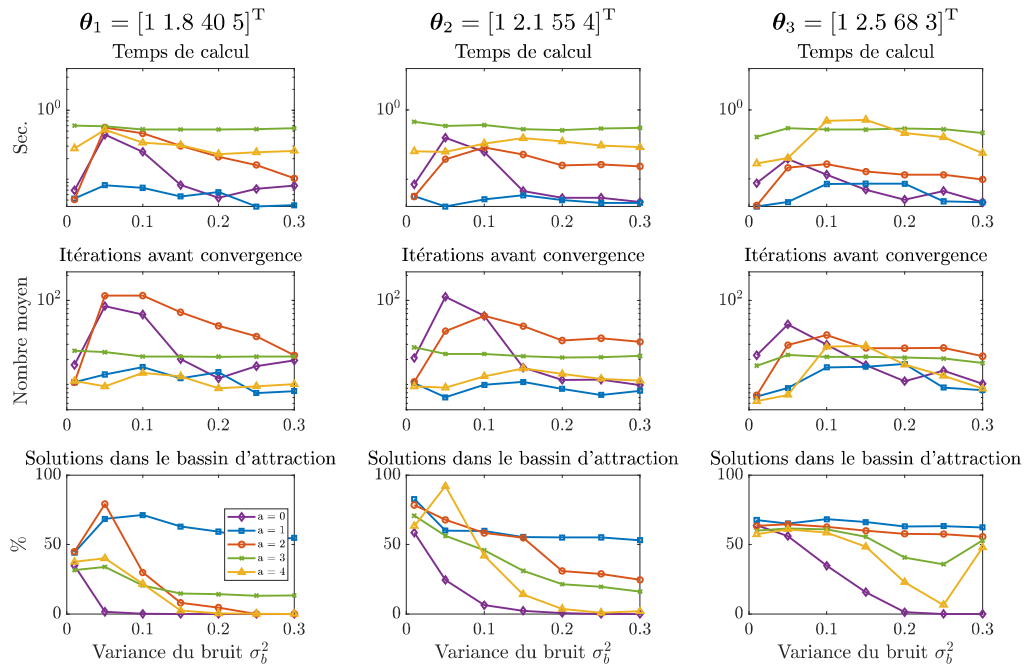


FIGURE C.8 – Caractéristiques moyennes liées à l'estimation de 3 vecteurs  $\hat{\theta}$ .

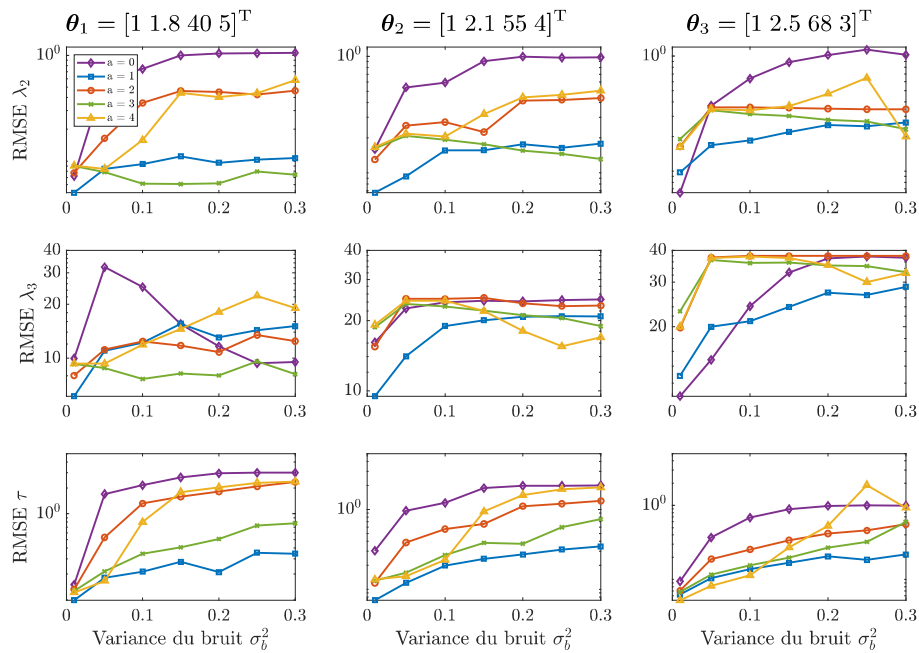


FIGURE C.9 – Valeurs de RMSE de l'estimateur  $\hat{\theta}$  obtenues pour 3 vecteurs  $\hat{\theta}$ .

		a=0			a=1			a=2		
Paramètre	$\sigma_b^2$	test-t	$p$	$p < 0.05$	test-t	$p$	$p < 0.05$	test-t	$p$	$p < 0.05$
$\lambda_2$	0.0100	2.5206	0.0150	1	4.3427	0.0001	1	69.0317	0.0000	1
	0.0500	-0.1777	0.8597	0	2.8373	0.0066	1	35.0455	0.0000	1
	0.1000	-1.9077	0.0623	0	3.6380	0.0007	1	25.6496	0.0000	1
	0.1500	0.2286	0.8201	0	3.4255	0.0013	1	25.3560	0.0000	1
	0.2000	2.0645	0.0443	1	3.1173	0.0031	1	21.4897	0.0000	1
	0.2500	1.3923	0.1701	0	2.9236	0.0052	1	16.8380	0.0000	1
	0.3000	2.2479	0.0291	1	2.6051	0.0121	1	18.6389	0.0000	1
$\lambda_3$	0.0100	0.1277	0.8989	0	3.2118	0.0023	1	1.5908	0.1181	0
	0.0500	-7.7132	0.0000	1	2.7325	0.0087	1	13.2801	0.0000	1
	0.1000	-5.3815	0.0000	1	3.8377	0.0004	1	11.3654	0.0000	1
	0.1500	-5.1579	0.0000	1	1.7064	0.0943	0	12.5238	0.0000	1
	0.2000	1.9639	0.0552	0	3.5178	0.0009	1	15.4796	0.0000	1
	0.2500	5.5446	0.0000	1	2.7544	0.0082	1	12.8570	0.0000	1
	0.3000	10.9628	0.0000	1	2.6426	0.0110	1	11.7127	0.0000	1
$\tau$	0.0100	3.1374	0.0029	1	3.8750	0.0003	1	1.6353	0.1084	0
	0.0500	4.3916	0.0001	1	3.3803	0.0014	1	0.7960	0.4299	0
	0.1000	6.2123	0.0000	1	3.3361	0.0016	1	-1.5650	0.1240	0
	0.1500	8.2484	0.0000	1	2.9251	0.0052	1	-1.4774	0.1460	0
	0.2000	10.4242	0.0000	1	3.9674	0.0002	1	-5.7534	0.0000	1
	0.2500	11.3876	0.0000	1	3.8751	0.0003	1	-7.3181	0.0000	1
	0.3000	13.6216	0.0000	1	2.1902	0.0333	1	-8.9753	0.0000	1
Paramètre	$\sigma_b^2$	a=3			a=4					
$\lambda_2$	0.0100	5.3984	0.0000	1	3.4494	0.0012	1			
	0.0500	6.0193	0.0000	1	6.3332	0.0000	1			
	0.1000	3.3295	0.0017	1	5.8727	0.0000	1			
	0.1500	5.9151	0.0000	1	2.8906	0.0057	1			
	0.2000	3.6603	0.0006	1	3.4731	0.0011	1			
	0.2500	3.4181	0.0013	1	4.4751	0.0000	1			
	0.3000	3.0982	0.0032	1	4.9755	0.0000	1			
$\lambda_3$	0.0100	3.8069	0.0004	1	3.5706	0.0008	1			
	0.0500	6.5783	0.0000	1	6.5365	0.0000	1			
	0.1000	5.0520	0.0000	1	4.8079	0.0000	1			
	0.1500	5.9508	0.0000	1	4.8217	0.0000	1			
	0.2000	4.6339	0.0000	1	2.9506	0.0049	1			
	0.2500	3.9139	0.0003	1	1.5793	0.1207	0			
	0.3000	2.1216	0.0389	1	2.2137	0.0315	1			
$\tau$	0.0100	1.3172	0.1939	0	3.3182	0.0017	1			
	0.0500	4.2355	0.0001	1	3.3214	0.0017	1			
	0.1000	4.8354	0.0000	1	3.2275	0.0022	1			
	0.1500	4.7916	0.0000	1	3.6521	0.0006	1			
	0.2000	4.8416	0.0000	1	3.0265	0.0039	1			
	0.2500	7.5118	0.0000	1	0.9049	0.3699	0			
	0.3000	7.9231	0.0000	1	-0.3897	0.6985	0			

TABLE C.1 – Différence statistiquement significative entre  $\theta_0$  et  $\hat{\theta}$ , pour  $\theta_1 = [1 \ 1.8 \ 40 \ 5]$ ,  $\alpha = 0.7$  et  $\gamma = 1$ , pour l'étude empirique du choix de a avec la méthode WLS dans chaque condition 50 initialisations dans des bornes de paramètres réalistes.



# Figures complémentaires, méthodes LSA vs. WLS

## D.1 Estimation des paramètres dynamiques $\theta$ avec les méthodes LSA et WLS

Les figures ci-dessous sont complémentaires à celles présentées dans la section (6.7.2.2). Ces figures permettent d'interpréter les valeurs de RMSE calculées pour savoir s'il s'explique par la variance (écart-type) ou par le biais de l'estimateur  $\hat{\theta}$ . La figure D.1 montre que la méthode LSA dans des conditions réalistes à tendance à sous-estimer les paramètres  $\lambda_2$  et  $\lambda_3$ . Les méthodes réussissent bien à estimer le paramètres  $\tau$ . La figure D.2 montre que le biais d'estimation est très important avec la méthode LSA pour  $\sigma_\alpha^2 = 0.0001$ . Par ailleurs, la figure D.2 montre que les différentes méthodes ont les mêmes écart-types entre les solutions estimées pour les différentes variances de  $\alpha$ . Par conséquent, c'est le biais de la méthode LSA qui explique les valeurs de RMSE présentées dans la figure 6.11. La méthode WLS est très efficace dans des conditions réalistes de bruit et de variance de  $\alpha$  en termes de biais et de variance d'estimateur.

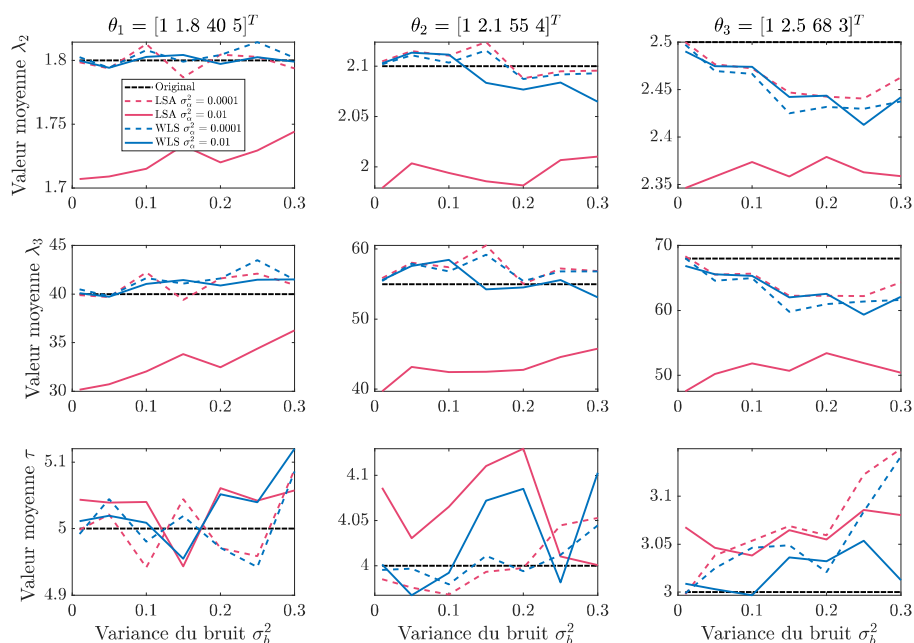


FIGURE D.1 – Comparaison des méthodes LSA et WLS par les valeurs moyennes des paramètres estimés pour 50 expériences d'estimation pour différentes variances  $\sigma_\alpha^2$ ,  $\bar{\alpha} = 0.7$  et  $\gamma = 1$ .

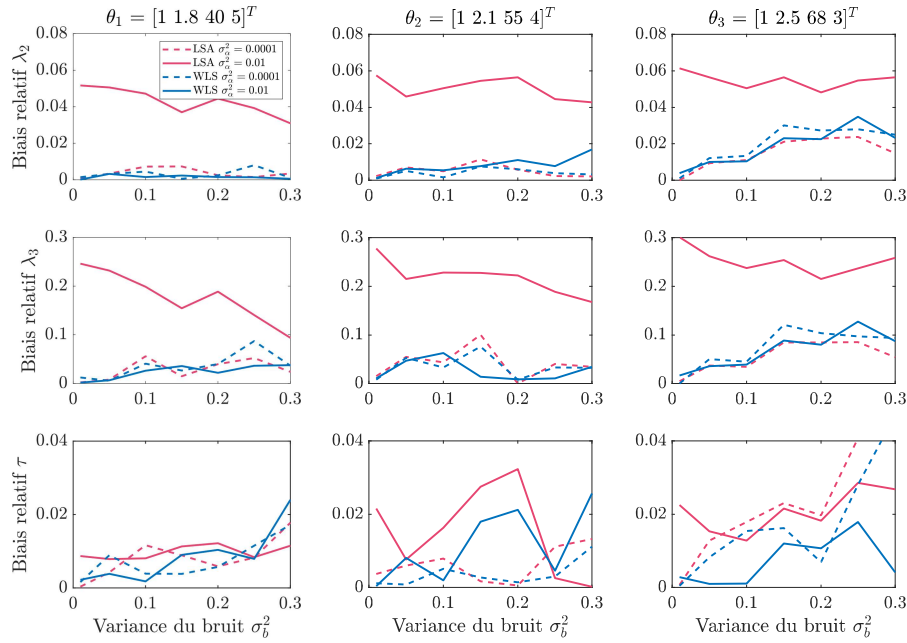


FIGURE D.2 – Comparaison des méthodes LSA et WLS par les biais relatifs de l'estimateur  $\hat{\theta}$  pour 50 expériences d'estimation pour différentes variances  $\sigma_\alpha^2$ ,  $\bar{\alpha} = 0.7$  et  $\gamma = 1$ .

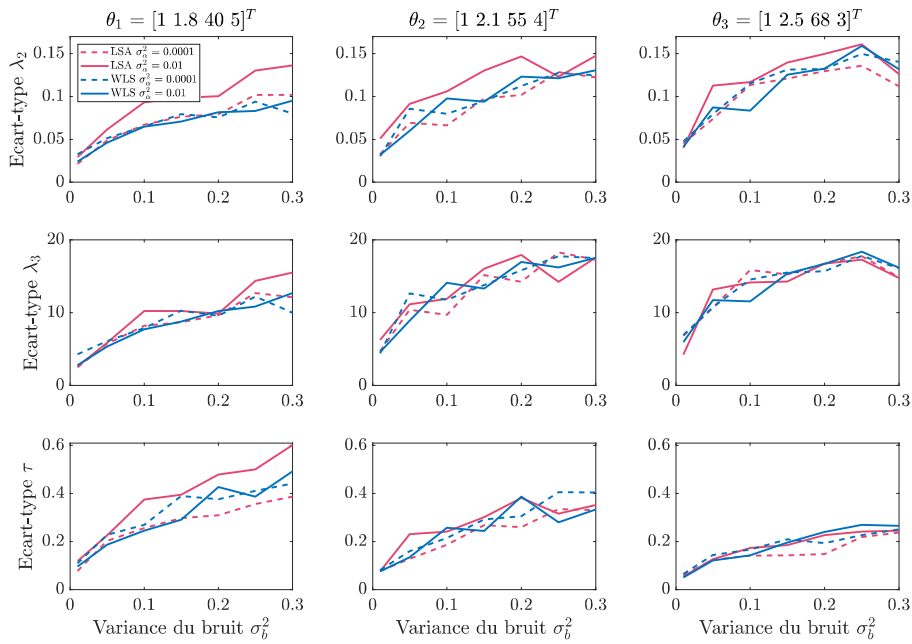


FIGURE D.3 – Comparaison des méthodes LSA et WLS par les écart-types de l'estimateur  $\hat{\theta}$  pour 50 expériences d'estimation pour différentes variances  $\sigma_\alpha^2$ ,  $\bar{\alpha} = 0.7$  et  $\gamma = 1$ .

## D.2 Estimation des couples de paramètres moyens $\beta$ avec les méthodes LSA, WLS, LSA+NLS, WLS+NLS

Les figures ci-dessous sont complémentaires à celles présentées dans la section (6.7.2.3). La figure D.4 montre la reconstruction des signaux de débits estimés du voxel moyen pour différentes régions d'intérêt. La méthode LSA (trait rose en pointillés) sur-estime toujours

l'amplitude du pic d'activation et sous-estime l'amplitude du signal en régime permanent par rapport au signal original (trait noir en pointillés). La méthode LSA+NLS (trait plein rose) a tendance à légèrement sur-estimer l'amplitude du signal en régime permanent quand les  $\alpha_v$  sont générés de manière dispersée autour d'une valeur moyenne  $\bar{\alpha} = 0.85$  (a,c). Les méthodes WLS et WLS+NLS donnent des ajustements satisfaisants entre le signal estimé moyen (en bleu) et le signal original.

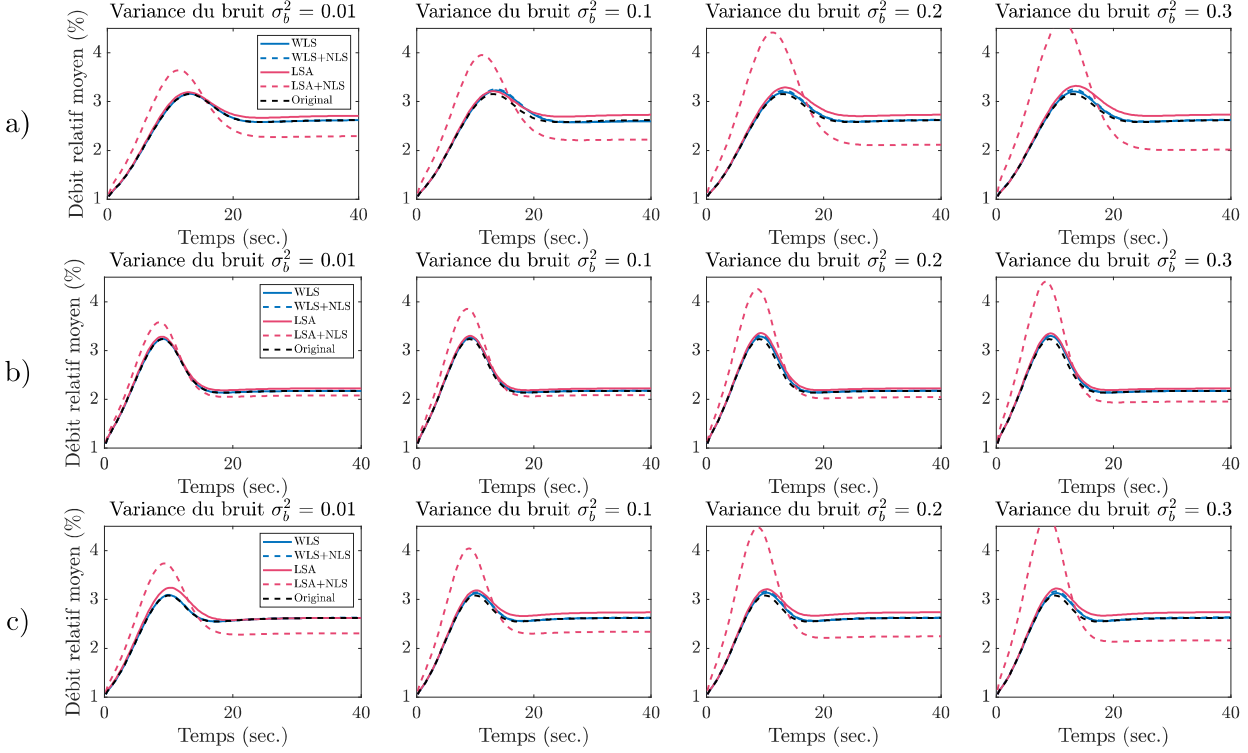


FIGURE D.4 – Reconstruction des variations de débit moyennes estimées d'une région d'intérêt de 50 voxels avec les méthodes LSA, LSA+NLS, WLS, et WLS+NLS, pour a)  $\theta_1^* = [1, 1.8, 40, 5]^T$  et  $\beta = [0.15, 0.85]^T$ , b)  $\theta_2^* = [1, 2.1, 55, 4]^T$  et  $\beta = [0.3, 0.7]^T$ , et c)  $\theta_2^* = [1, 2.1, 55, 4]^T$  et  $\beta = [0.15, 0.85]^T$ .

### D.3 Estimation des couples de paramètres voxéliques $\beta$ avec les méthodes LSA, WLS, LSA+NLS, WLS+NLS

Les figures ci-dessous sont complémentaires à celles présentées dans la section (6.7.2.3). La figure D.5 montre que les méthodes LSA+NLS, WLS et WLS+NLS ont des coûts de calcul plus faibles que la méthode LSA. Les figures D.6 et D.7 permettent d'interpréter les valeurs de RMSE calculées pour savoir s'il s'explique par la variance (écart-type) ou par le biais de l'estimateur des  $\hat{\beta}$ . La figure D.6 montre que les écart-types et le biais entre les paramètres voxéliques estimés  $\alpha$  et  $\gamma$  ont des valeurs plus importantes pour la méthode LSA+NLS que pour les méthodes WLS et WLS+NLS. La figure D.6a montre que les écart-types des paramètres  $\alpha$  sont légèrement plus faibles pour la méthode WLS+NLS que pour la méthode WLS. Ainsi, l'ajout de l'étape supplémentaire d'estimation avec la méthode NLS (section 6.2.2) permet de diminuer

sensiblement la variance de l'estimateur des  $\hat{\beta}$ . La figure D.6b montre que les estimateurs des méthodes WLS et WLS+NLS sont très peu biaisés.

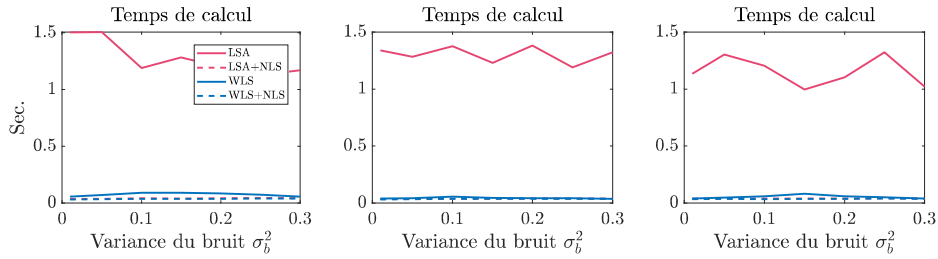


FIGURE D.5 – Durée moyenne mesurées pour estimer le meilleur couple de paramètres voxéliques  $\beta_v$  avec les différentes méthodes d'estimation.

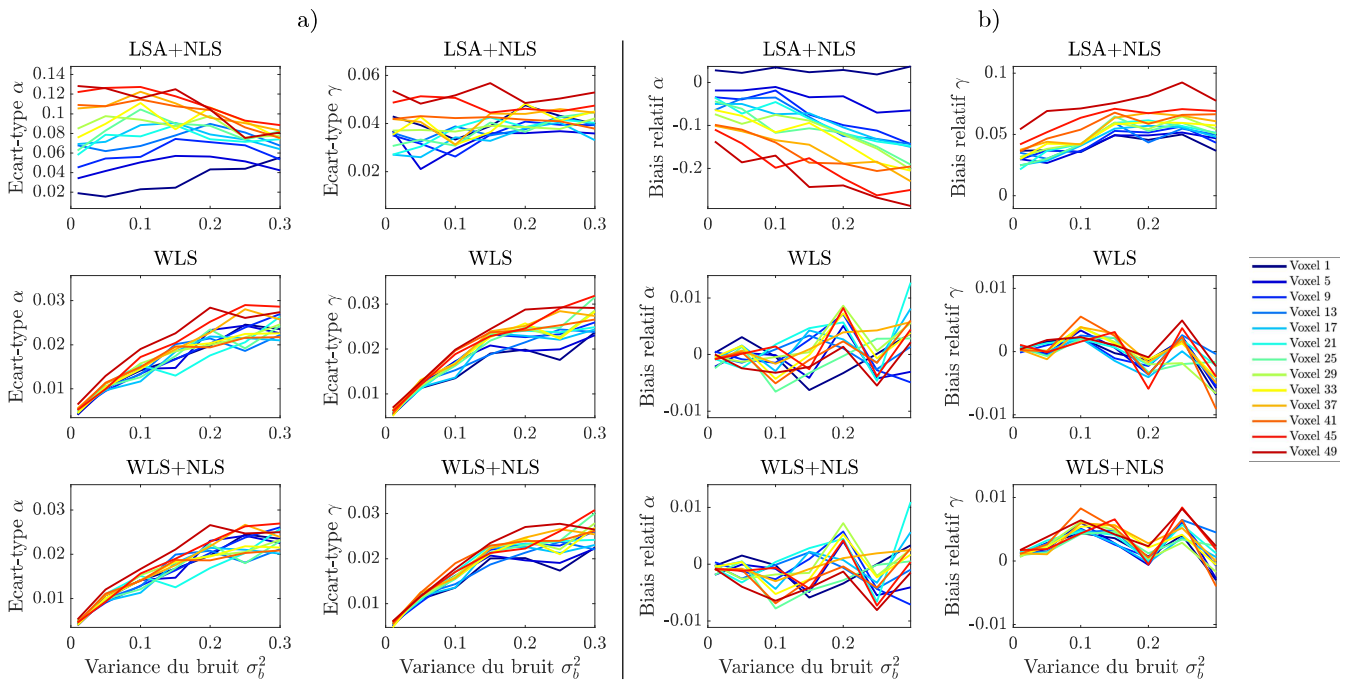


FIGURE D.6 – Comparaison des stratégies LSA+NLS, WLS, et WLS+NLS pour estimer les paramètres voxéliques  $\alpha_v$  et  $\gamma_v$ , pour le sujet simulé pour  $\theta_1^* = [1 \ 1.8 \ 40 \ 5]$ .

La figure D.7 montre les statistiques associées à l'estimation des paramètres  $\hat{\beta}_1$  et  $\hat{\beta}_2$ . Les valeurs RMSE de  $\hat{\beta}_1$  et  $\hat{\beta}_2$  s'expliquent pour la méthode LSA+NLS par des estimateurs qui sont biaisés avec des variances importantes. Au contraire des valeurs RMSE de  $\hat{\beta}_1$  et  $\hat{\beta}_2$  qui s'expliquent pour les méthodes WLS et WLS+NLS uniquement par la variance de l'estimateur.

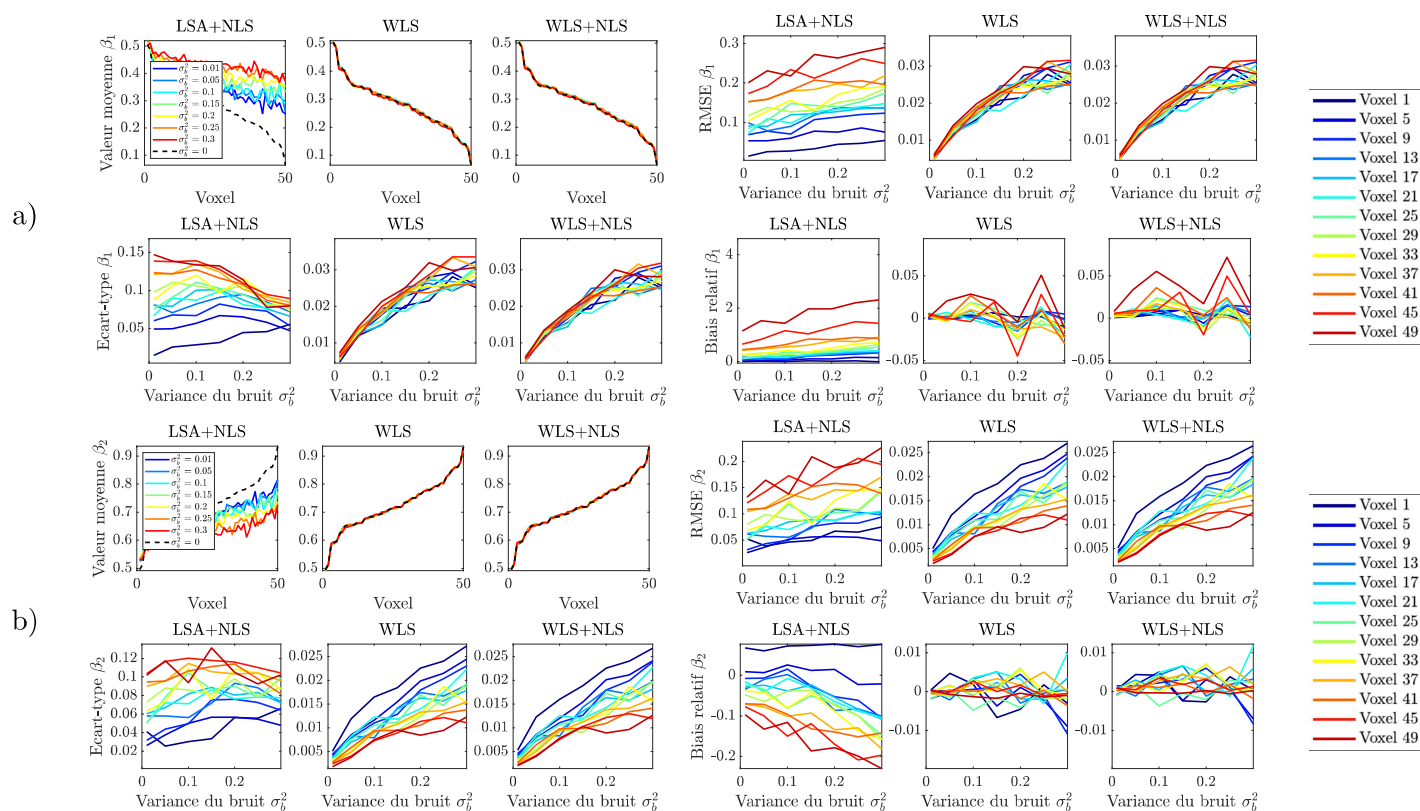


FIGURE D.7 – Comparaison des stratégies pour estimer les paramètres voxéliques  $\beta_{1_v}$  et  $\beta_{2_v}$ , pour le sujet simulé avec  $\theta_1$ .

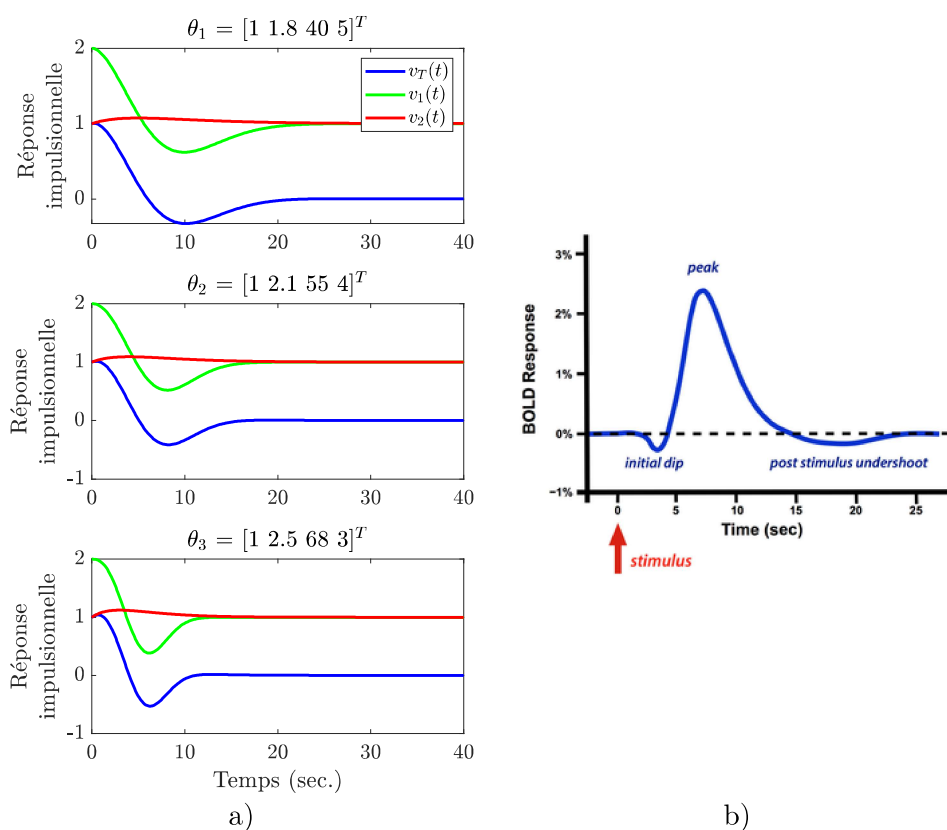


FIGURE D.8 – Allures de la fonction de réponse hémodynamique (FRH) a) du modèle Fast-Slow de volume avec  $\lambda_1 = 1$  pour différents  $\theta$  comparées à b) la forme supposée connue de cette fonction.

# Figures complémentaires, application aux données IRMf ASL

## E.1 Robustesse d'estimation des paramètres du modèle sur des données d'IRMf ASL

Les données des sujets Contrôles de l'étude CADACOUPL ont été divisées en deux échantillons afin de voir si l'estimation des paramètres du modèle Fast-Slow était robuste à partir de données réelles d'IRMf ASL (voir Figure 7.1). Les Figures E.1 et E.2 montrent la distribution des valeurs des paramètres moyens ( $\hat{\alpha}_{MOY}$ ,  $\hat{\gamma}_{MOY}$ ,  $\hat{\beta}_{1,MOY}$  et  $\hat{\beta}_{2,MOY}$ ) et voxéliques ( $\hat{\alpha}$ ,  $\hat{\gamma}$ ,  $\hat{\beta}_1$ , et  $\hat{\beta}_2$ ) estimés à partir de deux échantillons indépendants de données acquises chez les sujets Contrôles de l'étude CADACOUPL.

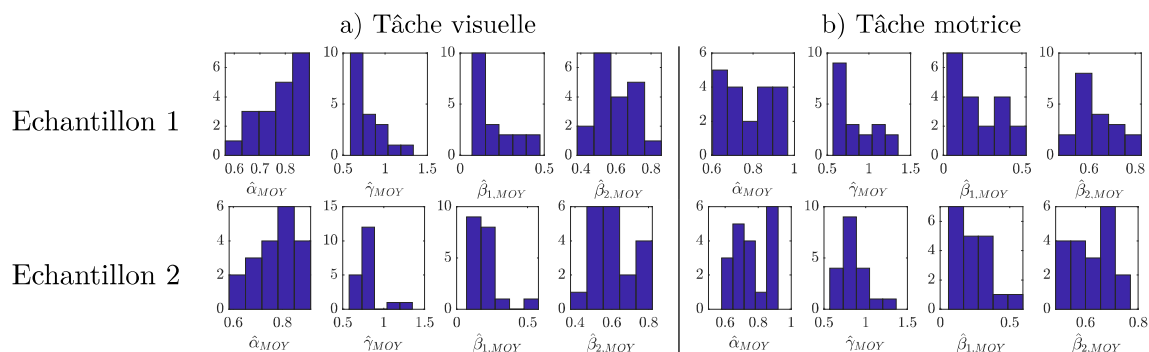


FIGURE E.1 – Histogrammes des paramètres moyens des deux groupes de sujets.

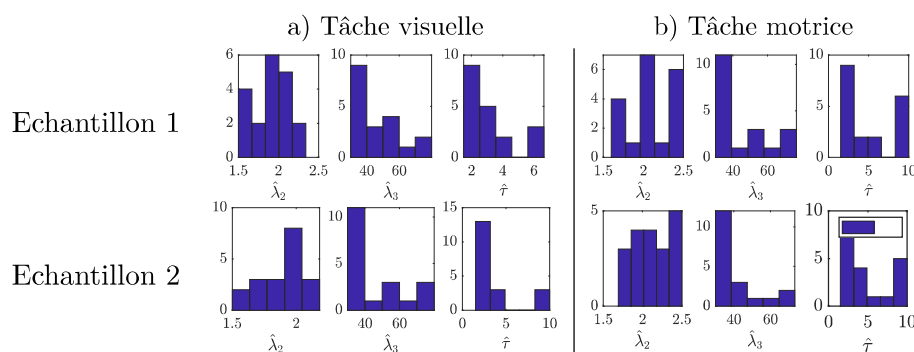
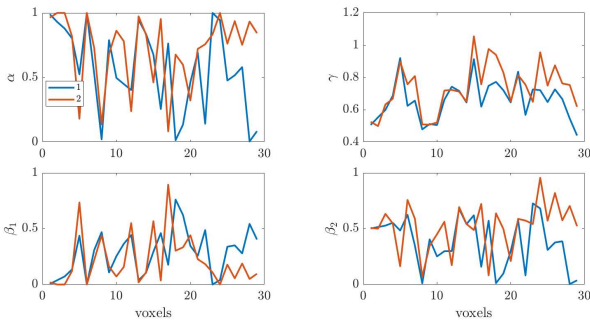


FIGURE E.2 – Histogrammes des paramètres voxéliques des deux groupes de sujets.

Les Figures E.3 et E.4 montrent la distribution des valeurs des paramètres voxéliques  $\hat{\alpha}$ ,  $\hat{\gamma}$ ,  $\hat{\beta}_1$ , et  $\hat{\beta}_2$  estimés à partir de deux échantillons indépendants de données acquises chez les sujets Contrôles. La Figure E.3 présente les résultats de la tâche visuelle pour les sujets H03, H21 et H22

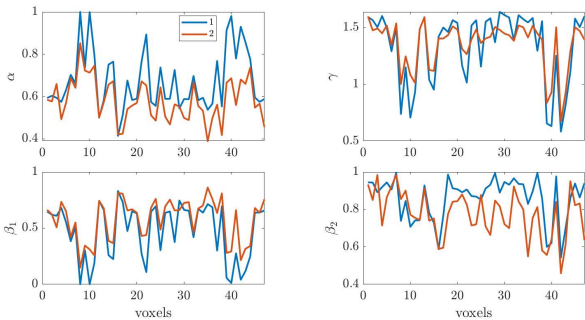
de l'étude CADACOUPL et la Figure E.4 ceux des sujets H29 et H36 pour la tâche motrice. Pour ces sujets, l'estimation des paramètres voxéliques n'est pas très reproductible entre les deux échantillons. Pour la tâche visuelle, un écart existe entre les valeurs estimées sur le premier échantillon comparé au second. Il est confirmé par de faibles valeurs de coefficients de corrélation  $\rho$  calculées à partir des coupes de distributions spatiales de ces paramètres (voir Figure 7.14). De plus, pour le sujet H03, les paramètres  $\hat{\gamma}$  et  $\hat{\beta}_2$  sont statistiquement différents entre les deux échantillons. Pour les sujets H21 et H22, les paramètres  $\hat{\alpha}$ ,  $\hat{\gamma}$  et  $\hat{\beta}_2$  sont statistiquement différents entre les deux échantillons. Pour la tâche motrice, la reproductibilité d'estimation de ces paramètres n'est pas garantie à cause du petit nombre de voxels composant la ROI motrice.

a) Sujet H03, 3<sup>ième</sup> sujet Contrôle,  $\rho_\alpha = 0.3106$ ,  $\rho_\gamma = 0.7902$ ,  $\rho_{\beta_1} = 0.3626$  et  $\rho_{\beta_2} = 0.1503$



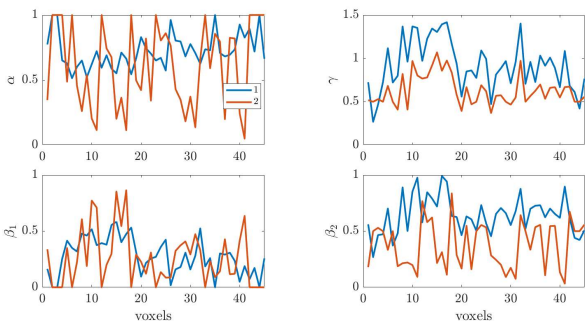
Tâche		Visuelle			
Paramètre		$\hat{\alpha}$	$\hat{\gamma}$	$\hat{\beta}_1$	$\hat{\beta}_2$
Moyenne	Partie 1	0.5644	0.6597	0.2809	0.3789
	Partie 2	0.7188	0.7345	0.2161	0.5184
Ecart type	Partie 1	0.3270	0.1197	0.2036	0.2242
	Partie 2	0.2785	0.1488	0.2328	0.2126
Test de Student	H0 rejetée	0	<b>1</b>	0	<b>1</b>
	p	0.0579	<b>0.0394</b>	0.2643	<b>0.0183</b>
Test de Wilcoxon	H0 rejetée	0	<b>1</b>	0	<b>1</b>
	p	0.0664	<b>0.0372</b>	0.1394	<b>0.0205</b>

b) Sujet H21, 12<sup>ième</sup> sujet Contrôle,  $\rho_\alpha = 0.8061$ ,  $\rho_\gamma = 0.9242$ ,  $\rho_{\beta_1} = 0.9082$  et  $\rho_{\beta_2} = 0.6012$



Tâche		Visuelle			
Paramètre		$\hat{\alpha}$	$\hat{\gamma}$	$\hat{\beta}_1$	$\hat{\beta}_2$
Moyenne	Partie 1	0.6748	1.3329	0.4737	0.8592
	Partie 2	0.5827	1.3507	0.5759	0.7748
Ecart type	Partie 1	0.1416	0.3148	0.2457	0.1150
	Partie 2	0.1004	0.2108	0.1873	0.1239
Test de Student	H0 rejetée	<b>1</b>	0	<b>1</b>	<b>1</b>
	p	<b>0.0005</b>	0.7481	<b>0.0256</b>	<b>0.0009</b>
Test de Wilcoxon	H0 rejetée	<b>1</b>	0	<b>1</b>	<b>1</b>
	p	<b>0.0004</b>	0.1304	<b>0.0207</b>	<b>0.0003</b>

c) Sujet H22, 13<sup>ième</sup> sujet Contrôle,  $\rho_\alpha = 0.1101$ ,  $\rho_\gamma = 0.8288$ ,  $\rho_{\beta_1} = 0.4465$  et  $\rho_{\beta_2} = -0.2182$

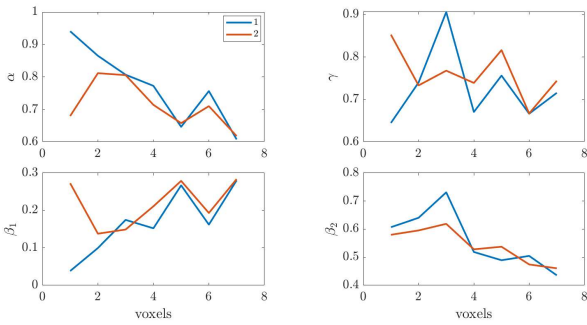


Tâche		Visuelle			
Paramètre		$\hat{\alpha}$	$\hat{\gamma}$	$\hat{\beta}_1$	$\hat{\beta}_2$
Moyenne	Partie 1	0.7230	0.9211	0.2787	0.6424
	Partie 2	0.6119	0.6328	0.2575	0.3753
Ecart type	Partie 1	0.1311	0.2881	0.1625	0.1660
	Partie 2	0.3240	0.1733	0.2471	0.2105
Test de Student	H0 rejetée	<b>1</b>	<b>1</b>	0	<b>1</b>
	p	<b>0.0357</b>	<b>0.000003</b>	0.6320	<b>0.000004</b>
Test de Wilcoxon	H0 rejetée	0	<b>1</b>	0	<b>1</b>
	p	0.2607	<b>0.000002</b>	0.2374	<b>0.000004</b>

FIGURE E.3 – Sujets a) H03 (13<sup>ième</sup>), b) H21 (12<sup>ième</sup>), c) H22 (13<sup>ième</sup>) sujets Contrôles, tâche visuelle, avec  $\rho$  les valeurs de coefficients de corrélation entre les distributions spatiales obtenues à partir des deux échantillons. Pour les deux échantillons, distribution des valeurs estimées des paramètres voxéliques, et statistiques.

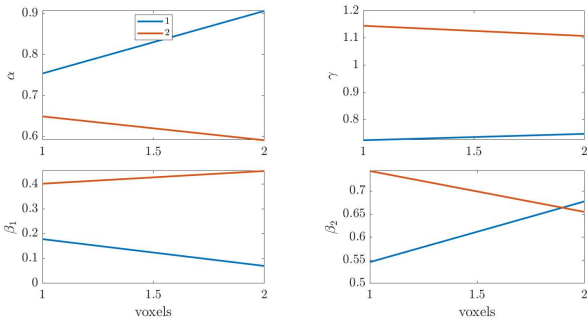
Les Figures E.5 et E.6 montrent que pour certains voxels des sujets Contrôles, l'estimation des paramètres n'a pas été suffisamment robuste. Elle entraîne une différence entre les allures

a) Sujet H29, 16<sup>ième</sup> sujet Contrôle,  $\rho_\alpha = 0.8505$ ,  $\rho_\gamma = 0.0648$ ,  $\rho_{\beta_1} = 0.3646$  et  $\rho_{\beta_2} = 0.9198$



Tâche		Motrice			
Paramètre		$\hat{\alpha}$	$\hat{\gamma}$	$\hat{\beta}_1$	$\hat{\beta}_2$
Moyenne	Partie 1	0.7712	0.7287	0.1678	0.5609
	Partie 2	0.7143	0.7602	0.2181	0.5421
Ecart type	Partie 1	0.1163	0.0882	0.0859	0.1027
	Partie 2	0.0723	0.0602	0.0617	0.0601
Test de Student	H0 rejetée	0	0	0	0
	p	0.2933	0.4509	0.2324	0.682
Test de Wilcoxon	H0 rejetée	0	0	0	0
	p	0.4557	0.3176	0.3176	0.9015

b) Sujet H36, 18<sup>ième</sup> sujet Contrôle,  $\rho_\alpha = -1$ ,  $\rho_\gamma = -1$ ,  $\rho_{\beta_1} = -1$  et  $\rho_{\beta_2} = -1$



Tâche		Visuelle			
Paramètre		$\hat{\alpha}$	$\hat{\gamma}$	$\hat{\beta}_1$	$\hat{\beta}_2$
Moyenne	Partie 1	0.8302	0.7359	0.1241	0.6118
	Partie 2	0.6202	1.1266	0.4274	0.6992
Ecart type	Partie 1	0.1078	0.0166	0.0765	0.0931
	Partie 2	0.0411	0.0265	0.0362	0.0627
Test de Student	H0 rejetée	0	<b>1</b>	<b>1</b>	0
	p	0.1236	<b>0.0032</b>	<b>0.0368</b>	0.3854
Test de Wilcoxon	H0 rejetée	0	0	0	0
	p	0.3333	0.3333	0.3333	0.6667

FIGURE E.4 – Sujets a) H29 (16<sup>ième</sup>), b) H36 (18<sup>ième</sup>) sujets Contrôles, tâche motrice, avec  $\rho$  les valeurs de coefficients de corrélation entre les distributions spatiales obtenues à partir des deux échantillons. Pour les deux échantillons, distribution des valeurs estimées des paramètres voxeliques, et statistiques.

des débits relatifs estimés à partir des deux échantillons.

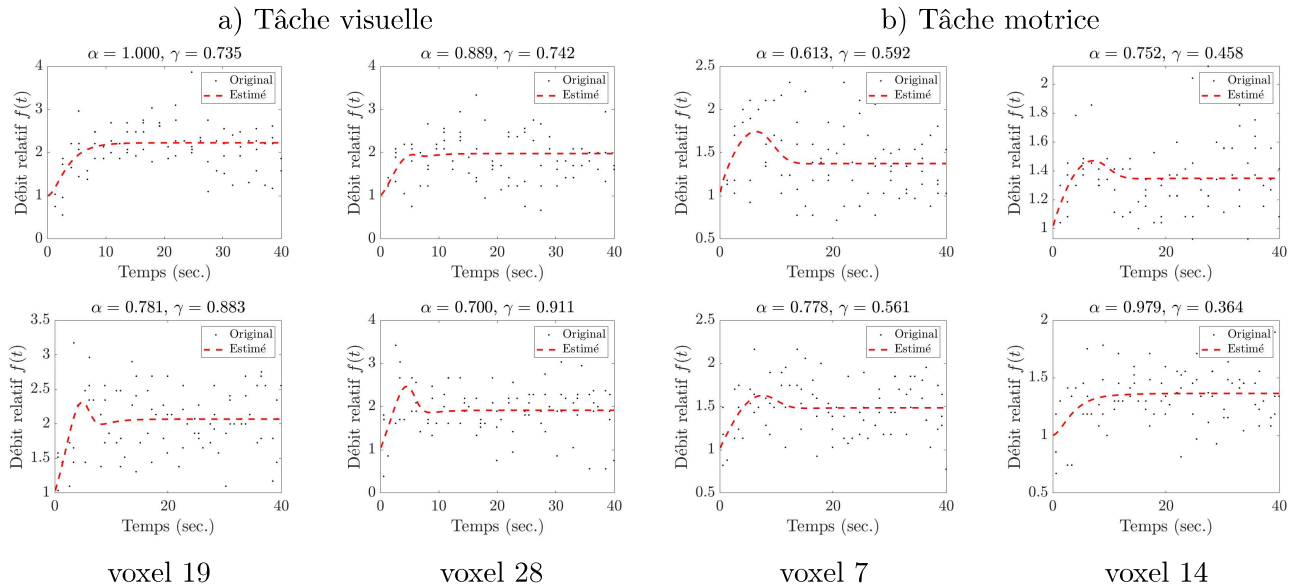


FIGURE E.5 – Sujet H01, exemples de voxels pour lesquels les signaux estimés diffèrent entre les deux échantillons utilisés pour tester la robustesse d'estimation des paramètres

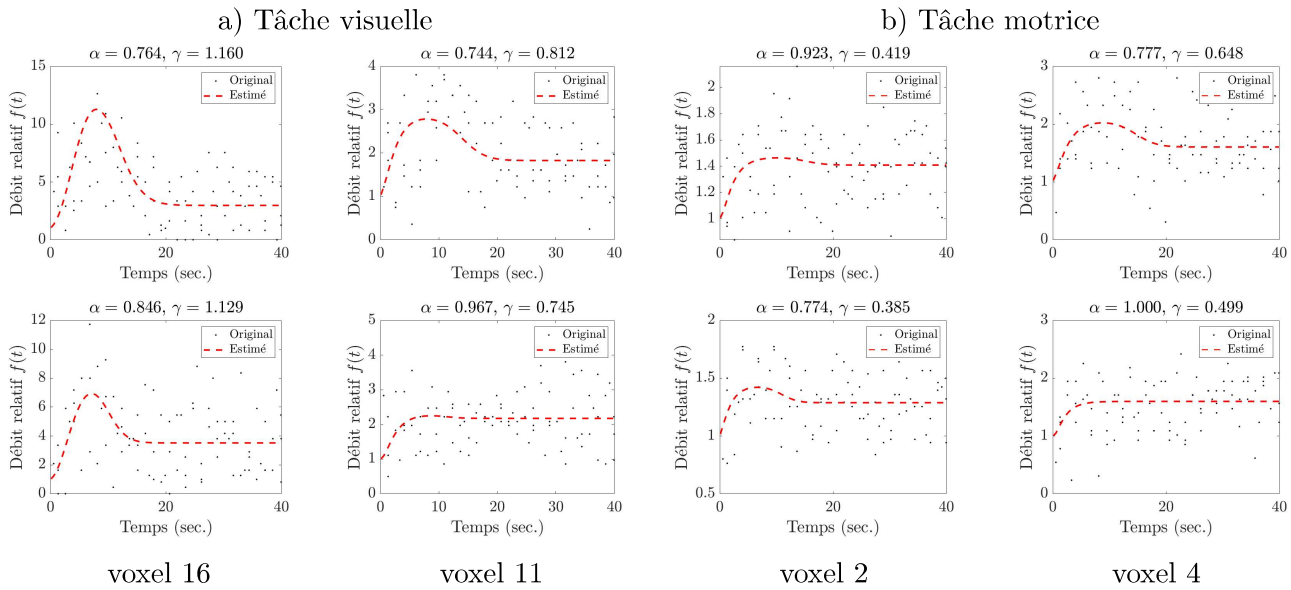


FIGURE E.6 – Sujet H02, exemples de voxels pour lesquels les signaux estimés diffèrent entre les deux échantillons utilisés pour tester la robustesse d'estimation des paramètres

## E.2 Comparaison des données d'IRMf ASL entre les sujets CADASIL et Contrôles

La figure E.7 extraite de [Huneau et al., 2018], montre la différence entre les pentes par morceaux de débit relatif des patients CADASIL et des sujets Contrôles.

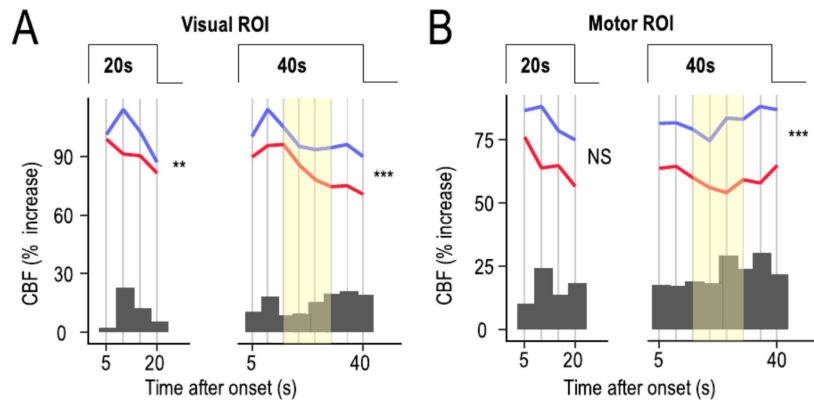


FIGURE E.7 – La dynamique de l'hyperhémie fonctionnelle dans le cortex visuel (A) et le cortex sensorimoteur (B) pendant l'activation (après une période initiale de 5 secondes d'augmentation rapide) a été ajustée à l'aide d'un modèle linéaire à effets mixtes par morceaux (succession de pas de 5 secondes) chez 19 patients et 19 témoins. Les tests de rapport de vraisemblance ont montré une différence significative dans la dynamique (pentes) de la réponse entre les patients (rouge) et les contrôles (bleu) qui était plus importante à la phase finale de la période de stimulation pour les stimulations de longue durée (\*\* $p < 0,01$ , \*\*\* $p < 0,001$ ). Les changements dans la dynamique de l'hyperhémie fonctionnelle ont été principalement détectés entre 15 et 30 secondes (jaune). Les barres gris foncé représentent la différence entre les valeurs moyennes du débit sanguin mesurées à différents intervalles de temps chez les sujets témoins et les patients. Figure extraite de [Huneau et al., 2018].

La méthode WLS réalise l'estimation des paramètres dynamiques  $\hat{\theta}$  et des paramètres voxéliques  $\hat{\beta} = [\hat{\beta}_1, \hat{\beta}_2]^T$ . Elle peut être suivie de la méthode NLS (c.f. section 6.2.2) pour former la méthode variante WLS+NLS qui permet de corriger légèrement la variance de l'estimateur des couples de paramètres voxéliques  $\hat{\beta}_{WLS}$  (voir Figures 6.14 et D.6)). La variante WLS+NLS rajoute une étape de ré-estimation des couples de paramètres voxéliques  $\hat{\beta}$ . Les couples  $\hat{\beta}_{WLS+NLS}$  peuvent être estimés à partir du critère (6.3) en injectant les paramètres  $\hat{\theta}_{WLS}$  préalablement estimés. Les couples  $\hat{\beta}_{WLS}$  servent de vecteur d'initialisation de cette variante.

Les Figures E.8 et E.9 présentent les paramètres voxéliques estimés avec la méthode WLS et avec la méthode WLS+NLS. La méthode WLS+NLS garantit des valeurs de paramètres  $\hat{\alpha}$ ,  $\hat{\gamma}$ ,  $\hat{\beta}_1$  et  $\hat{\beta}_2$  réalistes et définies positives. Par conséquent, nous préférons utiliser la méthode WLS+NLS qui permet d'obtenir une estimation de meilleure qualité des paramètres voxéliques avec un coût de calcul qui reste raisonnable (c.f. section 6.7.2.3).

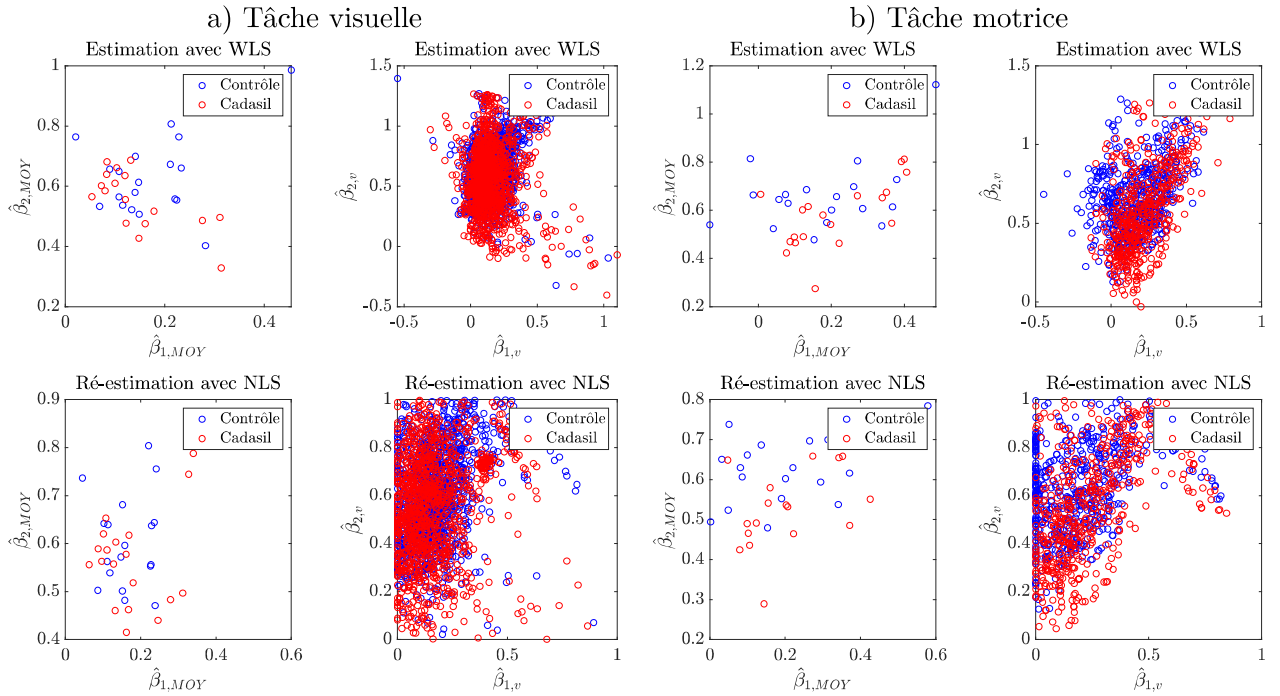


FIGURE E.8 – Nuages de points des paramètres moyens et voxéliques de tous les sujets des groupes CADASIL et Contrôle. Comparaison entre les paramètres estimés avec la méthode WLS et la méthode WLS+NLS.

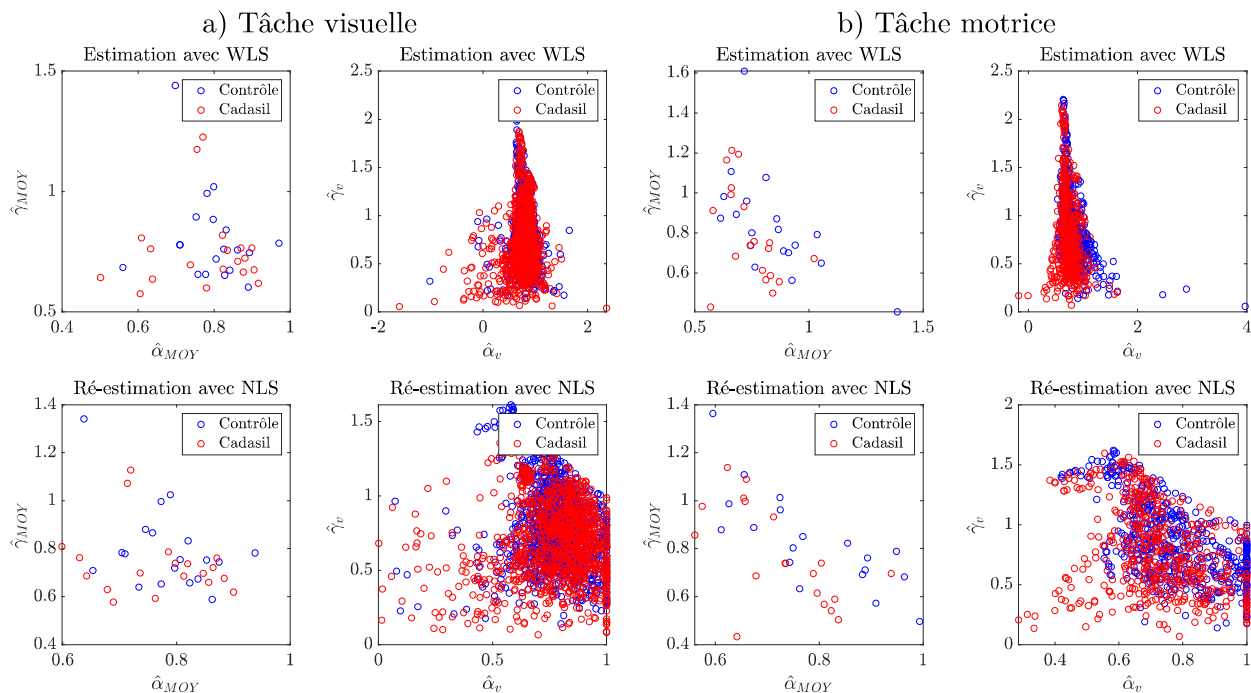


FIGURE E.9 – Nuages de points des paramètres moyens et voxeliques de tous les sujets des groupes CADASIL et Contrôle. Comparaison entre les paramètres estimés avec la méthode WLS et la méthode WLS+NLS.

La Figure E.10 montre les fonctions de répartition empiriques des paramètres voxeliques ( $\hat{\alpha}$ ,  $\hat{\gamma}$ ,  $\hat{\beta}_1$ , et  $\hat{\beta}_2$ ). Elles présentent les mêmes tendances que celles observées pour les paramètres moyens ( $\hat{\alpha}_{MOY}$ ,  $\hat{\gamma}_{MOY}$ ,  $\hat{\beta}_{1,MOY}$  et  $\hat{\beta}_{2,MOY}$ ) (voir Figure 7.28).

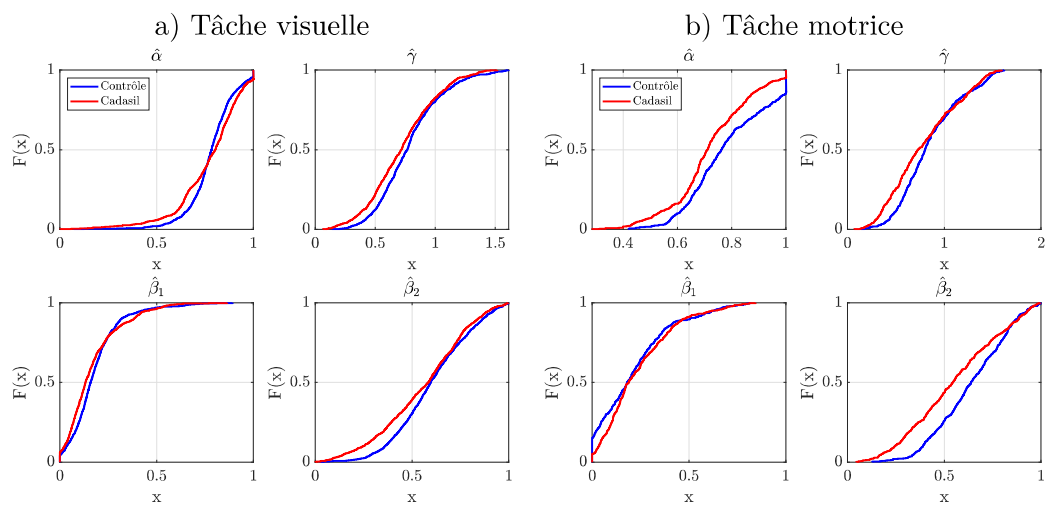


FIGURE E.10 – Fonctions de répartition des paramètres voxeliques de tous les sujets des groupes CADASIL et Contrôle.

### E.3 Effet de la fatigue chez les patients CADASIL et les sujets Contrôles

Les données des sujets de l'étude CADACOUP ont été divisées en deux échantillons afin de voir l'effet de la fatigue sur les répétitions des tâches visuelles et motrices au cours du protocole expérimental (voir Figure 7.8). La Figure E.11 présente la distribution des paramètres voxéliques estimés à partir des deux échantillons pour les deux types de stimulation (visuelle et motrice) pour les deux groupes de sujets.

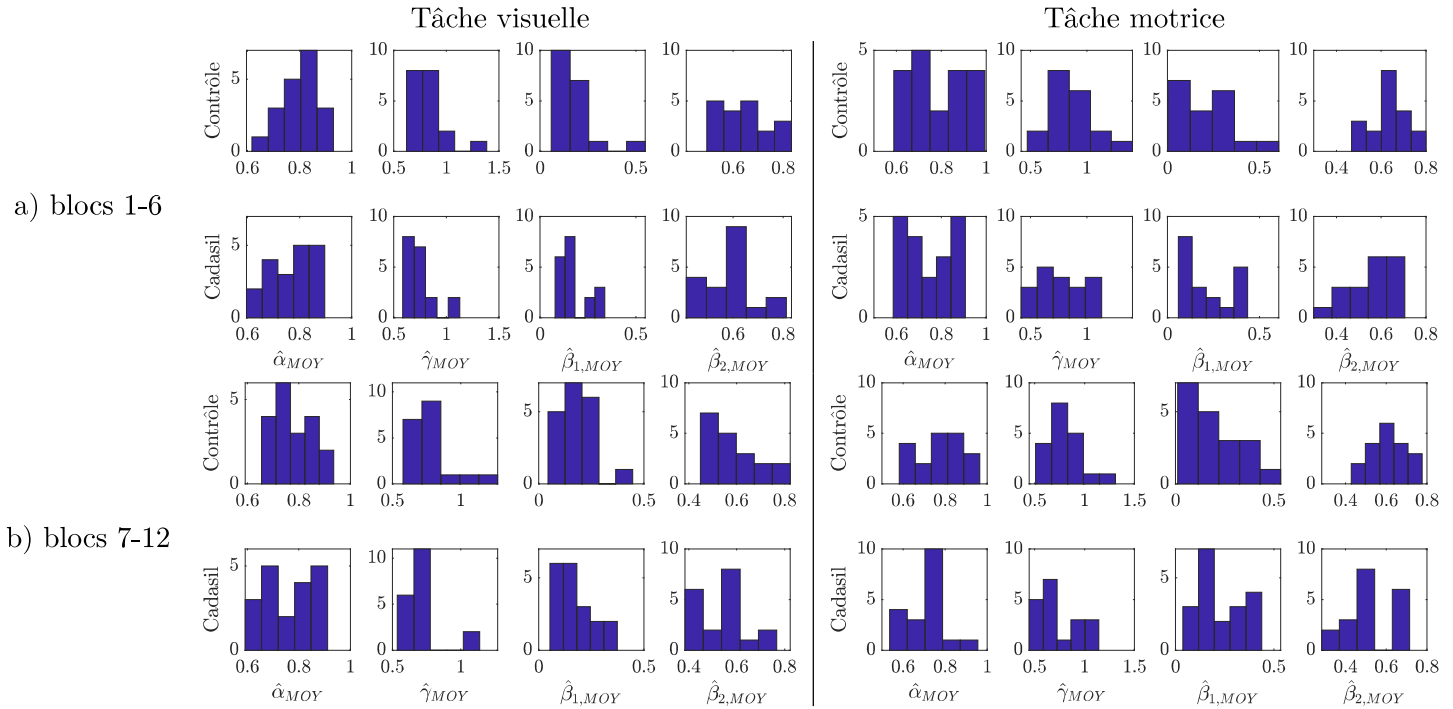


FIGURE E.11 – Histogrammes des paramètres moyens des deux groupes par échantillon et par tâche.

Les Figures E.12, E.13, E.14, E.15 et E.16 présentent la distribution des paramètres voxéliques estimés à partir des deux échantillons pour les deux types de stimulation (visuelle et motrice) pour les deux groupes de sujets ainsi que leurs statistiques.

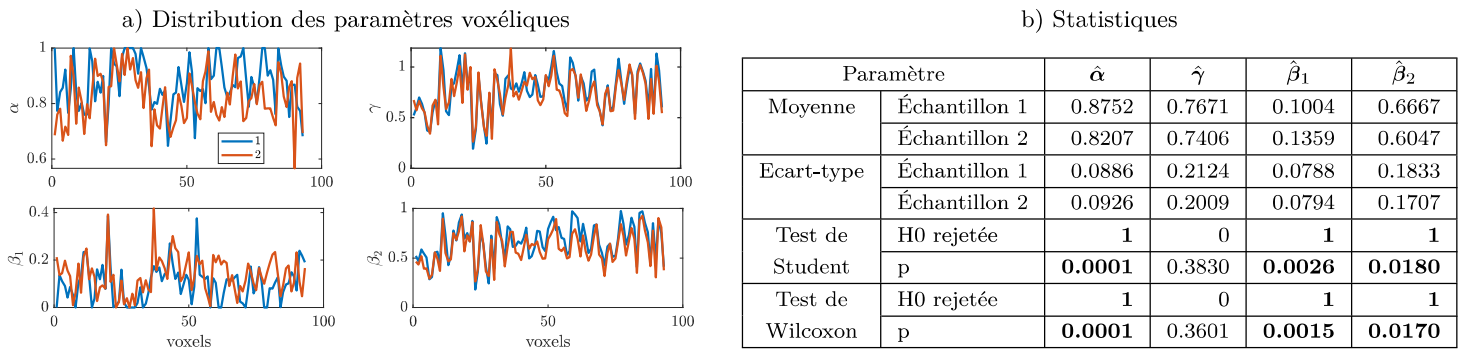


FIGURE E.12 – Sujet H02, tâche visuelle, distribution des paramètres voxéliques, et statistiques.

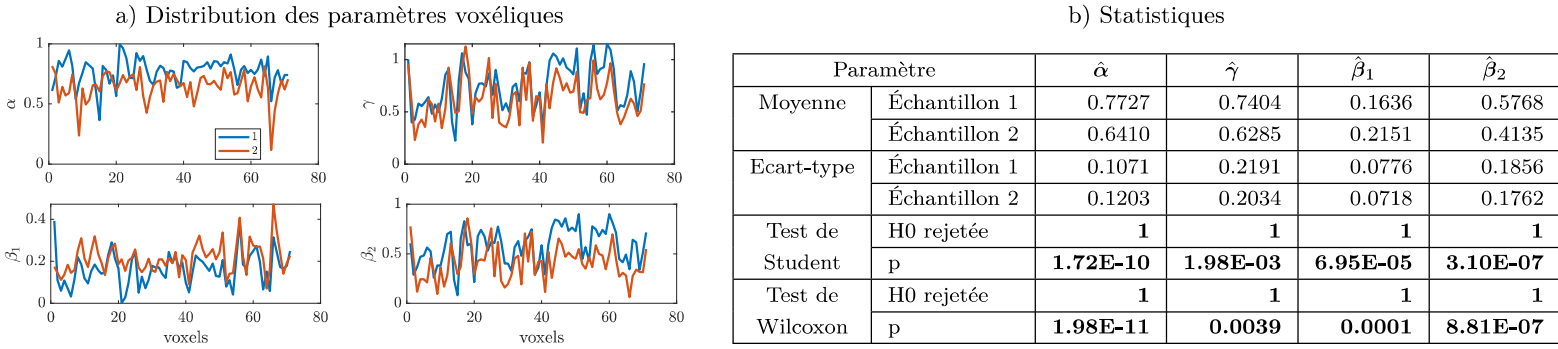


FIGURE E.13 – Sujet H09, tâche visuelle, distribution des paramètres voxéliques, et statistiques.

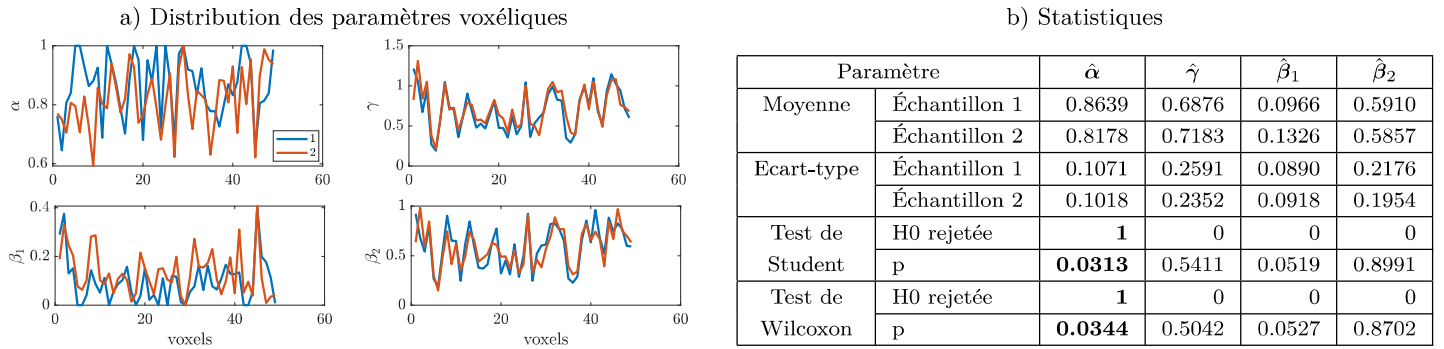


FIGURE E.14 – Sujet H13, tâche visuelle, distribution des paramètres voxéliques, et statistiques.

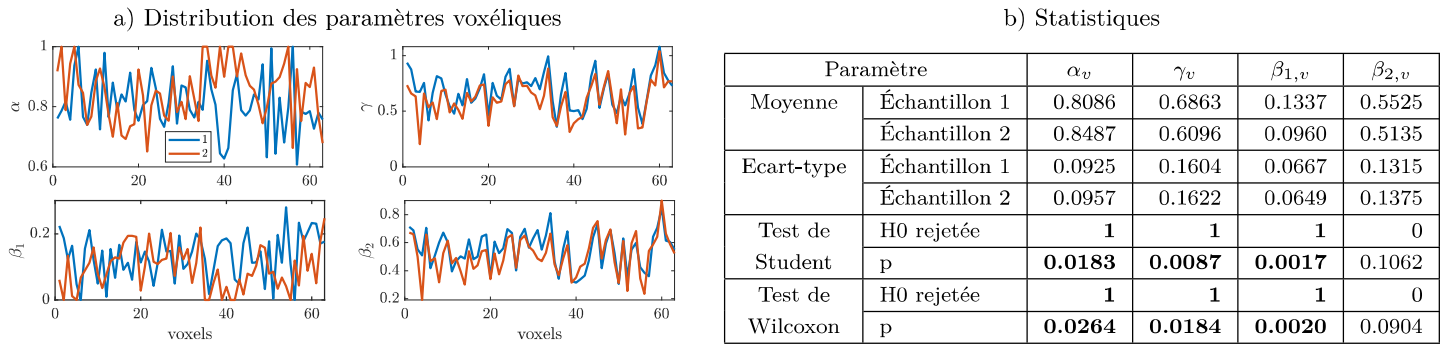


FIGURE E.15 – Sujet H14, tâche visuelle, distribution des paramètres voxéliques, et statistiques.

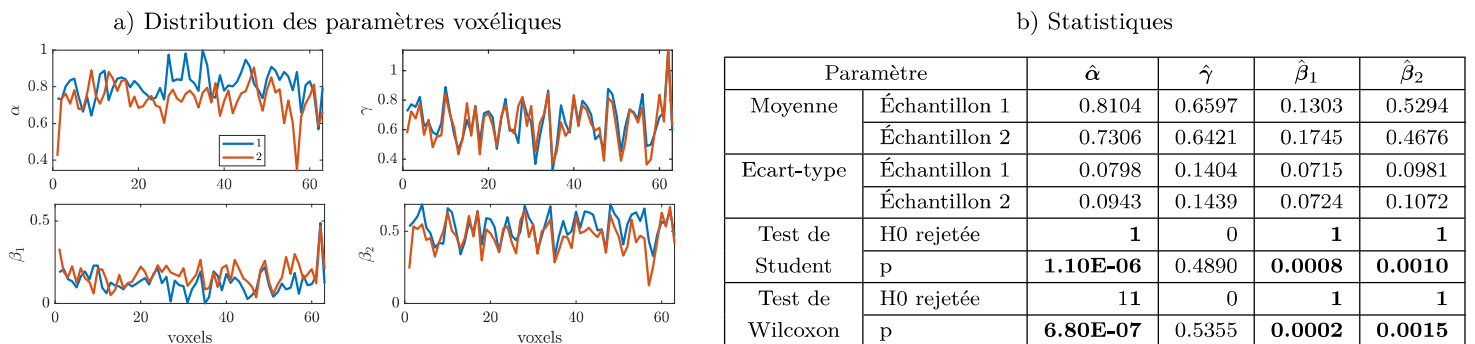


FIGURE E.16 – Sujet H26, tâche visuelle, distribution des paramètres voxéliques, et statistiques.

# Bibliographie

- [Abbott et al., 2006] Abbott, N. J., Rönnbäck, L., and Hansson, E. (2006). Astrocyte–endothelial interactions at the blood–brain barrier. *Nature Reviews Neuroscience*, 7(1) :41–53. (Cité en page 6.)
- [Ahmad et al., 2016] Ahmad, R. F., Malik, A. S., Kamel, N., Reza, F., and Abdullah, J. M. (2016). Simultaneous EEG–fMRI for working memory of the human brain. *Australasian Physical & Engineering Sciences in Medicine*, 39(2) :363–378. (Cité en page 27.)
- [Alsop et al., 2015] 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., and 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 : Recommended Implementation of ASL for Clinical Applications. *Magnetic Resonance in Medicine*, 73(1) :102–116. (Cité en pages 36, 37 et 38.)
- [Amor et al., 2010] Amor, S., Puentes, F., Baker, D., and van der Valk, P. (2010). Inflammation in neurodegenerative diseases. *Immunology*, 129(2) :154–169. (Cité en page 18.)
- [Anderson and Nedergaard, 2003] Anderson, C. M. and Nedergaard, M. (2003). Astrocyte-mediated control of cerebral microcirculation. *Trends in Neurosciences*, 26(7) :340–344. (Cité en pages 8, 11 et 16.)
- [Andresen et al., 2006] Andresen, J., Shafi, N. I., and Bryan, R. M. (2006). Endothelial influences on cerebrovascular tone. *Journal of Applied Physiology*, 100(1) :318–327. (Cité en page 16.)
- [Attwell et al., 2010] Attwell, D., Buchan, A. M., Chrapak, S., Lauritzen, M., MacVicar, B. A., and Newman, E. A. (2010). Glial and neuronal control of brain blood flow. *Nature*, 468(7321) :232–243. (Cité en pages 7, 8, 11, 15 et 16.)
- [Attwell and Iadecola, 2002] Attwell, D. and Iadecola, C. (2002). The neural basis of functional brain imaging signals. *Trends in Neurosciences*, 25(12) :621–625. (Cité en pages 7, 8 et 15.)
- [Attwell and Laughlin, 2001] Attwell, D. and Laughlin, S. B. (2001). An Energy Budget for Signaling in the Grey Matter of the Brain. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 21(10) :1133–1145. (Cité en pages 5, 7 et 11.)
- [Aubert and Costalat, 2002] Aubert, A. and Costalat, R. (2002). A Model of the Coupling between Brain Electrical Activity, Metabolism, and Hemodynamics : Application to the Interpretation of Functional Neuroimaging. *NeuroImage*, 17(3) :1162–1181. (Cité en page 55.)
- [Aydin et al., 2020] Aydin, A.-K., Haselden, W. D., Goulam Houssen, Y., Pouzat, C., Rungta, R. L., Demené, C., Tanter, M., Drew, P. J., Chrapak, S., and Boido, D. (2020). Transfer functions linking neural calcium to single voxel functional ultrasound signal. *Nature Communications*, 11(1) :2954. (Cité en page 43.)

- [Bakhous, 2013] Bakhous, C. (2013). *Modèles d'encodage parcimonieux de l'activité cérébrale mesurée par IRM fonctionnelle*. PhD thesis, Grenoble. (Cité en pages 43 et 44.)
- [Balconi et al., 2015] Balconi, M., Grippa, E., and Vanutelli, M. E. (2015). What hemodynamic (fNIRS), electrophysiological (EEG) and autonomic integrated measures can tell us about emotional processing. *Brain and Cognition*, 95 :67–76. (Cité en page 27.)
- [Barrett et al., 2012] Barrett, M. J., Tawhai, M. H., and Suresh, V. (2012). Arteries dominate volume changes during brief functional hyperemia : Evidence from mathematical modelling. *NeuroImage*, 62(1) :482–492. (Cité en pages 52 et 61.)
- [Behzadi and Liu, 2005] Behzadi, Y. and Liu, T. T. (2005). An arteriolar compliance model of the cerebral blood flow response to neural stimulus. *NeuroImage*, 25(4) :1100–1111. (Cité en pages 58 et 62.)
- [Blanco et al., 2008] Blanco, V. M., Stern, J. E., and Filosa, J. A. (2008). Tone-dependent vascular responses to astrocyte-derived signals. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 294(6) :H2855–H2863. (Cité en pages 8, 11 et 16.)
- [Blicher et al., 2012] Blicher, J. U., Stagg, C. J., O'Shea, J., Østergaard, L., MacIntosh, B. J., Johansen-Berg, H., Jezzard, P., and Donahue, M. J. (2012). Visualization of Altered Neurovascular Coupling in Chronic Stroke Patients using Multimodal Functional MRI. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 32(11) :2044–2054. (Cité en page 49.)
- [Boas et al., 2008] Boas, D. A., Jones, S. R., Devor, A., Huppert, T. J., and Dale, A. M. (2008). A vascular anatomical network model of the spatio-temporal response to brain activation. *NeuroImage*, 40(3) :1116–1129. (Cité en page 55.)
- [Boscolo-Galazzo et al., 2014] Boscolo-Galazzo, I., Storti, S. F., Formaggio, E., Pizzini, F. B., Fiaschi, A., Beltramello, A., Bertoldo, A., and Manganotti, P. (2014). Investigation of brain hemodynamic changes induced by active and passive movements : A combined arterial spin labeling-BOLD fMRI study : ASL and BOLD for Functional Imaging. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 40(4) :937–948. (Cité en page 39.)
- [Buffon et al., 2006] Buffon, F., Porcher, R., Hernandez, K., Kurtz, A., Pointeau, S., Vahedi, K., Boussier, M.-G., and Chabriat, H. (2006). Cognitive profile in CADASIL. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 77(2) :175–180. (Cité en page 22.)
- [Buxton, 2009] Buxton, R. B. (2009). *Introduction to functional magnetic resonance imaging : principles and techniques*. Cambridge University Press, Cambridge ; New York, 2nd ed edition. (Cité en pages 29, 32, 33 et 52.)
- [Buxton, 2013] Buxton, R. B. (2013). The physics of functional magnetic resonance imaging (fMRI). *Reports on Progress in Physics*, 76(9) :096601. (Cité en pages 5, 6, 7, 34, 36, 37, 38 et 39.)
- [Buxton et al., 1998a] Buxton, R. B., Frank, L. R., Wong, E. C., Siewert, B., Warach, S., and Edelman, R. R. (1998a). A general kinetic model for quantitative perfusion imaging with arterial spin labeling. *Magnetic Resonance in Medicine*, 40(3) :383–396. (Cité en page 39.)

- [Buxton et al., 2004] Buxton, R. B., Uludağ, K., Dubowitz, D. J., and Liu, T. T. (2004). Modeling the hemodynamic response to brain activation. *Neuroimage*, 23 :S220–S233. (Cité en pages 54, 57, 62 et 71.)
- [Buxton et al., 1998b] Buxton, R. B., Wong, E. C., and Frank, L. R. (1998b). Dynamics of blood flow and oxygenation changes during brain activation : The balloon model. *Magnetic Resonance in Medicine*, 39(6) :855–864. (Cité en pages 34, 46, 47, 51, 52, 53, 54, 57, 59 et 60.)
- [Cai et al., 2018] Cai, C., Fordsmann, J. C., Jensen, S. H., Gesslein, B., Lønstrup, M., Hald, B. O., Zambach, S. A., Brodin, B., and Lauritzen, M. J. (2018). Stimulation-induced increases in cerebral blood flow and local capillary vasoconstriction depend on conducted vascular responses. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 115(25) :E5796–E5804. (Cité en pages 12, 13 et 72.)
- [Capone et al., 2016] Capone, C., Dabertrand, F., Baron-Menguy, C., Chalaris, A., Ghezali, L., Domenga-Denier, V., Schmidt, S., Huneau, C., Rose-John, S., Nelson, M. T., and Joutel, A. (2016). Mechanistic insights into a TIMP3-sensitive pathway constitutively engaged in the regulation of cerebral hemodynamics. *eLife*, 5 :e17536. (Cité en page 20.)
- [Cauli, 2004] Cauli, B. (2004). Cortical GABA Interneurons in Neurovascular Coupling : Relays for Subcortical Vasoactive Pathways. *Journal of Neuroscience*, 24(41) :8940–8949. (Cité en pages 8 et 15.)
- [Causin and Malgaroli, 2017] Causin, P. and Malgaroli, F. (2017). Mathematical modeling of local perfusion in large distensible microvascular networks. *Computer Methods in Applied Mechanics and Engineering*, 323 :303–329. (Cité en page 55.)
- [Chabriat et al., 2016] Chabriat, H., Hervé, D., Duering, M., Godin, O., Jouvent, E., Opherk, C., Alili, N., Reyes, S., Jabouley, A., Zieren, N., Guichard, J.-P., Pachai, C., Vicaut, E., and Dichgans, M. (2016). Predictors of Clinical Worsening in Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy With Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy : Prospective Cohort Study. *Stroke*, 47(1) :4–11. (Cité en page 21.)
- [Chabriat et al., 2009] Chabriat, H., Joutel, A., Dichgans, M., Tournier-Lasserre, E., and Bousser, M.-G. (2009). CADASIL. *The Lancet Neurology*, 8(7) :643–653. (Cité en pages 19, 21, 22 et 23.)
- [Chabriat et al., 2020] Chabriat, H., Joutel, A., Tournier-Lasserre, E., and Bousser, M. G. (2020). CADASIL : yesterday, today, tomorrow. *European Journal of Neurology*, 27(8) :1588–1595. (Cité en pages 19 et 23.)
- [Chabriat et al., 1995] Chabriat, H., Vahedi, K., Bousser, M., Iba-Zizen, M., Joutel, A., Nibbio, A., Nagy, T., Tournier Lasserre, E., Krebs, M., Julien, J., Ducrocq, X., Levasseur, M., Mas, J., Dubois, B., Homeyer, P., and Lyon-Caen, O. (1995). Clinical spectrum of CADASIL : a study of 7 families. *The Lancet*, 346(8980) :934–939. (Cité en page 21.)
- [Chaigneau et al., 2007] Chaigneau, E., Tiret, P., Lecoq, J., Ducros, M., Knopfel, T., and Charpak, S. (2007). The Relationship between Blood Flow and Neuronal Activity in the Rodent Olfactory Bulb. *Journal of Neuroscience*, 27(24) :6452–6460. (Cité en pages 13 et 52.)

- [Charidimou et al., 2017] Charidimou, A., Boulouis, G., Gurol, M. E., Ayata, C., Bacskai, B. J., Frosch, M. P., Viswanathan, A., and Greenberg, S. M. (2017). Emerging concepts in sporadic cerebral amyloid angiopathy. *Brain*, 140(7) :1829–1850. (Cité en page 19.)
- [Chen et al., 2014] Chen, B. R., Kozberg, M. G., Bouchard, M. B., Shaik, M. A., and Hillman, E. M. C. (2014). A Critical Role for the Vascular Endothelium in Functional Neurovascular Coupling in the Brain. *Journal of the American Heart Association*, 3(3) :e000787–e000787. (Cité en pages 10, 11, 12, 13, 14, 49, 69, 72, 74, 91, 151, 153 et 154.)
- [Chen et al., 2015] Chen, G., Saad, Z. S., Adleman, N. E., Leibenluft, E., and Cox, R. W. (2015). Detecting the subtle shape differences in hemodynamic responses at the group level. *Frontiers in Neuroscience*, 9. (Cité en pages 40 et 43.)
- [Chen, 2019] Chen, J. J. (2019). Functional MRI of brain physiology in aging and neurodegenerative diseases. *NeuroImage*, 187 :209–225. (Cité en pages 18, 19 et 49.)
- [Chen and Pike, 2009] Chen, J. J. and Pike, G. B. (2009). Origins of the BOLD post-stimulus undershoot. *NeuroImage*, 46(3) :559–568. (Cité en page 34.)
- [Chen and Anderson, 1997] Chen, Q. and Anderson, D. R. (1997). Effect of CO<sub>2</sub> on intracellular pH and contraction of retinal capillary pericytes. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 38(3) :643–651. (Cité en page 16.)
- [Ciuciu et al., 2003] Ciuciu, P., Poline, J.-B., Marrelec, G., Idier, J., Pallier, C., and Benali, H. (2003). Unsupervised robust nonparametric estimation of the hemodynamic response function for any fmri experiment. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 22(10) :1235–1251. (Cité en pages 44 et 48.)
- [Coleman and Li, 1996] Coleman, T. F. and Li, Y. (1996). An Interior Trust Region Approach for Nonlinear Minimization Subject to Bounds. *SIAM Journal on Optimization*, 6(2) :418–445. (Cité en page 164.)
- [Dabertrand et al., 2015] Dabertrand, F., Krøigaard, C., Bonev, A. D., Cognat, E., Dalsgaard, T., Domenga-Denier, V., Hill-Eubanks, D. C., Brayden, J. E., Joutel, A., and Nelson, M. T. (2015). Potassium channelopathy-like defect underlies early-stage cerebrovascular dysfunction in a genetic model of small vessel disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 112(7) :E796–E805. (Cité en page 20.)
- [Dai et al., 2008] Dai, W., Garcia, D., de Bazelaire, C., and Alsop, D. C. (2008). Continuous flow-driven inversion for arterial spin labeling using pulsed radio frequency and gradient fields : Pulsed Continuous Arterial Spin Labeling. *Magnetic Resonance in Medicine*, 60(6) :1488–1497. (Cité en page 37.)
- [David et al., 2009] David, T., Alzaidi, S., and Farr, H. (2009). Coupled autoregulation models in the cerebro-vasculature. *Journal of engineering mathematics*, 64(4) :403–415. (Cité en page 55.)
- [D’Esposito et al., 2003] D’Esposito, M., Deouell, L. Y., and Gazzaley, A. (2003). Alterations in the BOLD fMRI signal with ageing and disease : a challenge for neuroimaging. *Nature Reviews Neuroscience*, 4(11) :863–872. (Cité en pages 19, 40 et 43.)

- [Detre et al., 1992] Detre, J. A., Leigh, J. S., Williams, D. S., and Koretsky, A. P. (1992). Perfusion imaging. *Magnetic Resonance in Medicine*, 23(1) :37–45. (Cité en pages 35 et 37.)
- [Detre and Wang, 2002] Detre, J. A. and Wang, J. (2002). Technical aspects and utility of fMRI using BOLD and ASL. *Clinical Neurophysiology*, 113(5) :621–634. (Cité en page 39.)
- [Di Donato et al., 2017] Di Donato, I., Bianchi, S., De Stefano, N., Dichgans, M., Dotti, M. T., Düring, M., Jouvent, E., Korczyn, A. D., Lesnik-Oberstein, S. A. J., Malandrini, A., Markus, H. S., Pantoni, L., Penco, S., Rufa, A., Sinanović, O., Stojanov, D., and Federico, A. (2017). Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy (CADASIL) as a model of small vessel disease : update on clinical, diagnostic, and management aspects. *BMC Medicine*, 15(1) :41. (Cité en pages 20 et 22.)
- [Dichgans, 2007] Dichgans, M. (2007). Genetics of ischaemic stroke. *The Lancet Neurology*, 6(2) :149–161. (Cité en pages 21 et 22.)
- [Domeier and Segal, 2007] Domeier, T. L. and Segal, S. S. (2007). Electromechanical and pharmacomechanical signalling pathways for conducted vasodilatation along endothelium of hamster feed arteries. *The Journal of Physiology*, 579(1) :175–186. (Cité en pages 12, 13 et 72.)
- [Donahue et al., 2009] Donahue, M. J., Blicher, J. U., Østergaard, L., Feinberg, D. A., MacIntosh, B. J., Miller, K. L., Günther, M., and Jezzard, P. (2009). Cerebral Blood Flow, Blood Volume, and Oxygen Metabolism Dynamics in Human Visual and Motor Cortex as Measured by Whole-Brain Multi-Modal Magnetic Resonance Imaging. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 29(11) :1856–1866. (Cité en pages 7 et 39.)
- [Donahue et al., 2010] Donahue, M. J., Sideso, E., MacIntosh, B. J., Kennedy, J., Handa, A., and Jezzard, P. (2010). Absolute Arterial Cerebral Blood Volume Quantification Using Inflow Vascular-Space-Occupancy with Dynamic Subtraction Magnetic Resonance Imaging. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 30(7) :1329–1342. (Cité en page 153.)
- [Dormanns et al., 2015] Dormanns, K., van Disseldorp, E., Brown, R., and David, T. (2015). Neurovascular coupling and the influence of luminal agonists via the endothelium. *Journal of Theoretical Biology*, 364 :49–70. (Cité en pages 55 et 56.)
- [Epelbaum et al., 2011] Epelbaum, S., Benisty, S., Reyes, S., O’Sullivan, M., Jouvent, E., Düring, M., Hervé, D., Opherck, C., Hernandez, K., Kurtz, A., Viswanathan, A., Bousser, M., Dichgans, M., and Chabriat, H. (2011). Verbal memory impairment in subcortical ischemic vascular disease. *Neurobiology of Aging*, 32(12) :2172–2182. (Cité en page 22.)
- [Faraci and Heistad, 1990] Faraci, F. M. and Heistad, D. D. (1990). Regulation of large cerebral arteries and cerebral microvascular pressure. *Circulation Research*, 66(1) :8–17. (Cité en page 9.)
- [Fernandez-Klett et al., 2010] Fernandez-Klett, F., Offenhauser, N., Dirnagl, U., Priller, J., and Lindauer, U. (2010). Pericytes in capillaries are contractile in vivo, but arterioles mediate functional hyperemia in the mouse brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 107(51) :22290–22295. (Cité en pages 12 et 56.)

- [Fernández-Seara et al., 2012] Fernández-Seara, M. A., Mengual, E., Vidorreta, M., Aznárez-Sanado, M., Loayza, F. R., Villagra, F., Irigoyen, J., and Pastor, M. A. (2012). Cortical hypoperfusion in Parkinson’s disease assessed using arterial spin labeled perfusion MRI. *NeuroImage*, 59(3) :2743–2750. (Cité en page 18.)
- [Ferré et al., 2013] Ferré, J. C., Bannier, E., Raoult, H., Mineur, G., Carsin-Nicol, B., and Gauvrit, J. Y. (2013). Arterial spin labeling (ASL) perfusion : Techniques and clinical use. *Diagnostic and Interventional Imaging*, 94(12) :1211–1223. (Cité en page 36.)
- [Filosa and Blanco, 2007] Filosa, J. A. and Blanco, V. M. (2007). Neurovascular coupling in the mammalian brain. *Experimental physiology*, 92(4) :641–646. (Cité en pages 16 et 58.)
- [Filosa et al., 2016] Filosa, J. A., Morrison, H. W., Iddings, J. A., Du, W., and Kim, K. J. (2016). Beyond neurovascular coupling, role of astrocytes in the regulation of vascular tone. *Neuroscience*, 323 :96–109. (Cité en page 16.)
- [Forbes et al., 2015] Forbes, F., Frau-Pascual, A., and Ciuciu, P. (2015). Méthode d’approximation variationnelle pour l’analyse de données d’irm fonctionnelle acquise par arterial spin labelling. (Cité en page 45.)
- [Fox and Raichle, 1986] Fox, P. T. and Raichle, M. E. (1986). Focal physiological uncoupling of cerebral blood flow and oxidative metabolism during somatosensory stimulation in human subjects. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 83(4) :1140–1144. (Cité en pages 7 et 33.)
- [Frau Pascual, 2016] Frau Pascual, A. (2016). *Statistical Models for the analysis of ASL and BOLD Magnetic Resonance modalities to study brain function and disease*. PhD thesis, Grenoble Alpes. (Cité en pages 43, 44, 45 et 46.)
- [Frau-Pascual et al., 2015] Frau-Pascual, A., Forbes, F., and Ciuciu, P. (2015). Physiological models comparison for the analysis of ASL fMRI data. In *2015 IEEE 12th International Symposium on Biomedical Imaging (ISBI)*, pages 1348–1351, Brooklyn, NY, USA. IEEE. (Cité en pages 45 et 46.)
- [Friston, 2002] Friston, K. (2002). Bayesian Estimation of Dynamical Systems : An Application to fMRI. *NeuroImage*, 16(2) :513–530. (Cité en pages 43, 46, 47, 48, 57 et 62.)
- [Friston et al., 2003] Friston, K., Harrison, L., and Penny, W. (2003). Dynamic causal modelling. *NeuroImage*, 19(4) :1273–1302. (Cité en pages 47 et 48.)
- [Friston et al., 2000] Friston, K., Mechelli, A., Turner, R., and Price, C. (2000). Nonlinear Responses in fMRI : The Balloon Model, Volterra Kernels, and Other Hemodynamics. *NeuroImage*, 12(4) :466–477. (Cité en pages 57, 58, 60 et 62.)
- [Friston et al., 2019] Friston, K., Preller, K. H., Mathys, C., Cagnan, H., Heinzle, J., Razi, A., and Zeidman, P. (2019). Dynamic causal modelling revisited. *NeuroImage*, 199 :730–744. (Cité en pages 48 et 57.)
- [Friston et al., 1998] Friston, K. J., Fletcher, P., Josephs, O., Holmes, A., Rugg, M., and Turner, R. (1998). Event-related fmri : characterizing differential responses. *Neuroimage*, 7(1) :30–40. (Cité en page 43.)

- [Friston et al., 1994a] Friston, K. J., Holmes, A. P., Worsley, K. J., Poline, J.-P., Frith, C. D., and Frackowiak, R. S. (1994a). Statistical parametric maps in functional imaging : a general linear approach. *Human brain mapping*, 2(4) :189–210. (Cité en pages 40 et 43.)
- [Friston et al., 1994b] Friston, K. J., Jezzard, P., and Turner, R. (1994b). Analysis of functional MRI time-series. *Human Brain Mapping*, 1(2) :153–171. (Cité en page 34.)
- [Gavazzi et al., 2019] Gavazzi, G., Orsolini, S., Salvadori, E., Bianchi, A., Rossi, A., Donnini, I., Rinnoci, V., Pescini, F., Diciotti, S., Viggiano, M. P., Mascalchi, M., and Pantoni, L. (2019). Functional Magnetic Resonance Imaging of Inhibitory Control Reveals Decreased Blood Oxygen Level Dependent Effect in Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy With Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy. *Stroke*, 50(1) :69–75. (Cité en page 24.)
- [Geletu, 2007] Geletu, A. (2007). Solving optimization problems using the matlab optimization toolbox-a tutorial. *TU-Ilmenau, Fakultät für Mathematik und Naturwissenschaften*. (Cité en page 164.)
- [Ghariq et al., 2014] Ghariq, E., Chappell, M. A., Schmid, S., Teeuwisse, W. M., and van Osch, M. J. (2014). Effects of background suppression on the sensitivity of dual-echo arterial spin labeling MRI for BOLD and CBF signal changes. *NeuroImage*, 103 :316–322. (Cité en pages 38 et 39.)
- [Girouard and Iadecola, 2006] Girouard, H. and Iadecola, C. (2006). Neurovascular coupling in the normal brain and in hypertension, stroke, and Alzheimer disease. *Journal of Applied Physiology*, 100(1) :328–335. (Cité en pages 15, 18 et 19.)
- [Goldman, 2008] Goldman, D. (2008). Theoretical Models of Microvascular Oxygen Transport to Tissue. *Microcirculation*, 15(8) :795–811. (Cité en page 55.)
- [Gould et al., 2017] Gould, I. G., Tsai, P., Kleinfeld, D., and Linninger, A. (2017). The capillary bed offers the largest hemodynamic resistance to the cortical blood supply. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 37(1) :52–68. (Cité en pages 6, 9, 12, 55 et 76.)
- [Goutte et al., 2000] Goutte, C., Nielsen, F. A., and Hansen, K. (2000). Modeling the hemodynamic response in fmri using smooth fir filters. *IEEE transactions on medical imaging*, 19(12) :1188–1201. (Cité en page 48.)
- [Grubb et al., 1974] Grubb, R. L., Raichle, M. E., Eichling, J. O., and Ter-Pogossian, M. M. (1974). The Effects of Changes in PaCO<sub>2</sub> Cerebral Blood Volume, Blood Flow, and Vascular Mean Transit Time. *Stroke*, 5(5) :630–639. 00796 PMID : 4472361. (Cité en pages 51, 54 et 77.)
- [Guey et al., 2016] Guey, S., Mawet, J., Hervé, D., Duering, M., Godin, O., Jouvent, E., Opherck, C., Alili, N., Dichgans, M., and Chabriat, H. (2016). Prevalence and characteristics of migraine in CADASIL. *Cephalalgia*, 36(11) :1038–1047. (Cité en page 21.)
- [Hall et al., 2014] Hall, C. N., Reynell, C., Gesslein, B., Hamilton, N. B., Mishra, A., Sutherland, B. A., O’Farrell, F. M., Buchan, A. M., Lauritzen, M., and Attwell, D. (2014). Capillary pericytes regulate cerebral blood flow in health and disease. *Nature*, 508(7494) :55–60. (Cité en pages 11, 12 et 16.)

- [Hamel, 2006] Hamel, E. (2006). Perivascular nerves and the regulation of cerebrovascular tone. *Journal of Applied Physiology*, 100(3) :1059–1064. (Cité en pages 11 et 15.)
- [Hamilton et al., 2010] Hamilton, N. B., Attwell, D., and Hall, C. N. (2010). Pericyte-mediated regulation of capillary diameter : a component of neurovascular coupling in health and disease. *Frontiers in Neuroenergetics*, 2. (Cité en pages 11 et 12.)
- [Havlicek and Uludağ, 2020] Havlicek, M. and Uludağ, K. (2020). A dynamical model of the laminar BOLD response. *NeuroImage*, 204 :116209. (Cité en pages 48 et 57.)
- [Hernandez-Garcia et al., 2010] Hernandez-Garcia, L., Jahanian, H., and Rowe, D. B. (2010). Quantitative analysis of arterial spin labeling FMRI data using a general linear model. *Magnetic Resonance Imaging*, 28(7) :919–927. (Cité en pages 40 et 42.)
- [Hill et al., 2015] Hill, R. A., Tong, L., Yuan, P., Murikinati, S., Gupta, S., and Grutzendler, J. (2015). Regional Blood Flow in the Normal and Ischemic Brain Is Controlled by Arteriolar Smooth Muscle Cell Contractility and Not by Capillary Pericytes. *Neuron*, 87(1) :95–110. (Cité en page 12.)
- [Hillman, 2014] Hillman, E. M. (2014). Coupling Mechanism and Significance of the BOLD Signal : A Status Report. *Annual Review of Neuroscience*, 37(1) :161–181. (Cité en pages 11 et 70.)
- [Hillman et al., 2007] Hillman, E. M., Devor, A., Bouchard, M. B., Dunn, A. K., Krauss, G., Skoch, J., Bacsikai, B. J., Dale, A. M., and Boas, D. A. (2007). Depth-resolved optical imaging and microscopy of vascular compartment dynamics during somatosensory stimulation. *NeuroImage*, 35(1) :89–104. (Cité en page 52.)
- [Hosford and Gourine, 2019] Hosford, P. S. and Gourine, A. V. (2019). What is the key mediator of the neurovascular coupling response? *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 96 :174–181. (Cité en page 15.)
- [Huneau et al., 2015] Huneau, C., Benali, H., and Chabriat, H. (2015). Investigating Human Neurovascular Coupling Using Functional Neuroimaging : A Critical Review of Dynamic Models. *Frontiers in Neuroscience*, 9. (Cité en pages 1, 17, 50, 56 et 62.)
- [Huneau et al., 2018] Huneau, C., Houot, M., Joutel, A., Béranger, B., Giroux, C., Benali, H., and Chabriat, H. (2018). Altered dynamics of neurovascular coupling in CADASIL. *Annals of Clinical and Translational Neurology*, 5(7) :788–802. (Cité en pages 1, 10, 19, 23, 24, 27, 38, 49, 68, 91, 110, 113, 128, 133, 149, 152, 155 et 190.)
- [Huppert et al., 2007] Huppert, T. J., Allen, M. S., Benav, H., Devor, A., Jones, P., Dale, A., and Boas, D. A. (2007). A multi-compartment vascular model for inferring arteriole dilation and cerebral metabolic changes during functional activation. *Journal of cerebral blood flow and metabolism : official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 27(6) :1262. (Cité en pages 59, 61 et 62.)
- [Iadecola, 1993] Iadecola, C. (1993). Regulation of the cerebral microcirculation during neural activity : is nitric oxide the missing link? *Trends in Neurosciences*, 16(6) :206–214. (Cité en page 15.)

- [Iadecola, 2004] Iadecola, C. (2004). Neurovascular regulation in the normal brain and in Alzheimer's disease. *Nature Reviews Neuroscience*, 5(5) :347–360. (Cité en page 19.)
- [Iadecola, 2013] Iadecola, C. (2013). The Pathobiology of Vascular Dementia. *Neuron*, 80(4) :844–866. (Cité en page 18.)
- [Iadecola, 2017] Iadecola, C. (2017). The Neurovascular Unit Coming of Age : A Journey through Neurovascular Coupling in Health and Disease. *Neuron*, 96(1) :17–42. (Cité en pages 1, 10, 11, 15, 18, 49 et 61.)
- [Ishiko et al., 2006] Ishiko, A., Shimizu, A., Nagata, E., Takahashi, K., Tabira, T., and Suzuki, N. (2006). Notch3 ectodomain is a major component of granular osmiophilic material (GOM) in CADASIL. *Acta Neuropathologica*, 112(3) :333–339. (Cité en page 22.)
- [Itoh and Suzuki, 2012] Itoh, Y. and Suzuki, N. (2012). Control of Brain Capillary Blood Flow. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 32(7) :1167–1176. (Cité en page 56.)
- [Ivanov et al., 2017] Ivanov, D., Gardumi, A., Haast, R. A., Pfeuffer, J., Poser, B. A., and Uludağ, K. (2017). Comparison of 3 T and 7 T ASL techniques for concurrent functional perfusion and BOLD studies. *NeuroImage*, 156 :363–376. (Cité en pages 38 et 39.)
- [Jones et al., 2001] Jones, M., Berwick, J., Johnston, D., and Mayhew, J. (2001). Concurrent Optical Imaging Spectroscopy and Laser-Doppler Flowmetry : The Relationship between Blood Flow, Oxygenation, and Volume in Rodent Barrel Cortex. *NeuroImage*, 13(6) :1002–1015. (Cité en page 52.)
- [Joutel et al., 1996] Joutel, A., Corpechot, C., Ducros, A., Vahedi, K., Chabriat, H., Mouton, P., Alamowitch, S., Domenga, V., Cécillon, M., Marechal, E., Maciazek, J., Vayssiere, C., Cruaud, C., Cabanis, E. A., Ruchoux, M. M., Weissenbach, J., Bach, J. F., Bousser, M. G., and Tournier-Lasserre, E. (1996). Notch3 mutations in CADASIL, a hereditary adult-onset condition causing stroke and dementia. *Nature*, 383(6602) :707–710. (Cité en pages 19, 20 et 21.)
- [Joutel et al., 2001] Joutel, A., Favrole, P., Labauge, P., Chabriat, H., Lescoat, C., Andreux, F., Domenga, V., Cécillon, M., Vahedi, K., Ducros, A., Cave-Riant, F., Bousser, M. G., and Tournier-Lasserre, E. (2001). Skin biopsy immunostaining with a Notch3 monoclonal antibody for CADASIL diagnosis. *The Lancet*, 358(9298) :2049–2051. (Cité en pages 20 et 22.)
- [Jouvent et al., 2016] Jouvent, E., Duchesnay, E., Hadj-Seleem, F., De Guio, F., Mangin, J.-F., Hervé, D., Duering, M., Ropele, S., Schmidt, R., Dichgans, M., and Chabriat, H. (2016). Prediction of 3-year clinical course in CADASIL. *Neurology*, 87(17) :1787–1795. (Cité en page 22.)
- [Kannurpatti et al., 2010] Kannurpatti, S. S., Motes, M. A., Rypma, B., and Biswal, B. B. (2010). Neural and vascular variability and the fMRI-BOLD response in normal aging. *Magnetic Resonance Imaging*, 28(4) :466–476. (Cité en page 29.)
- [Kim et al., 2006] Kim, J., Whyte, J., Wang, J., Rao, H., Tang, K. Z., and Detre, J. A. (2006). Continuous ASL perfusion fMRI investigation of higher cognition : Quantification of tonic

- CBF changes during sustained attention and working memory tasks. *NeuroImage*, 31(1) :376–385. (Cité en page 38.)
- [Kim et al., 2013] Kim, J. H., Khan, R., Thompson, J. K., and Ress, D. (2013). Model of the transient neurovascular response based on prompt arterial dilation. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 33(9) :1429–1439. (Cité en pages 56, 62 et 69.)
- [Kim and Ress, 2016] Kim, J. H. and Ress, D. (2016). Arterial impulse model for the BOLD response to brief neural activation. *NeuroImage*, 124 :394–408. (Cité en page 57.)
- [Kim et al., 2015] Kim, K. J., Iddings, J. A., Stern, J. E., Blanco, V. M., Croom, D., Kirov, S. A., and Filosa, J. A. (2015). Astrocyte Contributions to Flow/Pressure-Evoked Parenchymal Arteriole Vasoconstriction. *Journal of Neuroscience*, 35(21) :8245–8257. (Cité en page 16.)
- [Kisler et al., 2017a] Kisler, K., Nelson, A. R., Montagne, A., and Zlokovic, B. V. (2017a). Cerebral blood flow regulation and neurovascular dysfunction in Alzheimer disease. *Nature Reviews Neuroscience*, 18(7) :419–434. (Cité en pages 12 et 18.)
- [Kisler et al., 2017b] Kisler, K., Nelson, A. R., Rege, S. V., Ramanathan, A., Wang, Y., Ahuja, A., Lazic, D., Tsai, P. S., Zhao, Z., Zhou, Y., Boas, D. A., Sakadžić, S., and Zlokovic, B. V. (2017b). Pericyte degeneration leads to neurovascular uncoupling and limits oxygen supply to brain. *Nature Neuroscience*, 20(3) :406–416. (Cité en pages 12 et 16.)
- [Kocsis et al., 2006] Kocsis, L., Herman, P., and Eke, A. (2006). Mathematical model for the estimation of hemodynamic and oxygenation variables by tissue spectroscopy. *Journal of Theoretical Biology*, 241(2) :262–275. (Cité en pages 55 et 61.)
- [Lankinen et al., 2018] Lankinen, K., Saari, J., Hlushchuk, Y., Tikka, P., Parkkonen, L., Hari, R., and Koskinen, M. (2018). Consistency and similarity of MEG- and fMRI-signal time courses during movie viewing. *NeuroImage*, 173 :361–369. (Cité en page 27.)
- [Leontiev et al., 2013] Leontiev, O., Buracas, G. T., Liang, C., Ances, B. M., Perthen, J. E., Shmuel, A., and Buxton, R. B. (2013). Coupling of cerebral blood flow and oxygen metabolism is conserved for chromatic and luminance stimuli in human visual cortex. *NeuroImage*, 68 :221–228. (Cité en page 38.)
- [Leontiev and Buxton, 2007] Leontiev, O. and Buxton, R. B. (2007). Reproducibility of BOLD, perfusion, and CMRO<sub>2</sub> measurements with calibrated-BOLD fMRI. *NeuroImage*, 35(1) :175–184. (Cité en pages 38 et 39.)
- [Levenberg, 1944] Levenberg, K. (1944). A method for the solution of certain non-linear problems in least squares. *Quarterly of applied mathematics*, 2(2) :164–168. (Cité en page 161.)
- [Lindquist et al., 2009] Lindquist, M. A., Meng Loh, J., Atlas, L. Y., and Wager, T. D. (2009). Modeling the hemodynamic response function in fMRI : Efficiency, bias and mis-modeling. *NeuroImage*, 45(1) :S187–S198. (Cité en page 43.)
- [Ling et al., 2019] Ling, Y., De Guio, F., Jouvent, E., Duering, M., Hervé, D., Guichard, J. P., Godin, O., Dichgans, M., and Chabriat, H. (2019). Clinical correlates of longitudinal MRI

- changes in CADASIL. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 39(7) :1299–1305. (Cité en page 22.)
- [Liu and Brown, 2007] Liu, T. T. and Brown, G. G. (2007). Measurement of cerebral perfusion with arterial spin labeling : Part 1. Methods. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 13(03). (Cité en page 38.)
- [Liu and Wong, 2005] Liu, T. T. and Wong, E. C. (2005). A signal processing model for arterial spin labeling functional MRI. *NeuroImage*, 24(1) :207–215. (Cité en pages 40 et 43.)
- [Logothetis et al., 2001] Logothetis, N. K., Pauls, J., Augath, M., Trinath, T., and Oeltermann, A. (2001). Neurophysiological investigation of the basis of the fMRI signal. *Nature*, 412(6843) :150–157. (Cité en page 49.)
- [Longden et al., 2017] Longden, T. A., Dabertrand, F., Koide, M., Gonzales, A. L., Tykocki, N. R., Brayden, J. E., Hill-Eubanks, D., and Nelson, M. T. (2017). Capillary K + - sensing initiates retrograde hyperpolarization to increase local cerebral blood flow. *Nature Neuroscience*, 20(5) :717–726. (Cité en pages 10, 12, 13, 15, 69 et 72.)
- [Lorenzi et al., 2017] Lorenzi, T., Ragno, M., Paolinelli, F., Castellucci, C., Scarpelli, M., and Morroni, M. (2017). CADASIL : Ultrastructural insights into the morphology of granular osmiophilic material. *Brain and Behavior*, 7(3) :e00624. (Cité en page 20.)
- [Lorthois et al., 2011] Lorthois, S., Cassot, F., and Lauwers, F. (2011). Simulation study of brain blood flow regulation by intra-cortical arterioles in an anatomically accurate large human vascular network : Part I : Methodology and baseline flow. *NeuroImage*, 54(2) :1031–1042. (Cité en pages 49, 54, 55, 69 et 70.)
- [Lu et al., 2003] Lu, H., Golay, X., Pekar, J. J., and van Zijl, P. C. (2003). Functional magnetic resonance imaging based on changes in vascular space occupancy. *Magnetic Resonance in Medicine*, 50(2) :263–274. (Cité en page 153.)
- [Lu et al., 2013] Lu, H., Hua, J., and Zijl, P. C. M. v. (2013). Noninvasive functional imaging of cerebral blood volume with vascular-space-occupancy (VASO) MRI. *NMR in Biomedicine*, 26(8) :932–948. (Cité en page 153.)
- [Mandeville et al., 1999a] Mandeville, J. B., Marota, J. J., Ayata, C., Moskowitz, M. A., Weisskoff, R. M., and Rosen, B. R. (1999a). Mri measurement of the temporal evolution of relative cmro2 during rat forepaw stimulation. *Magnetic Resonance in Medicine : An Official Journal of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine*, 42(5) :944–951. (Cité en page 54.)
- [Mandeville et al., 1999b] Mandeville, J. B., Marota, J. J., Ayata, C., Zaharchuk, G., Moskowitz, M. A., Rosen, B. R., and Weisskoff, R. M. (1999b). Evidence of a cerebrovascular postarteriole windkessel with delayed compliance. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 19(6) :679–689. (Cité en pages 51, 52, 54 et 59.)
- [Marquardt, 1963] Marquardt, D. W. (1963). An Algorithm for Least-Squares Estimation of Nonlinear Parameters. *Journal of the Society for Industrial and Applied Mathematics*, 11(2) :431–441. (Cité en page 161.)

- [Martindale et al., 2003] Martindale, J., Mayhew, J., Berwick, J., Jones, M., Martin, C., Johnston, D., Redgrave, P., and Zheng, Y. (2003). The Hemodynamic Impulse Response to a Single Neural Event. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 23(5) :546–555. (Cité en page 52.)
- [Mathias et al., 2018] Mathias, E. J., Kenny, A., Plank, M. J., and David, T. (2018). Integrated models of neurovascular coupling and BOLD signals : Responses for varying neural activations. *NeuroImage*, 174 :69–86. (Cité en page 55.)
- [Metea, 2006] Metea, M. R. (2006). Glial Cells Dilate and Constrict Blood Vessels : A Mechanism of Neurovascular Coupling. *Journal of Neuroscience*, 26(11) :2862–2870. (Cité en pages 16 et 58.)
- [Miller et al., 2001] Miller, K. L., Luh, W.-M., Liu, T. T., Martinez, A., Obata, T., Wong, E. C., Frank, L. R., and Buxton, R. B. (2001). Nonlinear temporal dynamics of the cerebral blood flow response. *Human Brain Mapping*, 13(1) :1–12. (Cité en pages 57 et 71.)
- [Mishra et al., 2016] Mishra, A., Reynolds, J. P., Chen, Y., Gourine, A. V., Rusakov, D. A., and Attwell, D. (2016). Astrocytes mediate neurovascular signaling to capillary pericytes but not to arterioles. *Nature Neuroscience*, 19(12) :1619–1627. (Cité en pages 11, 12 et 16.)
- [Monet-Leprêtre et al., 2013] Monet-Leprêtre, M., Haddad, I., Baron-Menguy, C., Fouillot-Panchal, M., Riani, M., Domenga-Denier, V., Dussaule, C., Cognat, E., Vinh, J., and Joutel, A. (2013). Abnormal recruitment of extracellular matrix proteins by excess Notch3ECD : a new pathomechanism in CADASIL. *Brain*, 136(6) :1830–1845. (Cité en page 20.)
- [Monti, 2011] Monti, M. (2011). Statistical Analysis of fMRI Time-Series : A Critical Review of the GLM Approach. *Frontiers in Human Neuroscience*, 5. (Cité en pages 41 et 42.)
- [Moré and Sorensen, 1983] Moré, J. J. and Sorensen, D. C. (1983). Computing a Trust Region Step. *SIAM Journal on Scientific and Statistical Computing*, 4(3) :553–572. (Cité en page 163.)
- [Mornas et al., 2019] Mornas, D., Huneau, C., and Idier, J. (2019). Modèle Fast-Slow du couplage neurovasculaire. In *27e colloque GRETSI*, Villeneuve-d’Ascq, France. (Cité en page 74.)
- [Mumford et al., 2006] Mumford, J. A., Hernandez-Garcia, L., Lee, G. R., and Nichols, T. E. (2006). Estimation efficiency and statistical power in arterial spin labeling fMRI. *NeuroImage*, 33(1) :103–114. (Cité en pages 40 et 42.)
- [Nelder, 1966] Nelder, J. A. (1966). Inverse Polynomials, a Useful Group of Multi-Factor Response Functions. *Biometrics*, 22(1) :128. (Cité en page 86.)
- [Ogawa et al., 1990] Ogawa, S., Lee, T. M., Kay, A. R., and Tank, D. W. (1990). Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 87(24) :9868–9872. (Cité en page 33.)
- [Ogawa et al., 1992] Ogawa, S., Tank, D. W., Menon, R., Ellermann, J. M., Kim, S. G., Merkle, H., and Ugurbil, K. (1992). Intrinsic signal changes accompanying sensory stimulation : functional brain mapping with magnetic resonance imaging. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 89(13) :5951–5955. (Cité en page 33.)

- [O'Herron et al., 2016] O'Herron, P., Chhatbar, P. Y., Levy, M., Shen, Z., Schramm, A. E., Lu, Z., and Kara, P. (2016). Neural correlates of single-vessel haemodynamic responses in vivo. *Nature*, 534(7607) :378–382. (Cité en pages 11, 13, 52 et 153.)
- [Opherk et al., 2004] Opherk, C., Peters, N., Herzog, J., Luedtke, R., and Dichgans, M. (2004). Long-term prognosis and causes of death in CADASIL : a retrospective study in 411 patients. *Brain : A Journal of Neurology*, 127(Pt 11) :2533–2539. (Cité en page 20.)
- [Pantoni, 2010] Pantoni, L. (2010). Cerebral small vessel disease : from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges. *The Lancet Neurology*, 9(7) :689–701. (Cité en page 19.)
- [Peppiatt et al., 2006] Peppiatt, C. M., Howarth, C., Mobbs, P., and Attwell, D. (2006). Bidirectional control of CNS capillary diameter by pericytes. *Nature*, 443(7112) :700–704. (Cité en pages 11 et 12.)
- [Petersen and Pedersen, 2012] Petersen, K. B. and Pedersen, M. S. (2012). The matrix cookbook (version : November 15, 2012). (Cité en page 87.)
- [Piechnik et al., 2008] Piechnik, S. K., Chiarelli, P. A., and Jezzard, P. (2008). Modelling vascular reactivity to investigate the basis of the relationship between cerebral blood volume and flow under CO<sub>2</sub> manipulation. *NeuroImage*, 39(1) :107–118. (Cité en page 52.)
- [Raichle and Mintun, 2006] Raichle, M. E. and Mintun, M. A. (2006). Brain work and brain imaging. *Annu. Rev. Neurosci.*, 29 :449–476. (Cité en page 26.)
- [Reyes et al., 2009] Reyes, S., Viswanathan, A., Godin, O., Dufouil, C., Benisty, S., Hernandez, K., Kurtz, A., Jouvent, E., O'Sullivan, M., Czernecki, V., Boussier, M. G., Dichgans, M., and Chabriat, H. (2009). Apathy : A major symptom in CADASIL. *Neurology*, 72(10) :905–910. (Cité en page 21.)
- [Riera et al., 2007] Riera, J. J., Jimenez, J. C., Wan, X., Kawashima, R., and Ozaki, T. (2007). Nonlinear local electrovascular coupling. ii : From data to neuronal masses. *Human brain mapping*, 28(4) :335–354. (Cité en pages 60 et 62.)
- [Riera et al., 2006] Riera, J. J., Wan, X., Jimenez, J. C., and Kawashima, R. (2006). Nonlinear local electrovascular coupling. i : A theoretical model. *Human brain mapping*, 27(11) :896–914. (Cité en pages 55, 60 et 62.)
- [Roquet et al., 2016] Roquet, D., Sourty, M., Botzung, A., Armspach, J.-P., and Blanc, F. (2016). Brain perfusion in dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease : an arterial spin labeling MRI study on prodromal and mild dementia stages. *Alzheimer's Research & Therapy*, 8(1) :29. (Cité en page 18.)
- [Roy and Sherrington, 1890] Roy, C. S. and Sherrington, C. S. (1890). On the Regulation of the Blood-supply of the Brain. *The Journal of Physiology*, 11(1-2) :85–158. (Cité en pages 8, 15 et 53.)
- [Rungta et al., 2018] Rungta, R. L., Chaigneau, E., Osmanski, B.-F., and Charpak, S. (2018). Vascular Compartmentalization of Functional Hyperemia from the Synapse to the Pia. *Neuron*, 99(2) :362–375.e4. (Cité en pages 11, 12, 13, 16, 72 et 153.)

- [Rutten et al., 2014] Rutten, J. W., Haan, J., Terwindt, G. M., van Duinen, S. G., Boon, E. M., and Lesnik Oberstein, S. A. (2014). Interpretation of *NOTCH3* mutations in the diagnosis of CADASIL. *Expert Review of Molecular Diagnostics*, 14(5) :593–603. (Cité en page 23.)
- [Sato et al., 2013] Sato, H., Yahata, N., Funane, T., Takizawa, R., Katura, T., Atsumori, H., Nishimura, Y., Kinoshita, A., Kiguchi, M., Koizumi, H., Fukuda, M., and Kasai, K. (2013). A NIRS–fMRI investigation of prefrontal cortex activity during a working memory task. *NeuroImage*, 83 :158–173. (Cité en page 27.)
- [Shan et al., 2014] Shan, Z. Y., Wright, M. J., Thompson, P. M., McMahon, K. L., Blokland, G. G. A. M., de Zubicaray, G. I., Martin, N. G., Vinkhuyzen, A. A. E., and Reutens, D. C. (2014). Modeling of the Hemodynamic Responses in Block Design fMRI Studies. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 34(2) :316–324. (Cité en page 43.)
- [Singhal, 2004] Singhal, S. (2004). The influence of genetic and cardiovascular risk factors on the CADASIL phenotype. *Brain*, 127(9) :2031–2038. (Cité en page 21.)
- [Stephan et al., 2007] Stephan, K. E., Weiskopf, N., Drysdale, P. M., Robinson, P. A., and Friston, K. J. (2007). Comparing hemodynamic models with DCM. *NeuroImage*, 38(3) :387–401. (Cité en page 47.)
- [Taillia et al., 1998] Taillia, H., Chabriat, H., Kurtz, A., Verin, M., Levy, C., Vahedi, K., Tournier-Lasserre, E., and Boussier, M. (1998). Cognitive Alterations in Non-Demented CADASIL Patients. *Cerebrovascular Diseases*, 8(2) :97–101. (Cité en page 22.)
- [Tallini et al., 2007] Tallini, Y. N., Brekke, J. F., Shui, B., Doran, R., Hwang, S.-m., Nakai, J., Salama, G., Segal, S. S., and Kotlikoff, M. I. (2007). Propagated endothelial CA 2+ waves and arteriolar dilation in vivo : measurements in CX40 bac –GCaMP2 transgenic mice. *Circulation Research*, 101(12) :1300–1309. (Cité en pages 12 et 13.)
- [Tian et al., 2010] Tian, P., Teng, I. C., May, L. D., Kurz, R., Lu, K., Scadeng, M., Hillman, E. M. C., De Crespigny, A. J., D’Arceuil, H. E., Mandeville, J. B., Marota, J. J. A., Rosen, B. R., Liu, T. T., Boas, D. A., Buxton, R. B., Dale, A. M., and Devor, A. (2010). Cortical depth-specific microvascular dilation underlies laminar differences in blood oxygenation level-dependent functional MRI signal. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 107(34) :15246–15251. (Cité en pages 10, 13 et 34.)
- [Tournier-Lasserre et al., 1991] Tournier-Lasserre, E., Iba-Zizen, M. T., Romero, N., and Boussier, M. G. (1991). Autosomal dominant syndrome with strokelike episodes and leukoencephalopathy. *Stroke*, 22(10) :1297–1302. (Cité en page 19.)
- [Tran et al., 2018] Tran, C. H. T., Peringod, G., and Gordon, G. R. (2018). Astrocytes Integrate Behavioral State and Vascular Signals during Functional Hyperemia. *Neuron*, 100(5) :1133–1148.e3. (Cité en pages 11 et 16.)
- [Vahedi et al., 2004] Vahedi, K., Chabriat, H., Levy, C., Joutel, A., Tournier-Lasserre, E., and Boussier, M.-G. (2004). Migraine With Aura and Brain Magnetic Resonance Imaging Abnormalities in Patients With CADASIL. *Archives of Neurology*, 61(8). (Cité en page 21.)
- [Vazquez and Noll, 1998] Vazquez, A. L. and Noll, D. C. (1998). Nonlinear Aspects of the BOLD Response in Functional MRI. *NeuroImage*, 7(2) :108–118. (Cité en page 41.)

- [Vincent et al., 2014] Vincent, T., Badillo, S., Risser, L., Chaari, L., Bakhous, C., Forbes, F., and Ciuciu, P. (2014). Flexible multivariate hemodynamics fmri data analyses and simulations with pyhrf. *Frontiers in Neuroscience*, 8 :67. (Cité en page 43.)
- [Vincent et al., 2013] Vincent, T., Forbes, F., and Ciuciu, P. (2013). Bayesian bold and perfusion source separation and deconvolution from functional ASL imaging. In *2013 IEEE International Conference on Acoustics, Speech and Signal Processing*, pages 1003–1007, Vancouver, BC, Canada. IEEE. (Cité en page 45.)
- [Vincent et al., 2010] Vincent, T., Risser, L., and Ciuciu, P. (2010). Spatially Adaptive Mixture Modeling for Analysis of fMRI Time Series. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 29(4) :1059–1074. (Cité en pages 43 et 44.)
- [Wang et al., 2002] Wang, J., Alsop, D. C., Li, L., Listerud, J., Gonzalez-At, J. B., Schnall, M. D., and Detre, J. A. (2002). Comparison of quantitative perfusion imaging using arterial spin labeling at 1.5 and 4.0 Tesla. *Magnetic Resonance in Medicine*, 48(2) :242–254. (Cité en page 39.)
- [Wen et al., 2017] Wen, W., Yamashita, A., and Asama, H. (2017). Measurement of the Perception of Control during Continuous Movement using Electroencephalography. *Frontiers in Human Neuroscience*, 11 :392. (Cité en page 29.)
- [Williams et al., 1992] Williams, D. S., Detre, J. A., Leigh, J. S., and Koretsky, A. P. (1992). Magnetic resonance imaging of perfusion using spin inversion of arterial water. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 89(1) :212–216. (Cité en pages 35 et 37.)
- [Wong et al., 1998] Wong, E. C., Buxton, R. B., and Frank, L. R. (1998). A theoretical and experimental comparison of continuous and pulsed arterial spin labeling techniques for quantitative perfusion imaging. *Magnetic Resonance in Medicine*, 40(3) :348–355. (Cité en page 37.)
- [Woolrich et al., 2004] Woolrich, M. W., Behrens, T. E., Beckmann, C. F., Jenkinson, M., and Smith, S. M. (2004). Multilevel linear modelling for FMRI group analysis using Bayesian inference. *NeuroImage*, 21(4) :1732–1747. (Cité en pages 40 et 43.)
- [Wright and Nocedal, 1999] Wright, S. and Nocedal, J. (1999). Numerical optimization. *Springer Science*, 35(67-68) :7. (Cité en pages 89 et 160.)
- [Xu et al., 2010] Xu, G., Rowley, H. A., Wu, G., Alsop, D. C., Shankaranarayanan, A., Dowling, M., Christian, B. T., Oakes, T. R., and Johnson, S. C. (2010). Reliability and precision of pseudo-continuous arterial spin labeling perfusion MRI on 3.0 T and comparison with <sup>15</sup>O-water PET in elderly subjects at risk for Alzheimer’s disease. *NMR in Biomedicine*, 23(3) :286–293. (Cité en page 28.)
- [Zama and Shimada, 2015] Zama, T. and Shimada, S. (2015). Simultaneous measurement of electroencephalography and near-infrared spectroscopy during voluntary motor preparation. *Scientific Reports*, 5(1) :16438. (Cité en page 27.)
- [Zhang et al., 2014] Zhang, K., Herzog, H., Mauler, J., Filss, C., Okell, T. W., Kops, E. R., Tellmann, L., Fischer, T., Brocke, B., Sturm, W., Coenen, H. H., and Shah, N. J. (2014). Comparison of Cerebral Blood Flow Acquired by Simultaneous <sup>15</sup>O Water Positron Emission

- Tomography and Arterial Spin Labeling Magnetic Resonance Imaging. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 34(8) :1373–1380. (Cité en page 28.)
- [Zhang et al., 2013] Zhang, X., Petersen, E. T., Ghariq, E., De Vis, J. B., Webb, A. G., Teeuwisse, W. M., Hendrikse, J., and van Osch, M. J. P. (2013). In vivo blood T1 measurements at 1.5 T, 3 T, and 7 T. *Magnetic Resonance in Medicine*, 70(4) :1082–1086. (Cité en page 35.)
- [Zheng et al., 2010] Zheng, Y., Pan, Y., Harris, S., Billings, S., Coca, D., Berwick, J., Jones, M., Kennerley, A., Johnston, D., Martin, C., Devonshire, I. M., and Mayhew, J. (2010). A dynamic model of neurovascular coupling : Implications for blood vessel dilation and constriction. *NeuroImage*, 52(3) :1135–1147. (Cité en pages 58, 61, 62 et 71.)
- [Zonta et al., 2003] Zonta, M., Angulo, M. C., Gobbo, S., Rosengarten, B., Hossmann, K.-A., Pozzan, T., and Carmignoto, G. (2003). Neuron-to-astrocyte signaling is central to the dynamic control of brain microcirculation. *Nature Neuroscience*, 6(1) :43–50. (Cité en page 16.)

---

**Titre :** Modélisation paramétrique de l'hyperémie fonctionnelle en IRMf ASL comme un mélange de sources

**Mots clés :** Couplage neurovasculaire, IRMf ASL, débit sanguin cérébral, modélisation, identification paramétrique

**Résumé:** L'activité neuronale engendre par vasodilatation des petits vaisseaux sanguins cérébraux une augmentation de volume et de débit sanguin cérébral. C'est le phénomène de l'hyperémie fonctionnelle qui est induit par le couplage neurovasculaire. L'hyperémie fonctionnelle est directement observable avec la technique d'imagerie d'IRMf ASL. Une altération de l'hyperémie fonctionnelle a été observée dans certaines maladies neurodégénératives comme l'artériopathie CADASIL. L'objectif de cette thèse est de proposer une modélisation de l'hyperémie fonctionnelle mesurée dans un voxel d'IRMf ASL ainsi qu'une méthode adaptée à son identification. Nous proposons le modèle paramétrique Fast-Slow. Il modélise une réponse en débit à une stimulation neuronale comme étant induite par deux mécanismes vasodilatateurs "rapide" et "lent", temporellement et spatialement distincts. Ce modèle dépend de paramètres dynamiques caractérisant la forme des réponses des deux mécanismes par région cérébrale et de paramètres caractérisant la contribution des deux mécanismes par voxel. Dans un premier temps, nous avons élaboré et validé plusieurs stratégies d'estimation adaptées au problème d'identification du modèle paramétrique à partir de données simulées de débit relatif. Dans un second temps, à partir de la meilleure stratégie, nous avons validé l'utilisation du modèle sur des données réelles d'IRMf ASL mesurées chez des patients CADASIL et des sujets Contrôles dans le but de différencier les données de ces deux groupes. Le modèle Fast-Slow permet aussi de construire des cartes de distributions spatiales des paramètres voxeliques. Cette thèse montre que notre modèle permet d'extraire des informations spatiales et temporelles à partir des données IRMf ASL dans le but d'améliorer la compréhension du couplage neurovasculaire.

---

**Title :** Parametric modelling of functional hyperaemia in fMRI ASL as a mixture of sources

**Keywords :** Neurovascular coupling, ASL fMRI, cerebral blood flow, modeling, parametric identification

**Abstract :** Neural activity leads to an increase in cerebral blood volume and flow by vasodilatation of the small cerebral blood vessels. This is the phenomenon of functional hyperaemia, which is induced by neurovascular coupling. Functional hyperaemia is directly measurable with the ASL fMRI imaging technique. Impaired functional hyperemia has been observed in some neurodegenerative diseases such as CADASIL arteriopathy. The aim of this thesis is to propose a model of the functional hyperaemia measured in an ASL fMRI voxel and a suitable method to its identification. We propose the Fast-Slow parametric model. It models a flow response to neuronal stimulation as being induced by two temporally and spatially distinct "fast" and "slow" vasodilatory mechanisms. This model depends on dynamic parameters characterising the shape of the response for each mechanism per brain region and on parameters characterising the contribution of the two mechanisms per voxel. In a first step, we developed and validated several estimation strategies adapted to the problem of identifying the parametric model from simulated relative flow data. In a second step, based on the best strategy, we validated the use of the model on real ASL fMRI data measured in CADASIL patients and Control subjects in order to differentiate the data of these two groups. The Fast-Slow model also allows the construction of maps of spatial distributions of voxel parameters. This thesis shows that our model allows the extraction of spatial and temporal information from ASL fMRI data in order to improve the understanding of neurovascular coupling.