

Modélisation de la dynamique spatio-temporelle de signaux spatialement structurés.

Application à la connectivité fonctionnelle en IRMf.

1 Contexte

L'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) est une technique permettant l'étude de la structure de la connectivité fonctionnelle cérébrale : on cherche à détecter des réseaux cérébraux (structures spatiales 3D dans le volume du cerveau) et la signature temporelle de ces réseaux (reflet de l'activité cérébrale de ces régions au cours du temps). D'un point de vue traitement du signal, cela revient à écrire les données IRMf sous la forme d'un ensemble de R sources, ici des réseaux ou les régions anatomiques, pour lesquelles on estime l'activité temporelle. La connectivité fonctionnelle est mesurée, dans la majorité des cas, en calculant la corrélation des R signaux temporels estimés. Il s'agit d'une vision stationnaire de la connectivité, puisqu'elle est mesurée à l'échelle de la durée totale de l'examen. Depuis une dizaine d'année, la notion de connectivité fonctionnelle variant temporellement a pris de l'ampleur dans les études de différentes pathologies neurodégénératives et neuropsychiatriques [ADP⁺14, DB15]. Des altérations de la dynamique temporelle ont été mises en évidence dans le cadre d'études de groupes sur ces pathologies. On peut souligner les études [JVM⁺12, GLH⁺20] montrant que les différences de connectivité constatées dans les groupes de patients Alzheimer par rapport aux groupes contrôles sont en réalité dues non pas à une diminution de la force de connectivité, mais plutôt à une différence de durée d'activation de certains réseaux fonctionnels chez les patients. L'intérêt de l'étude de la dynamique de la connectivité fonctionnelle est reconnu par la communauté et ouvre de nombreuses perspectives de recherche pour améliorer encore notre compréhension du cerveau et de ses altérations dans le cadre de nombreuses pathologies.

Si la dynamique temporelle de la connectivité est admise, la définition spatiale des réseaux cérébraux reste, quant à elle, toujours statique puisque la plupart des méthodes d'estimation des réseaux d'intérêt est basée sur la stationnarité de l'activité cérébrale au repos. De plus, même si l'on suppose que les réseaux fonctionnels ne changent pas du point de vue spatial au cours du temps, les états de connectivité estimés sont définis à l'échelle du cerveau entier, alors qu'on peut raisonnablement supposer que tous les réseaux fonctionnels ne présentent pas la même dynamique temporelle. Enfin, la définition des réseaux fonctionnels ainsi que les états cérébraux est généralement réalisée au niveau d'un ou plusieurs groupes d'individus, ce qui limite la caractérisation de la dynamique de la CF au niveau de l'individu.

2 Objectifs de la thèse

Dans le cadre de cette thèse, nous proposons de développer un modèle de dynamique spatio-temporelle de la connectivité fonctionnelle qui soit adapté au sujet unique en IRMf de repos afin de répondre à l'ambition d'une médecine personnalisée pour le traitement, mais aussi pour le suivi longitudinal, voire la détection et la caractérisation de pathologies neurodégénératives ou neuropsychiatriques. **L'objectif principal est de définir un nouveau cadre de travail complet permettant de s'affranchir de la définition de la dynamique de la connectivité fonctionnelle à l'échelle du cerveau entier et d'introduire durablement le concept d'unités de connectivité fonctionnelle (UCF).** Une UCF est définie comme une agrégation de petites régions anatomiques significativement corrélées à différentes échelles de temps de l'examen IRMf. La représentation de la dynamique spatio-temporelle de la connectivité fonctionnelle est alors basée sur la décomposition sur un dictionnaire d'UCF de la liste des matrices de corrélation calculées avec l'analyse par fenêtre glissante des signaux des régions anatomiques considérées. Les connaissances biologiques et médicales sur différents

aspects de la décomposition permettront de définir des contraintes de régularisation : durée d'activation des UCF, composantes fréquentielles observables du fait des différents prétraitements, etc. Les UCF permettent d'introduire une dynamique spatiale en se connectant et se déconnectant au cours de la durée de l'examen IRMf. L'objectif est de modéliser la liste des matrices de connectivité par une décomposition parcimonieuse sur le dictionnaire des UCF. Un premier modèle de dynamique spatio-temporelle a également été proposé, et les premiers résultats obtenus sur quelques souris semblent très prometteurs [AMA⁺22], cependant ce modèle souffre de plusieurs limitations :

- la construction imparfaite du dictionnaire d'UCF
- une décomposition parcimonieuse dont la régularisation n'intègre pas l'aspect temporel de la dynamique.

Les enjeux de ce travail de recherche sont doubles. Du point de vue méthodologique, il s'agit de développer des méthodes de traitement et d'analyse de signaux temporels spatialement structurés présentant des corrélations non stationnaires. Du point de vue de l'application, l'objectif est de fournir aux biologistes et aux médecins de nouveaux outils d'analyse de la dynamique de la connectivité fonctionnelle, au niveau de l'individu, en particulier pour la détection précoce et le suivi longitudinal de maladies neurodégénératives.

2.1 Volet méthodologique

Concernant les objectifs méthodologiques, ils sont multiples :

- l'**apprentissage d'un dictionnaire d'UCF**, biologiquement interprétables à partir des signaux temporels des régions issues d'une segmentation anatomique suffisamment fine du cerveau.
- l'élaboration d'un nouvel algorithme de **décomposition parcimonieuse spatio-temporelle** de la connectivité fonctionnelle au repos permettant de prendre en compte les différentes échelles de temps de la dynamique de la connectivité fonctionnelle.
- la proposition d'outils de **détection et de comparaison de motifs spatio-temporels** de la dynamique de la connectivité.

2.2 Volet applicatif

Dans la très grande majorité des études autour de la connectivité fonctionnelle, l'estimation des états cérébraux est réalisée au niveau d'un groupe d'individus dans le but de s'affranchir des différences inter-individus et n'extraire que des motifs de connectivité communs à tout le groupe. Or, du point de vue du patient, une médecine personnalisée est préférable, pour le traitement évidemment, mais également dans le suivi, voire même la détection et la caractérisation de la pathologie. Cette stratégie, développée à l'origine, en génomique, pour les maladies rares et les cancers, gagne à être déployée pour d'autres types de pathologies telles que les maladies neurodégénératives et neuropsychiatriques qui montrent une variabilité inter-individu très forte. Pour aller dans ce sens il est primordial de développer des méthodes adaptées au sujet unique dans la caractérisation de l'évolution d'une pathologie. Les signaux IRMf au repos étant très bruités, le challenge du travail sur sujet unique est de ne pas pouvoir utiliser la redondance d'information habituellement portée par le groupe et qui permet une amélioration du rapport signal sur bruit dans les estimations. Des données sont d'ores et déjà disponibles pour la maladie d'Alzheimer [DKS⁺20] pour tester et valider les méthodes développées, ainsi que sur d'autres maladies, comme la dépression.

2.3 Volet logiciel

Les outils développés au cours du travail de thèse seront mis à disposition de la communauté scientifique à deux niveaux :

- localement sur la plateforme IRIS du laboratoire ICube qui dispose d'un IRM 7T petit animal. Les données traitées au cours de la thèse seront issues majoritairement de cette plateforme. A terme, les outils proposés seront utilisés pour la partie prestation en traitement d'images biomédicales de la plateforme.
- à plus grande échelle, les codes seront mis à disposition sur GitHub. Cela impliquera une grande rigueur dans la documentation des codes et dans la gestion des dépendances aux packages officiels. Une aide logistique sera apportée sous forme de prestation de la plateforme GAIA du laboratoire ICube pour ce volet.

3 Contexte de la thèse

Cette thèse est financée dans le cadre du projet ANR DynaSTI (modélisation de la **Dynamique Spatio-Temporel** de la connectivité fonctionnelle en IRMf de repos) réunissant les 5 personnes du laboratoire ICube à Strasbourg et deux personnes des laboratoires Gipsa-lab et LJK à Grenoble.

Laboratoire et équipe d'accueil

Équipe "Images, Modélisation, Apprentissage, Géométrie et Statistique " (IMAGeS)
Laboratoire des sciences de l'Ingénieur, de l'Informatique et de l'Imagerie – ICube
CNRS – Université de Strasbourg
300 Boulevard Sébastien Brant, BP 10413
67412 Illkirch Cedex (FRANCE)

Directeur de thèse :

Vincent Mazet, maître de conférence HDR, laboratoire ICube.
Contact : vincent.mazet@unistra.fr.

Encadrante :

Céline Meillier, maître de conférence, laboratoire ICube.
Contact : meillier@unistra.fr.

Profil du candidat :

Titulaire d'un master 2 et/ou d'un diplôme d'ingénieur en traitement du signal et des images, science des données ou optimisation. La personne recrutée en thèse sera amenée à échanger régulièrement avec des médecins et biologistes, une motivation pour le traitement de données biomédicales est nécessaire, une précédente expérience dans le domaine est un plus mais n'est pas requise.

Compétences souhaitées :

- Traitement statistique du signal, traitement de données.
- Apprentissage automatique (*machine learning*).
- Programmation Python.
- Autonomie et esprit d'initiative.
- Bonne compréhension de l'anglais.

Date de début de la thèse :

Démarrage possible dès septembre 2023.

Rémunération :

Selon réglementation en vigueur : 2 044,12 euros mensuel brut.
Possibilité d'effectuer en complément une mission d'enseignement dans l'un des établissements de l'université de Strasbourg.

Comment postuler :

Envoyez votre CV, lettre de motivation et relevés de notes de master/école d'ingénieurs à Céline Meillier et Vincent Mazet.

Références

- [ADP⁺14] Elena Allen, Eswar Damaraju, Sergey M. Plis, Erik Erhardt, Tom Eichele, and Vince Calhoun. Tracking whole-brain connectivity dynamics in the resting state. *Cerebral cortex*, 24(3) :663–676, 2014.
- [AMA⁺22] Axel Adam, Céline Meillier, Sophie Achard, Guillaume Becq, Argheesh Bhanot, and Leborgne Aurélie. Modélisation parcimonieuse de la dynamique spatio-temporelle de la connectivité fonctionnelle en irmf cérébrale. *Gretsi*, 2022.
- [DB15] Xin Di and Bharat B. Biswal. Dynamic brain functional connectivity modulated by resting-state networks. *Brain Structure and Function*, 220(1) :37–46, 2015.
- [DKS⁺20] Laetitia Degiorgis, Meltem Karatas, Marion Sourty, Emilie Faivre, Julien Lamy, Vincent Noblet, Thomas Bienert, Marco Reisert, Dominik von Elverfeldt, Luc Buée, David Blum, Anne-Laurence Boutillier, Jean-Paul Armspach, Frédéric Blanc, and Laura-Adela Harsan. Brain network remodelling reflects tau-related pathology prior to memory deficits in Thy-Tau22 mice. *Brain*, 143(12) :3748–3762, 2020.
- [GLH⁺20] Yue Gu, Ying Lin, Liangliang Huang, Junji Ma, Jinbo Zhang, Yu Xiao, Zhengjia Dai, and Alzheimer’s Disease Neuroimaging Initiative. Abnormal dynamic functional connectivity in alzheimer’s disease. *CNS neuroscience & therapeutics*, 26(9) :962–971, 2020.
- [JVM⁺12] David T Jones, Prashanthi Vemuri, Matthew C Murphy, Jeffrey L Gunter, Matthew L Senjem, Mary M Machulda, Scott A Przybelski, Brian E Gregg, Kejal Kantarci, David S Knopman, et al. Non-stationarity in the “resting brain’s” modular architecture. *PloS one*, 7(6) :e39731, 2012.