



HAL
open science

Étude des liens entre connectivité structurale et fonctionnelle chez les patients atteints de sclérose en plaques : apport du “ cerveau virtuel ”

Manon Philibert

► To cite this version:

Manon Philibert. Étude des liens entre connectivité structurale et fonctionnelle chez les patients atteints de sclérose en plaques : apport du “ cerveau virtuel ”. Sciences du Vivant [q-bio]. 2017. dumas-01829709

HAL Id: dumas-01829709

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01829709>

Submitted on 4 Jul 2018

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.

Etude des liens entre connectivité structurale et fonctionnelle chez les patients atteints de sclérose en plaques : apport du « cerveau virtuel ».

T H È S E

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE MARSEILLE

Le 5 Octobre 2017

Par Madame Manon PHILIBERT

Née le 4 mars 1988 à Cavillon (84)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de NEUROLOGIE

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur PELLETIER Jean	Président
Monsieur le Professeur AUDOIN Bertrand	Directeur
Monsieur le Professeur des Universités RANJEVA Jean-Philippe	Assesseur
Monsieur le Professeur GUYE Maxime	Assesseur
Monsieur le Professeur EUSEBIO Alexandre	Assesseur

Etude des liens entre connectivité structurale et fonctionnelle chez les patients atteints de sclérose en plaques : apport du « cerveau virtuel ».

T H È S E

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE MARSEILLE

Le 5 Octobre 2017

Par Madame Manon PHILIBERT

Née le 4 mars 1988 à Cavillon (84)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de NEUROLOGIE

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur PELLETIER Jean	Président
Monsieur le Professeur AUDOIN Bertrand	Directeur
Monsieur le Professeur des Universités RANJEVA Jean-Philippe	Assesseur
Monsieur le Professeur GUYE Maxime	Assesseur
Monsieur le Professeur EUSEBIO Alexandre	Assesseur

AIX-MARSEILLE UNIVERSITE

Président : Yvon BERLAND

FACULTE DE MEDECINE

Doyen : Georges LEONETTI

Vice-Doyen aux Affaires Générales : Patrick DESSI

Vice-Doyen aux Professions Paramédicales : Philippe BERBIS

Asseseurs :

- * aux Etudes : Jean-Michel VITON
- * à la Recherche : Jean-Louis MEGE
- * aux Prospectives Hospitalo-Universitaires : Frédéric COLLART
- * aux Enseignements Hospitaliers : Patrick VILLANI
- * à l'Unité Mixte de Formation Continue en Santé : Fabrice BARLESI
- * pour le Secteur Nord : Stéphane BERDAH
- * aux centres hospitaliers non universitaire : Jean-Noël ARGENSON

Chargés de mission :

- * 1^{er} cycle : Jean-Marc DURAND et Marc BARTHET
- * 2^{ème} cycle : Marie-Aleth RICHARD
- * 3^{ème} cycle DES/DESC : Pierre-Edouard FOURNIER
- * Licences-Masters-Doctorat : Pascal ADALIAN
- * DU-DIU : Véronique VITTON
- * Stages Hospitaliers : Franck THUNY
- * Sciences Humaines et Sociales : Pierre LE COZ
- * Préparation à l'ECN : Aurélie DAUMAS
- * Démographie Médicale et Filiarisation : Roland SAMBUC
- * Relations Internationales : Philippe PAROLA
- * Etudiants : Arthur ESQUER

Responsable administratif :

- * Déborah ROCCHICCIOLI

Chefs de service :

- * Communication : Laetitia DELOUIS
- * Examens : Marie-Thérèse ZAMMIT
- * Intérieur : Joëlle FAVREGA
- * Maintenance : Philippe KOCK
- * Scolarité : Christine GAUTHIER

DOYENS HONORAIRES

M. Yvon BERLAND
M. André ALI CHERIF
M. Jean-François PELLISSIER

PROFESSEURS HONORAIRES

MM	AGOSTINI Serge	MM	GALLAIS Hervé
	ALDIGHERI René		GAMERRE Marc
	ALLIEZ Bernard		GARCIN Michel
	AQUARON Robert		GARNIER Jean-Marc
	ARGEME Maxime		GAUTHIER André
	ASSADOURIAN Robert		GERARD Raymond
	AUTILLO-TOUATI Amapola		GEROLAMI-SANTANDREA André
	BAILLE Yves		GIUDICELLI Roger
	BARDOT Jacques		GIUDICELLI Sébastien
	BARDOT André		GOUDARD Alain
	BERARD Pierre		GOUIN François
	BERGOIN Maurice		GRISOLI François
	BERNARD Dominique		GROULIER Pierre
	BERNARD Jean-Louis		HADIDA/SAYAG Jacqueline
	BERNARD Pierre-Marie		HASSOUN Jacques
	BERTRAND Edmond		HEIM Marc
	BISSET Jean-Pierre		HOUEL Jean
	BLANC Bernard		HUGUET Jean-François
	BLANC Jean-Louis		JAQUET Philippe
	BOLLINI Gérard		JAMMES Yves
	BONGRAND Pierre		JOUVE Paulette
	BONNEAU Henri		JUHAN Claude
	BONNOIT Jean		JUIN Pierre
	BORY Michel		KAPHAN Gérard
	BOURGEADE Augustin		KASBARIAN Michel
	BOUVENOT Gilles		KLEISBAUER Jean-Pierre
	BOUYALA Jean-Marie		LACHARD Jean
	BREMOND Georges		LAFFARGUE Pierre
	BRICOT René		LEVY Samuel
	BRUNET Christian		LOUCHET Edmond
	BUREAU Henri		LOUIS René
	CAMBOULIVES Jean		LUCIANI Jean-Marie
	CANNONI Maurice		MAGALON Guy
	CARTOUZOU Guy		MAGNAN Jacques
	CAU Pierre		MALLAN- MANCINI Josette
	CHAMLIAN Albert		MALMEJAC Claude
	CHARREL Michel		MATTEI Jean François
	CHOUX Maurice		MERCIER Claude
	CIANFARANI François		METGE Paul
	CLEMENT Robert		MICHOTÉY Georges
	COMBALBERT André		MILLET Yves
	CONTE-DEVOLX Bernard		MIRANDA François
	CORRIOL Jacques		MONFORT Gérard
	COULANGE Christian		MONGES André
	DALMAS Henri		MONGIN Maurice
	DE MICO Philippe		MONTIES Jean-Raoul
	DEVIN Robert		NAZARIAN Serge
	DEVRED Philippe		NICOLI René
	DJIANE Pierre		NOIRCLERC Michel
	DONNET Vincent		OLMER Michel
	DUCASSOU Jacques		OREHEK Jean
	DUFOUR Michel		PAPY Jean-Jacques
	DUMON Henri		PAULIN Raymond
	FARNARIER Georges		PELOUX Yves
	FAVRE Roger		PENAUD Antony

FIECHI Marius
FIGARELLA Jacques
FONTES Michel
FRANCOIS Georges
FUENTES Pierre
GABRIEL Bernard
GALINIER Louis
MM POYEN Danièle
PRIVAT Yvan
QUILICHINI Francis
RANQUE Jacques
RANQUE Philippe
RICHAUD Christian
ROCHAT Hervé
ROHNER Jean-Jacques
ROUX Hubert
ROUX Michel
RUFO Marcel
SAHEL José
SALAMON Georges
SALDUCCI Jacques
SAN MARCO Jean-Louis
SANKALE Marc
SARACCO Jacques
SARLES Jean-Claude
SCHIANO Alain
SCOTTO Jean-Claude
SEBAHOUN Gérard
SERMENT Gérard
SERRATRICE Georges
SOULAYROL René
STAHL André
TAMALET Jacques
TARANGER-CHARPIN Colette
THOMASSIN Jean-Marc
UNAL Daniel
VAGUE Philippe
VAGUE/JUHAN Irène
VANUXEM Paul
VERVLOET Daniel
VIALETES Bernard
VIGOUROUX Robert
WEILLER Pierre-Jean
PENE Pierre
PIANA Lucien
PICAUD Robert
PIGNOL Fernand
POGGI Louis
POITOUT Dominique
PONCET Michel

PROFESSEURS HONORIS CAUSA

1967

MM. les
Professeurs DADI (Italie)
CID DOS SANTOS (Portugal)

1974

MM. les
Professeurs MAC ILWAIN (Grande-Bretagne)
T.A. LAMBO (Suisse)

1975

MM. les
Professeurs O. SWENSON (U.S.A.)
Lord J.WALTON of DETCHANT (Grande-
Bretagne)

1976

MM. les
Professeurs P. FRANCHIMONT (Belgique)
Z.J. BOWERS (U.S.A.)

1977

MM. les
Professeurs C. GAJDUSEK-Prix Nobel (U.S.A.)
C.GIBBS (U.S.A.)
J. DACIE (Grande-Bretagne)

1978

M. le Président F. HOUPHOUET-BOIGNY (Côte d'Ivoire)

1980

MM. les
Professeurs A. MARGULIS (U.S.A.)
R.D. ADAMS (U.S.A.)

1981

MM. les
Professeurs H. RAPPAPORT (U.S.A.)
M. SCHOU (Danemark)
M. AMENT (U.S.A.)
Sir A. HUXLEY (Grande-Bretagne)
S. REFSUM (Norvège)

1982

M. le Professeur W.H. HENDREN (U.S.A.)

1985

MM. les
Professeurs S. MASSRY (U.S.A.)
KLINSMANN (R.D.A.)

1986

MM. les
Professeurs E. MIHICH (U.S.A.)

T. MUNSAT (U.S.A.)
LIANA BOLIS (Suisse)
L.P. ROWLAND (U.S.A.)

1987

M. le Professeur P.J. DYCK (U.S.A.)

1988

MM. les
Professeurs R. BERGUER (U.S.A.)
W.K. ENGEL (U.S.A.)
V. ASKANAS (U.S.A.)
J. WEHSTER KIRKLIN (U.S.A.)
A. DAVIGNON (Canada)
A. BETTARELLO (Brésil)

1989

M. le Professeur P. MUSTACCHI (U.S.A.)

1990

MM. les
Professeurs J.G. MC LEOD (Australie)
J. PORTER (U.S.A.)

1991

MM. les
Professeurs J. Edward MC DADE (U.S.A.)
W. BURGDORFER (U.S.A.)

1992

MM. les
Professeurs H.G. SCHWARZACHER (Autriche)
D. CARSON (U.S.A.)
T. YAMAMURO (Japon)

1994

MM. les
Professeurs G. KARPATI (Canada)
W.J. KOLFF (U.S.A.)

1995

MM. les
Professeurs D. WALKER (U.S.A.)
M. MULLER (Suisse)
V. BONOMINI (Italie)

1997

MM. les
Professeurs C. DINARELLO (U.S.A.)
D. STULBERG (U.S.A.)
A. MEIKLE DAVISON (Grande-Bretagne)
P.I. BRANEMARK (Suède)

1998

MM. les
Professeurs O. JARDETSKY (U.S.A.)

1999

MM. les
Professeurs

J. BOTELLA LLUSIA (Espagne)
D. COLLEN (Belgique)
S. DIMAURO (U. S. A.)

2000

MM. les
Professeurs

D. SPIEGEL (U. S. A.)
C. R. CONTI (U.S.A.)

2001

MM. les
Professeurs

P-B. BENNET (U. S. A.)
G. HUGUES (Grande Bretagne)
J-J. O'CONNOR (Grande Bretagne)

2002

MM. les
Professeurs

M. ABEDI (Canada)
K. DAI (Chine)

2003

M. le Professeur
Sir

T. MARRIE (Canada)
G.K. RADDI (Grande Bretagne)

2004

M. le Professeur

M. DAKE (U.S.A.)

2005

M. le Professeur

L. CAVALLI-SFORZA (U.S.A.)

2006

M. le Professeur

A. R. CASTANEDA (U.S.A.)

2007

M. le Professeur

S. KAUFMANN (Allemagne)

EMERITAT

2013

M. le Professeur	BRANCHEREAU Alain	31/08/2016
M. le Professeur	CARAYON Pierre	31/08/2016
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2016
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2016
M. le Professeur	HENRY Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	LE GUICHAOUA Marie-Roberte	31/08/2016
M. le Professeur	RUFO Marcel	31/08/2016
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2016

2014

M. le Professeur	FUENTES Pierre	31/08/2017
M. le Professeur	GAMERRE Marc	31/08/2017
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2017
M. le Professeur	PERAGUT Jean-Claude	31/08/2017
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2017

2015

M. le Professeur	COULANGE Christian	31/08/2018
M. le Professeur	COURAND François	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2016
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2016
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2016

2016

M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2017
M. le Professeur	BRUNET Christian	31/08/2019
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2017
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2017
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2019
M. le Professeur	JAMMES Yves	31/08/2019
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2017
M. le Professeur	POITOUT Dominique	31/08/2019
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2017
M. le Professeur	VIALETTES Bernard	31/08/2019

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AGOSTINI FERRANDES Aubert	CHARPIN Denis Surnombre	GORINCOUR Guillaume
ALBANESE Jacques	CHAUMOITRE Kathia	GRANEL/REY Brigitte
ALESSANDRINI Pierre Surnombre	CHAUVEL Patrick Surnombre	GRILLO Jean-Marie Surnombre
ALIMI Yves	CHINOT Olivier	GRIMAUD Jean-Charles
AMABILE Philippe	CHOSSEGROS Cyrille	GROB Jean-Jacques
AMBROSI Pierre	CLAVERIE Jean-Michel Surnombre	GUEDJ Eric
ARGENSON Jean-Noël	COLLART Frédéric	GUIEU Régis
ASTOUL Philippe	COSTELLO Régis	GUIS Sandrine
ATTARIAN Shahram	COURBIERE Blandine	GUYE Maxime
AUDOUIN Bertrand	COWEN Didier	GUYOT Laurent
AUFFRAY Jean-Pierre Surnombre	CRAVELLO Ludovic	GUYS Jean-Michel
AUQUIER Pascal	CUISSET Thomas	HABIB Gilbert
AVIERINOS Jean-François	CURVALE Georges	HARDWIGSEN Jean
AZORIN Jean-Michel	DA FONSECA David	HARLE Jean-Robert
AZULAY Jean-Philippe	DAHAN-ALCARAZ Laetitia	HOFFART Louis
BAILLY Daniel	DANIEL Laurent	HOUVENAEGHEL Gilles
BARLESI Fabrice	DARMON Patrice	JACQUIER Alexis
BARLIER-SETTI Anne	D'ERCOLE Claude	JOLIVET/BADIER Monique
BARTHET Marc	D'JOURNO Xavier	JOUVE Jean-Luc
BARTOLI Jean-Michel	DEHARO Jean-Claude	KAPLANSKI Gilles
BARTOLI Michel	DELARQUE Alain	KARSENTY Gilles
BARTOLIN Robert Surnombre	DELPERO Jean-Robert	KERBAUL François
BARTOLOMEI Fabrice	DENIS Danièle	LAFFORGUE Pierre
BASTIDE Cyrille	DESSEIN Alain Surnombre	LANCON Christophe
BENSOUSSAN Laurent	DESSI Patrick	LA SCOLA Bernard
BERBIS Philippe	DISDIER Patrick	LAUGIER René
BERDAH Stéphane	DODDOLI Christophe	LAUNAY Franck
BERLAND Yvon	DRANCOURT Michel	LAVIEILLE Jean-Pierre
BERNARD Jean-Paul	DUBUS Jean-Christophe	LE CORROLLER Thomas
BEROUD Christophe	DUFFAUD Florence	LE TREUT Yves-Patrice Surnombre
BERTUCCI François	DUFOUR Henry	LECHEVALLIER Eric
BLAISE Didier	DURAND Jean-Marc	LEGRE Régis
BLIN Olivier	DUSSOL Bertrand	LEHUCHER-MICHEL Marie- Pascale
BLONDEL Benjamin	ENJALBERT Alain	LEONE Marc
BONIN/GUILLAUME Sylvie	EUSEBIO Alexandre	LEONETTI Georges
BONELLO Laurent	FAKHRY Nicolas	LEPIDI Hubert
BONNET Jean-Louis	FAUGERE Gérard	LEVY Nicolas
BOTTA Alain Surnombre	FELICIAN Olivier	MACE Loïc
BOTTA/FRIDLUND Danielle	FENOLLAR Florence	MAGNAN Pierre-Edouard
BOUBLI Léon	FIGARELLA/BRANGER Dominique	MARANINCHI Dominique Surnombre
BOYER Laurent	FLECHER Xavier	MARTIN Claude Surnombre
BREGEON Fabienne	FOURNIER Pierre-Edouard	MATONTI Frédéric
BRETELLE Florence	FRAISSE Alain Disponibilité	MEGE Jean-Louis
BROUQUI Philippe	FRANCES Yves Surnombre	MERROT Thierry
BRUDER Nicolas	FRANCESCHI Frédéric	METZLER/GUILLEMAIN Catherine
BRUE Thierry	FUENTES Stéphane	MEYER/DUTOUR Anne
BRUNET Philippe	GABERT Jean	MICCALEF/ROLL Joëlle
BURTEY Stéphane	GAINNIER Marc	MICHEL Fabrice

CARCOPINO-TUSOLI Xavier
CASANOVA Dominique
CASTINETTI Frédéric
CECCALDI Mathieu
CHABOT Jean-Michel
CHAGNAUD Christophe
CHAMBOST Hervé
CHAMPSAUR Pierre
CHANEZ Pascal
CHARAFFE-JAUFFRET
Emmanuelle
CHARREL Rémi

CHIARONI Jacques
NICOLLAS Richard
OLIVE Daniel
OUAFIK L'Houcine
PAGANELLI Franck
PANUEL Michel
PAPAZIAN Laurent
PAROLA Philippe
PARRATTE Sébastien
PAUT Olivier
PELISSIER-ALICOT Anne-Laure
PELLETIER Jean
PETIT Philippe
PHAM Thao
PIARROUX Renaud
PIERCECCHI/MARTI Marie-
Dominique
PIQUET Philippe
PIRRO Nicolas
POINSO François
POUGET Jean Surnombre
RACCAH Denis
RAOULT Didier
REGIS Jean
REYNAUD/GAUBERT Martine

GARCIA Stéphane
GARIBOLDI Vlad
GAUDART Jean
GENTILE Stéphanie
GERBEAUX Patrick
GEROLAMI/SANTANDREA René
GILBERT/ALESSI Marie-Christine
GIORGI Roch
GIOVANNI Antoine

GIRARD Nadine
GIRAUD/CHABROL Brigitte

GONCALVES Anthony
REYNAUD Rachel
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth
RIDINGS Bernard Surnombre
ROCHE Pierre-Hugues
ROCH Antoine
ROCHWERGER Richard
ROLL Patrice
ROSSI Dominique
ROSSI Pascal
ROUDIER Jean
SALAS Sébastien
SAMBUC Roland
SARLES Jacques
SARLES/PHILIP Nicole

SASTRE Bernard Surnombre
SCAVARDA Didier
SCHLEINITZ Nicolas
SEBAG Frédéric
SEITZ Jean-François
SERRATRICE Jacques
SIELEZNEFF Igor
SIMON Nicolas
STEIN Andréas

MICHEL Gérard
MICHELET Pierre
MILH Mathieu
MOAL Valérie
MONCLA Anne
MORANGE Pierre-Emmanuel
MOULIN Guy
MOUTARDIER Vincent
MUNDLER Olivier

NAUDIN Jean
NICCOLI/SIRE Patricia
NICOLAS DE LAMBALLERIE
Xavier
TAIEB David
THIRION Xavier
THOMAS Pascal
THUNY Franck
TRIGLIA Jean-Michel
TROPANO Patrick
TSIMARATOS Michel
TURRINI Olivier
VALERO René
VEY Norbert
VIDAL Vincent
VIENS Patrice
VILLANI Patrick
VITON Jean-Michel

VITTON Véronique
VIEHWEGER Heide Elke
VIVIER Eric
XERRI Luc

PROFESSEUR DES UNIVERSITES

ADALIAN Pascal
AGHABABIAN Valérie
BELIN Pascal
CHABANNON Christian
CHABRIERE Eric
FERON François
LE COZ Pierre
LEVASSEUR Anthony
RANJEVA Jean-Philippe
SOBOL Hagay

PROFESSEUR CERTIFIE

BRANDENBURGER Chantal

PRAG

TANTI-HARDOUIN Nicolas

PROFESSEUR ASSOCIE DE MEDECINE GENERALE A MI-TEMPS

FILIPPI Simon

**PROFESSEUR ASSOCIE A TEMPS
PARTIEL**

ALTAVILLA Annagrazia
BURKHART Gary

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITE - PRATICIEN HOSPITALIER

ACHARD Vincent	FABRE Alexandre	MOTTOLA GHIGO Giovanna
ANDRE Nicolas	FOUILLOUX Virginie	NGUYEN PHONG Karine
ANGELAKIS Emmanouil	FRERE Corinne	NINOVE Laetitia
ATLAN Catherine	GABORIT Bénédicte	NOUGAIREDE Antoine
BACCINI Véronique	GASTALDI Marguerite	OUDIN Claire
BARTHELEMY Pierre	GAUDY/MARQUESTE Caroline	OVAERT Caroline
BARTOLI Christophe	GELSI/BOYER Véronique	PAULMYER/LACROIX Odile
BEGE Thierry	GIUSIANO Bernard	PERRIN Jeanne
BELIARD Sophie	GIUSIANO COURCAMBECK Sophie	RANQUE Stéphane
BERBIS Julie	GOURIET Frédérique	REY Marc
BERGE-LEFRANC Jean-Louis	GRAILLON Thomas	ROBAGLIA/SCHLUPP Andrée
BEYER-BERJOT Laura	GREILLIER Laurent	ROBERT Philippe
BOUCRAUT Joseph	GRISOLI Dominique	SABATIER Renaud
BOULAMERY Audrey	GUIDON Catherine	SARI-MINODIER Irène
BOULLU/CIOCCA Sandrine	HAUTIER/KRAHN Aurélie	SARLON-BARTOLI Gabrielle
BUFFAT Christophe	HRAIECH Sami	SAVEANU Alexandru
CALAS/AILLAUD Marie-Françoise	JOURDE CHICHE Noémie	SECQ Véronique
CAMILLERI Serge	KASPI-PEZZOLI Elise	SOULA Gérard
CARRON Romain	KRAHN Martin	TOGA Caroline
CASSAGNE Carole	L'OLLIVIER Coralie	TOGA Isabelle
		TREBUCHON/DA FONSECA Agnès
CHAUDET Hervé	LABIT-BOUVIER Corinne	TROUSSE Delphine
COZE Carole	LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina	VALLI Marc
DADOUN Frédéric (disponibilité)	LAGIER Aude	VELLY Lionel
DALES Jean-Philippe	LAGIER Jean-Christophe	VELY Frédéric
DAUMAS Aurélie	LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude	VION-DURY Jean
DEGEORGES/VITTE Joëlle	LEVY/MOZZICONACCI Annie	ZATTARA/CANNONI Hélène
DEL VOLGO/GORI Marie-José	LOOSVELD Marie	
DELLIAUX Stéphane	MANCINI Julien	
DESPLAT/JEGO Sophie	MARY Charles	
DEVEZE Arnaud Disponibilité	MASCAUX Céline	
DUFOUR Jean-Charles	MAUES DE PAULA André	
EBBO Mikaël	MILLION Matthieu	

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

ABU ZAINEH Mohammad	DESNUES Benoît	STEINBERG Jean-Guillaume
BARBACARU/PERLES T. A.	LIMERAT/BOUDOURESQUE Françoise	THOLLON Lionel
BERLAND/BENHAIM Caroline	MARANINCHI Marie	THIRION Sylvie
BERAUD/JUVEN Evelyne (retraite octobre 2016)	MERHEJ/CHAUVEAU Vicky	
BOUCAULT/GARROUSTE Françoise	MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte	
BOYER Sylvie	POGGI Marjorie	
DEGIOANNI/SALLE Anna	RUEL Jérôme	

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

GENTILE Gaëtan

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS

ADNOT Sébastien
BARGIER Jacques
BONNET Pierre-André
CALVET-MONTREDON Céline
GUIDA Pierre
JANCZEWSKI Aurélie

**MAITRE DE CONFERENCES
ASSOCIE à MI-TEMPS**

REVIS Joana

PROFESSEURS ET MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS**PROFESSEURS ASSOCIES, MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES (mono-appartenants)****ANATOMIE 4201**

CHAMPSAUR Pierre (PU-PH)
LE CORROLLER Thomas (PU-PH)
PIRRO Nicolas (PU-PH)

LAGIER Aude (MCU-PH)

THOLLON Lionel (MCF) (60ème section)

ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES 4203

CHARAFE/JAUFFRET Emmanuelle (PU-PH)
DANIEL Laurent (PU-PH)
FIGARELLA/BRANGER Dominique (PU-PH)
GARCIA Stéphane (PU-PH)
XERRI Luc (PU-PH)

DALES Jean-Philippe (MCU-PH)
GIUSIANO COURCAMBECK Sophie (MCU PH)
LABIT/BOUVIER Corinne (MCU-PH)
MAUES DE PAULA André (MCU-PH)
SECQ Véronique (MCU-PH)

**ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE ;
MEDECINE URGENCE 4801**

ALBANESE Jacques (PU-PH)
AUFFRAY Jean-Pierre (PU-PH) Surnombre
BRUDER Nicolas (PU-PH)
KERBAUL François (PU-PH)
LEONE Marc (PU-PH)
MARTIN Claude (PU-PH) Surnombre
MICHEL Fabrice (PU-PH)
MICHELET Pierre (PU-PH)
PAUT Olivier (PU-PH)

GUIDON Catherine (MCU-PH)

VELLY Lionel (MCU-PH)

ANTHROPOLOGIE 20

ADALIAN Pascal (PR)

DEGIOANNI/SALLE Anna (MCF)

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE 4501

CHARREL Rémi (PU PH)
DRANCOURT Michel (PU-PH)
FENOLLAR Florence (PU-PH)
FOURNIER Pierre-Edouard (PU-PH)
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier (PU-PH)
LA SCOLA Bernard (PU-PH)
RAOULT Didier (PU-PH)

ANGELAKIS Emmanouil (MCU-PH)
GOURIET Frédérique (MCU-PH)
NOUGAIREDE Antoine (MCU-PH)
NINOVE Laetitia (MCU-PH)

CHABRIERE Eric (PR) (64ème section)
LEVASSEUR Anthony (PR) (64ème section)
DESNUES Benoit (MCF) (65ème section)
MERHEJ/CHAUVEAU Vicky (MCF) (87ème section)

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE 4401

BARLIER/SETTI Anne (PU-PH)
ENJALBERT Alain (PU-PH)
GABERT Jean (PU-PH)
GUIEU Régis (PU-PH)
OUAFIK L'Houcine (PU-PH)

BUFFAT Christophe (MCU-PH)
MOTTOLA GHIGO Giovanna (MCU-PH)
SAVEANU Alexandru (MCU-PH)

ANGLAIS 11

BRANDENBURGER Chantal (PRCE)

BURKHART Gary (PAST)

**BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT
ET DE LA REPRODUCTION ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5405**

METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH)

PERRIN Jeanne (MCU-PH)

BIOLOGIE CELLULAIRE 4403

ROLL Patrice (PU-PH)

GASTALDI Marguerite (MCU-PH)

KASPI-PEZZOLI Elise (MCU-PH)

LEVY/MOZZICONNACCI Annie (MCU-PH)

ROBAGLIA/SCHLUPP Andrée (MCU-PH)

BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE 4301

GUEDJ Eric (PU-PH)

GUYE Maxime (PU-PH)

MUNDLER Olivier (PU-PH)

TAIEB David (PU-PH)

BELIN Pascal (PR) (69ème section)

RANJEVA Jean-Philippe (PR) (69ème section)

CAMMILLERI Serge (MCU-PH)

VION-DURY Jean (MCU-PH)

BARBACARU/PERLES Téodora Adriana (MCF) (69ème section)

**BIostatistiques, Informatique Médicale
ET Technologies de Communication 4604**

CLAVERIE Jean-Michel (PU-PH) Surnombre

GAUDART Jean (PU-PH)

GIORGI Roch (PU-PH)

CHAUDET Hervé (MCU-PH)

DUFOUR Jean-Charles (MCU-PH)

GIUSIANO Bernard (MCU-PH)

MANCINI Julien (MCU-PH)

SOULA Gérard (MCU-PH)

ABU ZAINEH Mohammad (MCF) (5ème section)

BOYER Sylvie (MCF) (5ème section)

CARDIOLOGIE 5102

AVIERINOS Jean-François (PU-PH)

BONELLO Laurent (PU PH)

BONNET Jean-Louis (PU-PH)

CUISSET Thomas (PU-PH)

DEHARO Jean-Claude (PU-PH)

FRAISSE Alain (PU-PH) Disponibilité

FRANCESCHI Frédéric (PU-PH)

HABIB Gilbert (PU-PH)

PAGANELLI Franck (PU-PH)

THUNY Franck (PU-PH)

CHIRURGIE DIGESTIVE 5202

BERDAH Stéphane (PU-PH)

HARDWIGSEN Jean (PU-PH)

LE TREUT Yves-Patrice (PU-PH) Surnombre

SASTRE Bernard (PU-PH) Surnombre

SIELEZNEFF Igor (PU-PH)

BEYER BERJOT Laura (MCU-PH)

CHIRURGIE GENERALE 5302

DELPERO Jean-Robert (PU-PH)

MOUTARDIER Vincent (PU-PH)

SEBAG Frédéric (PU-PH)

TURRINI Olivier (PU-PH)

BEGE Thierry (MCU-PH)

CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE 5002

ARGENSON Jean-Noël (PU-PH)
BLONDEL Benjamin (PU-PH)
CURVALE Georges (PU-PH)
FLECHER Xavier (PU PH)
PARRATTE Sébastien (PU-PH)
ROCHWERGER Richard (PU-PH)
TROPANO Patrick (PU-PH)

CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE 4702

BERTUCCI François (PU-PH)
CHINOT Olivier (PU-PH)
COWEN Didier (PU-PH)
DUFFAUD Florence (PU-PH)
GONCALVES Anthony PU-PH)
HOUVENAEHEL Gilles (PU-PH)
MARANINCHI Dominique (PU-PH) Surnombre
SALAS Sébastien (PU-PH)
VIENS Patrice (PU-PH)
SABATIER Renaud (MCU-PH)

CHIRURGIE INFANTILE 5402

ALESSANDRINI Pierre (PU-PH) Surnombre
GUYS Jean-Michel (PU-PH)
JOUVE Jean-Luc (PU-PH)
LAUNAY Franck (PU-PH)
MERROT Thierry (PU-PH)
VIEHWEGER Heide Elke (PU-PH)

CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE 5503

CHOSSEGROS Cyrille (PU-PH)
GUYOT Laurent (PU-PH)

CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE 5103

COLLART Frédéric (PU-PH)
D'JOURNO Xavier (PU-PH)
DODDOLI Christophe (PU-PH)
GARIBOLDI Vlad (PU-PH)
MACE Loïc (PU-PH)
THOMAS Pascal (PU-PH)

FOUILLOUX Virginie (MCU-PH)
GRISOLI Dominique (MCU-PH)
TROUSSE Delphine (MCU-PH)

**CHIRURGIE PLASTIQUE,
RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛLOLOGIE 5004**

CASANOVA Dominique (PU-PH)
LEGRE Régis (PU-PH)

HAUTIER/KRAHN Aurélie (MCU-PH)

CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE 5104

ALIMI Yves (PU-PH)
AMABILE Philippe (PU-PH)
BARTOLI Michel (PU-PH)
MAGNAN Pierre-Edouard (PU-PH)
PIQUET Philippe (PU-PH)

SARLON BARTOLI Gabrielle (MCU PH)

HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE 4202

GRILLO Jean-Marie (PU-PH) Surnombre
LEPIDI Hubert (PU-PH)
ACHARD Vincent (MCU-PH)
PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE 5201

BARTHET Marc (PU-PH)
BERNARD Jean-Paul (PU-PH)
BOTTA-FRIDLUND Danielle (PU-PH)
DAHAN-ALCARAZ Laetitia (PU-PH)
GEROLAMI-SANTANDREA René (PU-PH)
GRIMAUD Jean-Charles (PU-PH)
LAUGIER René (PU-PH)
SEITZ Jean-François (PU-PH)
VITTON Véronique (PU-PH)

GENETIQUE 4704**DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE 5003**

BERBIS Philippe (PU-PH)
 GROB Jean-Jacques (PU-PH)
 RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth (PU-PH)

GAUDY/MARQUESTE Caroline (MCU-PH)

BEROUD Christophe (PU-PH)

LEVY Nicolas (PU-PH)
 MONCLA Anne (PU-PH)
 SARLES/PHILIP Nicole (PU-PH)

KRAHN Martin (MCU-PH)
 NGYUEN Karine (MCU-PH)
 TOGA Caroline (MCU-PH)

**ENDOCRINOLOGIE ,DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES ;
 GYNECOLOGIE MEDICALE 5404**

BRUE Thierry (PU-PH)
 CASTINETTI Frédéric (PU-PH)
 NICCOLI/SIRE Patricia (PU-PH)

ZATTARA/CANNONI Hélène (MCU-PH)

GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5403**EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION 4601**

AUQUIER Pascal (PU-PH)
 BOYER Laurent (PU-PH)
 CHABOT Jean-Michel (PU-PH)
 GENTILE Stéphanie (PU-PH)
 SAMBUC Roland (PU-PH)
 THIRION Xavier (PU-PH)

AGOSTINI Aubert (PU-PH)
 BOUBLI Léon (PU-PH)
 BRETELLE Florence (PU-PH)
 CARCOPINO-TUSOLI Xavier (PU-PH)
 COURBIERE Blandine (PU-PH)
 CRAVELLO Ludovic (PU-PH)
 D'ERCOLE Claude (PU-PH)

BERBIS Julie (MCU-PH)
 LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude (MCU-PH)

MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte (MCF)(06ème section)
 TANTI-HARDOUIN Nicolas (PRAG)

IMMUNOLOGIE 4703

KAPLANSKI Gilles (PU-PH)
 MEGE Jean-Louis (PU-PH)
 OLIVE Daniel (PU-PH)
 VIVIER Eric (PU-PH)

FERON François (PR) (69ème section)

BOUCRAUT Joseph (MCU-PH)
 DEGEORGES/VITTE Joëlle (MCU-PH)
 DESPLAT/JEGO Sophie (MCU-PH)
 ROBERT Philippe (MCU-PH)
 VELY Frédéric (MCU-PH)

HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION 4701

BLAISE Didier (PU-PH)
 COSTELLO Régis (PU-PH)
 CHIARONI Jacques (PU-PH)
 GILBERT/ALESSI Marie-Christine (PU-PH)
 MORANGE Pierre-Emmanuel (PU-PH)
 VEY Norbert (PU-PH)

BACCINI Véronique (MCU-PH)
 CALAS/AILLAUD Marie-Françoise (MCU-PH)
 FRERE Corinne (MCU-PH)
 GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH)
 LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH)
 POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

BERAUD/JUVEN Evelyne (MCF) 65ème section) (retraite octobre 2016)

BOUCAULT/GARROUSTE Françoise (MCF) 65ème section)

MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE 4603

LEONETTI Georges (PU-PH)
PELISSIER/ALICOT Anne-Laure (PU-PH)
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique (PU-PH)

MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES 4503

BROUQUI Philippe (PU-PH)
PAROLA Philippe (PU-PH)
STEIN Andréas (PU-PH)

BARTOLI Christophe (MCU-PH)

BERLAND/BENHAIM Caroline (MCF) (1ère section)

LAGIER Jean-Christophe (MCU-PH)
MILLION Matthieu (MCU-PH)

MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION 4905**MEDECINE INTERNE ; GERIATRIE ET BIOLOGIE DU
VIEILLISSEMENT ; MEDECINE GENERALE ; ADDICTOLOGIE 5301**

BENSOUSSAN Laurent (PU-PH)
DELARQUE Alain (PU-PH)

BONIN/GUILLAUME Sylvie (PU-PH)
DISDIER Patrick (PU-PH)
DURAND Jean-Marc (PU-PH)
FRANCES Yves (PU-PH) Surnombre
GRANEL/REY Brigitte (PU-PH)
HARLE Jean-Robert (PU-PH)
ROSSI Pascal (PU-PH)
SCHLEINITZ Nicolas (PU-PH)
SERRATRICE Jacques (PU-PH) disponibilité

EBBO Mikael (MCU-PH)

VITON Jean-Michel (PU-PH)

MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL 4602

BOTTA Alain (PU-PH) Surnombre
LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)

BERGE-LEFRANC Jean-Louis (MCU-PH)
SARI/MINODIER Irène (MCU-PH)

GENTILE Gaëtan (MCF Méd. Gén. Temps plein)

NEPHROLOGIE 5203

FILIPPI Simon (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)

BERLAND Yvon (PU-PH)
BRUNET Philippe (PU-PH)
BURTEY Stéphanne (PU-PH)
DUSSOL Bertrand (PU-PH)
MOAL Valérie (PU-PH)

JOURDE CHICHE Noémie (MCU PH)

ADNOT Sébastien (MCF associé Méd. Gén. à mi-temps)
BARGIER Jacques (MCF associé Méd. Gén. à mi-temps)
BONNET Pierre-André (MCF associé Méd. Gén. à mi-temps)
CALVET-MONTREDON Céline (MCF associé Méd. Gén. à temps plein)
GUIDA Pierre (MCF associé Méd. Gén. à mi-temps)

NUTRITION 4404**NEUROCHIRURGIE 4902**

DARMON Patrice (PU-PH)
RACCAH Denis (PU-PH)
VALERO René (PU-PH)

DUFOUR Henry (PU-PH)
FUENTES Stéphane (PU-PH)
REGIS Jean (PU-PH)
ROCHE Pierre-Hugues (PU-PH)
SCAVARDA Didier (PU-PH)

ATLAN Catherine (MCU-PH)
BELIARD Sophie (MCU-PH)

CARRON Romain (MCU PH)
GAILLON Thomas (MCU PH)

MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)

ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)	NEUROLOGIE 4901
CHABANNON Christian (PR) (66ème section) SOBOL Hagay (PR) (65ème section)	ATTARIAN Sharham (PU PH) AUDOIN Bertrand (PU-PH) AZULAY Jean-Philippe (PU-PH) CECCALDI Mathieu (PU-PH) EUSEBIO Alexandre (PU-PH)
OPHTALMOLOGIE 5502	FELICIAN Olivier (PU-PH) PELLETIER Jean (PU-PH) POUGET Jean (PU-PH) Surnombre
DENIS Danièle (PU-PH) HOFFART Louis (PU-PH) MATONTI Frédéric (PU-PH) RIDINGS Bernard (PU-PH) Surnombre	PEDOPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE 4904
OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE 5501	DA FONSECA David (PU-PH) POINSO François (PU-PH)
DESSI Patrick (PU-PH) FAKHRY Nicolas (PU-PH) GIOVANNI Antoine (PU-PH) LAVIEILLE Jean-Pierre (PU-PH) NICOLLAS Richard (PU-PH) TRIGLIA Jean-Michel (PU-PH) DEVEZE Arnaud (MCU-PH) Disponibilité REVIS Joana (MAST) (Orthophonie) (7ème Section) ROMAN Stéphane (Professeur associé des universités mi-temps)	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE - PHARMACOLOGIE CLINIQUE; ADDICTOLOGIE 4803
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE 4502	BLIN Olivier (PU-PH) FAUGERE Gérard (PU-PH) MICALLEF/ROLL Joëlle (PU-PH) SIMON Nicolas (PU-PH) BOULAMERY Audrey (MCU-PH) VALLI Marc (MCU-PH)
DESSEIN Alain (PU-PH) PIARROUX Renaud (PU-PH) CASSAGNE Carole (MCU-PH) L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH) MARY Charles (MCU-PH) RANQUE Stéphane (MCU-PH) TOGA Isabelle (MCU-PH)	PHILOSOPHIE 17
PEDIATRIE 5401	LE COZ Pierre (PR) (17ème section) ALTAVILLA Annagrazia (PR Associé à mi-temps)
CHAMBOST Hervé (PU-PH) DUBUS Jean-Christophe (PU-PH) GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH) MICHEL Gérard (PU-PH) MILH Mathieu (PU-PH) REYNAUD Rachel (PU-PH) SARLES Jacques (PU-PH) TSIMARATOS Michel (PU-PH) ANDRE Nicolas (MCU-PH)	PHYSIOLOGIE 4402
	BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH) BREGEON Fabienne (PU-PH) CHAUVEL Patrick (PU-PH) Surnombre JOLIVET/BADIER Monique (PU-PH) MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH) BARTHELEMY Pierre (MCU-PH) BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH) DADOUN Frédéric (MCU-PH) (disponibilité) DEL VOLGO/GORI Marie-José (MCU-PH)

COZE Carole (MCU-PH)
FABRE Alexandre (MCU-PH)
OUDIN Claire (MCU-PH)
OVAERT Caroline (MCU-PH)

DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)
GABORIT Bénédicte (MCU-PH)
REY Marc (MCU-PH)
TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (MCU-PH)

PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE 4903

AZORIN Jean-Michel (PU-PH)
BAILLY Daniel (PU-PH)
LANCON Christophe (PU-PH)
NAUDIN Jean (PU-PH)

LIMERAT/BOUDOURESQUE Françoise (MCF) (40ème section)
RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)
STEINBERG Jean-Guillaume (MCF) (66ème section)
THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

PSYCHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PCYCHOLOGIE SOCIALE 16

AGHABABIAN Valérie (PR)

PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE 5101

RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE 4302

BARTOLI Jean-Michel (PU-PH)
CHAGNAUD Christophe (PU-PH)
CHAUMOITRE Kathia (PU-PH)
GIRARD Nadine (PU-PH)
GORINCOUR Guillaume (PU-PH)
JACQUIER Alexis (PU-PH)
MOULIN Guy (PU-PH)
PANUEL Michel (PU-PH)
PETIT Philippe (PU-PH)
VIDAL Vincent (PU-PH)

ASTOUL Philippe (PU-PH)
BARLESI Fabrice (PU-PH)
CHANEZ Pascal (PU-PH)
CHARPIN Denis (PU-PH) Surnombre
REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)

GREILLIER Laurent (MCU PH)
MASCAUX Céline (MCU-PH)

TOMASINI Pascale (Maitre de conférences associé des universités)

THERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE 4804

REANIMATION MEDICALE ; MEDECINE URGENCE 4802

GAINNIER Marc (PU-PH)
GERBEAUX Patrick (PU-PH)
PAPAZIAN Laurent (PU-PH)
ROCH Antoine (PU-PH)

AMBROSI Pierre (PU-PH)
BARTOLIN Robert (PU-PH) Surnombre
VILLANI Patrick (PU-PH)

DAUMAS Aurélie (MCU-PH)

HRAIECH Sami (MCU-PH)

UROLOGIE 5204

RHUMATOLOGIE 5001

GUIS Sandrine (PU-PH)
LAFFORGUE Pierre (PU-PH)
PHAM Thao (PU-PH)
ROUDIER Jean (PU-PH)

BASTIDE Cyrille (PU-PH)
KARSENTY Gilles (PU-PH)
LECHEVALLIER Eric (PU-PH)
ROSSI Dominique (PU-PH)

« Nous gagnons notre vie avec ce que nous recevons, mais nous lui donnons un sens avec ce que nous offrons »

Winston Churchill

A mon papou, te rendre fier a toujours été ma source de motivation

Remerciements :

A Monsieur le Professeur Jean Pelletier, pour me faire l'honneur de présider mon jury, pour votre constante bienveillance envers vos étudiants afin qu'ils trouvent leur bonheur dans ce vaste monde qu'est la neurologie, pour votre disponibilité. Vous m'avez orienté vers la Neuro-ophtalmologie qui m'était pourtant inconnue et vous m'avez permis de découvrir une équipe formidable et un domaine passionnant dans lequel je vais pouvoir m'enrichir pendant deux ans dans l'espoir de développer ensuite cette belle sous-spécialité dans le sud de la France.

A Monsieur le Professeur Bertrand Audoin, pour ce sourire qui ne quitte jamais ton visage et cette bonne humeur permanente qui sont rassurantes en toute occasion. Pour ton encadrement tout au long de cette année de master 2 et de la thèse. Pour ta disponibilité et ta réactivité dans la dernière ligne droite avant la thèse pendant laquelle les jours ne comptaient pas assez d'heures.

A Monsieur le Professeur Jean-Philippe Ranjeva, pour ton accueil chaleureux au labo, pour ta bonne humeur, pour ton encadrement au cours du master 2 et de la thèse, pour ta disponibilité, pour tes corrections, pour ce gros travail que tu as fait dans un délai très court afin d'améliorer le papier issu de cette thèse et enfin pour faire avancer la médecine à chercher beaucoup et trouver souvent.

A Monsieur le Professeur Maxime Guye, pour avoir accepté de siéger dans ce jury malgré le marathon-thèse que cela t'impose, pour ton regard critique sur ce projet, pour ta gentillesse, ta bonne humeur et ton accueil.

A Monsieur le Professeur Alexandre Eusebio, pour avoir accepté de siéger dans ce jury, pour ta « zénitude » et ton calme rassurant, pour ton enseignement précieux dans le domaine de la Maladie de Parkinson et des mouvements anormaux.

A mes parents, pour ces parties de vous que vous m'avez transmises, pour avoir toujours fait en sorte que je ne manque de rien, parce qu'avec vous aucun rêve n'est inaccessible.

A mon Papou, pour ce long combat que tu as mené, sans jamais baisser les bras, afin d'être présent aujourd'hui, pour avoir toujours été aux petits soins durant ces longues années de travail, pour m'avoir appris que l'essentiel dans la vie c'est d'être heureux, pour ta tendresse et ton amour incommensurable. Finalement être en « Vampire en Pyjama » c'est un peu comme les études de médecine, c'est long, parfois dur, ça ne finit jamais vraiment, mais ça en vaut largement la peine.

A ma Maman chérie, pour (presque) tous les points sur lesquels on se ressemble (j'en connais qui n'auraient pas dit non à un peu moins de côté Charmont ;) pour ton amour, pour ton courage et ta force.

A mes sœurs que j'aime, pour tous ces moments de bonheur que nous avons partagés, à Chloé pour ton oreille (la jolie) toujours à l'écoute et pour tes conseils précieux qui ont guidé avec succès mes choix de vie, à Léa pour ta force et ta sagesse.

A mamie et grand-père, pour votre amour, pour les pralines et les croquets, pour les dessins et les peintures, pour les étés à Cannes et les Noël à la Paillette.

A pépé et mémé pour votre amour et pour avoir si bien pris soins de nous, à pépé qui me manque.

A Martine pour avoir sauvé papou, à Philippe.

A Oliver et Nicole, pour la poterie, les perles, l'escalade, les éperviers et les chasses au trésor !!

A Pierre et Catherine, aux cousins-cousines, à toute ma famille, d'avoir toujours été aussi soudée.

A Siméon, pour avoir finalement assumé de sortir avec la petite 6^{ème} du collège (en 1999 !), parce que finalement presque 20 ans après on est toujours là tous les deux mais tu ne cours plus dans le bus pour ne pas avoir à m'embrasser à la sortie des cours. Pour ta patience.

A toutes les personnes qui ont croisé mon chemin durant ces cinq années d'internat, à tout le personnel (secrétaires, infirmières, aides-soignantes, ASH... ; de jour comme de nuit) du 6^{ème} étage et du 9^{ème} étage, du stroke, du service de médecine interne, de Gastaut, de Toulon, de Paris... Je n'ai rencontré que des sourires bienveillants, pleins de gentillesse et de petites attentions à mon égard et je vous suis reconnaissante pour la chance que j'ai eu de travailler avec de si belles personnes.

Aux grands maîtres de la Neurologie Marseillaise, au Professeur Jean-Philippe Azulay pour votre encadrement synthétique et efficace qui a été une base pour les années futures ; au Professeur Jean Pouget pour m'avoir transmis un peu de votre savoir impressionnant, pour votre gentillesse et votre regard interrogateur qui me fait sourire ; au Professeur Shahram Attarian pour votre persévérance et votre enseignement précieux de l'électroneuromyographie ; au Professeur Mathieu Ceccaldi pour votre enseignement et votre gentillesse ; au Professeur Fabrice Bartolomei pour votre sourire et votre gentillesse.

A tous les médecins des différents services dans lesquels je suis passée, vous m'avez tant appris.

Au Professeur Lepeu pour m'avoir consolé, à lui-même mais aussi aux professeurs Didier Blaise et Christian Chabannon et aux Dr Jean El Cheikh, Hacene Zerazhi et Catherine Faucher pour « vous savez quoi » et pour votre disponibilité permanente pour vos patients et leur famille (même pendant vos vacances), je vous admire.

A toutes les personnes du CEMEREM, à Véro, à Valentin, à Arnaud et Soraya pour leur aide et tout particulièrement à Adil et Wafaa pour votre soutien permanent, votre écoute de mes plaintes, votre aide, et surtout votre joie de vivre et votre bonne humeur qui me laissent de cette année recherche un excellent souvenir.

A Lucie, pour être la meilleure amie du monde depuis le lycée, pour avoir toujours, toujours été là.

A Anissa, mon infirmière préférée sans qui l'internat aurait été tellement plus solitaire.

A Lauréline, pour avoir eu la chance de partager toutes ces années avec une co-interne au top.

A Alexandre, pour les ciné/restos qui ont distrait, pour mon plus grand bonheur, les soirées studieuses de la D4, pour celles qui ont continuées ensuite.

Aux co-internes Marseillais : Ludivine, Stephan, Julie, Cyril, Charline, Noëlle, Pierre, Sarah et les plus jeunes...

Aux ex-internes : Stan, Isabelle, Amandine, Boris, et surtout Sylvain sans qui les débuts de l'internat auraient été bien plus difficiles.

A tous ceux avec qui j'ai travaillé à Toulon, à Pauline, à Simon pour tous ces bons moments passés ensembles.

A Marie, ma super copine de D4, ophtalmologue et qui passe sa thèse le même jour que moi, si c'est pas du destin ça.

A mes amis de lycée toujours présents : Anne, Quentin, Svetlana, Camille

Aux membres de la revue pour cette aventure inoubliable

A la mer qui va terriblement me manquer, pour tout le bien être que tu m'as apporté (même si tu as régulièrement tendance à être un peu froide), au soleil, à Marseille, parce que ce n'est pas les mêmes pêcheurs que ceux de la corniche qu'on croise au Bois de Boulogne quand on va courir la nuit.

A Madame Catherine Vignal-Clermont et particulièrement à Samuel Bidot, pour m'avoir fait découvrir la neuro-ophtalmologie, pour avoir partagé avec moi votre passion, pour m'avoir tant appris, pour votre bienveillance, pour m'accueillir parmi vous et pour la confiance que vous me portez. Il me tarde de vous retrouver

Table des matières

La sclérose en plaques	4
Epidémiologie et facteurs de risques	4
Physiopathologie et anatomopathologie	6
Présentation clinique, histoire naturelle de la maladie et facteurs pronostiques	8
Les différents phénotypes de SEP	8
Histoire naturelle de la maladie, handicap et facteurs pronostiques	10
Examens complémentaires et critères diagnostiques	12
Traitements	14
Etude de la connectivité cérébrale dans la SEP	16
Généralités sur la connectivité cérébrale	16
Connectivité structurale : l'IRM de diffusion	17
Généralités sur l'IRM de diffusion, technique de tractographie et connectivité structurale	17
Etude de la connectivité structurale basée sur l'IRM de diffusion dans la SEP	19
Connectivité fonctionnelle : l'IRM fonctionnelle	19
Généralités sur l'IRM fonctionnelle et le signal BOLD	19
Principes de l'IRMf de tâche	20
Principes de l'IRMf de repos et théorie des graphes	21
Réorganisation fonctionnelle mise en évidence par l'IRMf de tâche dans la SEP	24
Etude de la connectivité fonctionnelle basée sur l'IRMf de repos dans la SEP	25
Modélisation de la connectivité cérébrale fonctionnelle	27
Apports des neurosciences computationnelles	27
The Virtual Brain (TVB)	30
Problématique	35
Méthodologie	36
Population	36
Imagerie cérébrale	36
Acquisition des images	36

Traitement des images	37
Traitement des images T1 et parcellisation des régions corticales et sous corticales	37
Masque des lésions T2	38
Traitement des images pondérées en diffusion et tractographie	38
Adaptation des régions d'intérêt issues de la parcellisation T1 à l'image pondérée en diffusion	39
Connectivité structurale	39
IRM fonctionnelle	40
Connectivité fonctionnelle	41
Modélisation à partir du cerveau virtuel humain « The Virtual Brain »	42
Importation des données structurales empiriques issues de l'IRM 3DT1 MPRAGE et du tenseur de diffusion	44
Choix d'un modèle biophysique local « modèle de masse neurale » pour simuler la connectivité	44
Choix des paramètres du modèle à étudier dans la procédure d'optimisation de la corrélation entre les matrices fonctionnelles empiriques et simulées	45
Simulation du signal BOLD	46
Optimisation de la valeur de force de couplage afin d'obtenir une correspondance maximale entre les matrices empiriques et simulées	47
Analyses statistiques	48
Résultats	49
Données cliniques des patients et des témoins	49
Corrélation entre les matrices de connectivité fonctionnelle empiriques et simulées	51
Optimisation de la force de couplage	52
Réorganisation de la connectivité fonctionnelle chez les patients SEP	53
Capacité du TVB à simuler la réorganisation fonctionnelle des patients SEP	54
Corrélation entre les données cliniques, structurales et les paramètres de simulation	55
Discussion	56
Différences de connectivité fonctionnelle chez les patients en comparaison aux témoins	56
Mesures de graphes issues des matrices d'IRMf	59

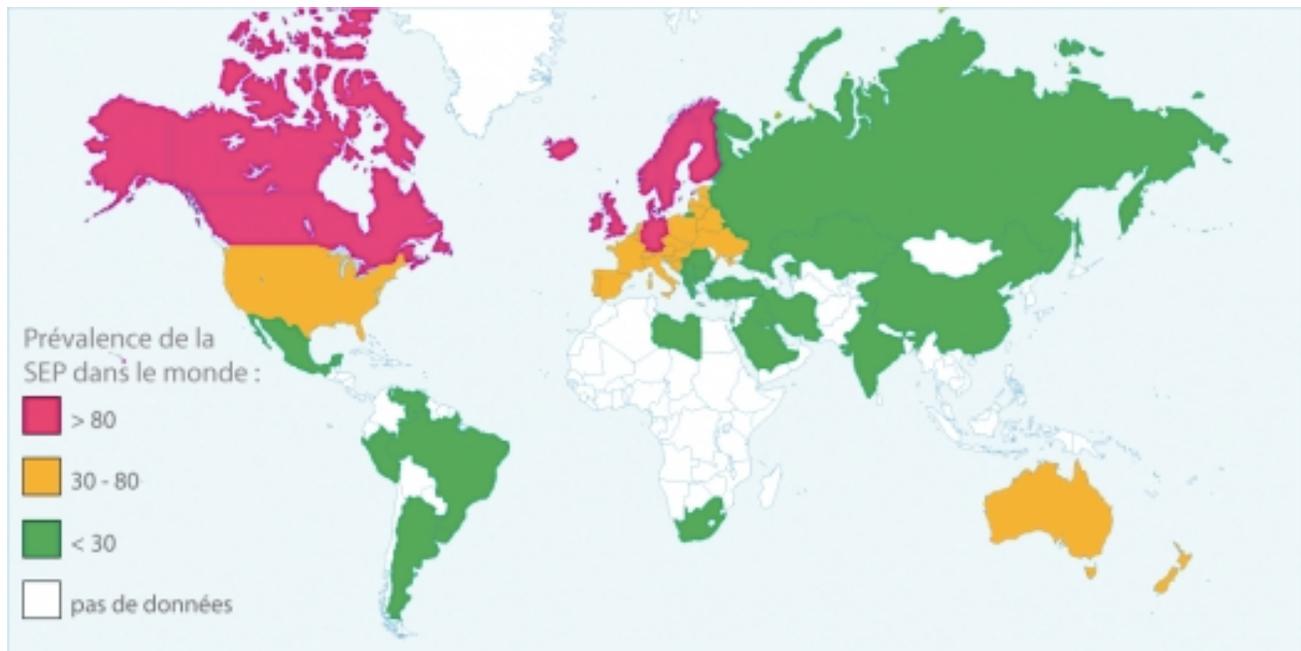
Mesures de graphes issues des matrices simulées par le TVB	60
Conclusion	62
Références bibliographiques	63
Annexes	77
Annexe 1 : Le Score EDSS	77
Annexe 2 : Critères diagnostiques de Mc Donald révisés en 2010	80
Annexe 3 : Atlas de Destrieux	81
Abréviations	84

La sclérose en plaques

La sclérose en plaques (SEP) est une pathologie dysimmunitaire chronique caractérisée par des lésions inflammatoires démyélinisantes multifocales du système nerveux central (SNC) (Noseworthy et al., 2000). On doit sa première description clinique à Charcot au XIX^{ème} siècle (Charcot, 1868) et la mise en évidence du caractère démyélinisant des « plaques » du SNC à Dawson cinquante ans plus tard (Dawson, 1916).

Epidémiologie et facteurs de risques

La SEP est la pathologie inflammatoire du SNC la plus fréquente et touche principalement les sujets jeunes entre 20 et 40 ans avec une prédominance féminine (Compston and Coles, 2008). La prévalence de la SEP dans le monde est en constante augmentation et actuellement estimée à 33 pour 100 000 habitants avec une grande variabilité selon les pays. Il existe en effet un fort gradient Nord/Sud avec une prévalence bien plus importante pour l'Amérique du Nord et l'Europe (140 et 108 pour 100 000 respectivement) que pour l'Asie et l'Afrique sub-Saharienne (2.2 et 2.1 pour 100 000 respectivement) (Howard et al., 2016). En France la prévalence est estimée à environ 150 pour 100 000 habitants et l'incidence à 8 pour 100 000 habitants par an avec 4 à 6000 nouveaux cas diagnostiqués chaque année (Leray et al., 2016)



Prévalence de la SEP dans le monde (www.arsep.org)

Il n'existe pas de cause précise et l'origine de la SEP est probablement multifactorielle associant à la fois une susceptibilité génétique individuelle et l'impact de facteurs environnementaux. Aucun facteur héréditaire réel n'a été identifié même si 10 à 15% des SEP surviennent chez des personnes ayant un apparenté au 1^{er} degré atteint de SEP (Compston and Sadovnick, 1992). Plusieurs facteurs de risques environnementaux sont suspectés comme jouant un rôle dans le développement de la maladie parmi lesquels l'Epstein-Barr virus, la consommation tabagique et la carence en vitamine D sont les plus reconnus (Belbasis et al., 2015; Handel et al., 2010; Levin LI et al., 2003).

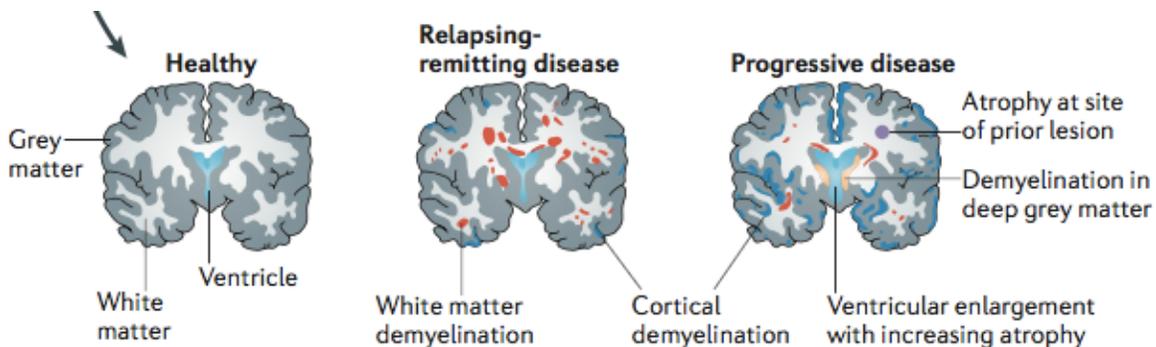
Le handicap causé par la maladie retentit fortement sur la qualité de vie, l'insertion professionnelle et l'économie (Strober et al., 2013). Le coût de soins remboursés par l'Assurance maladie (toutes dépenses confondues) en France en 2013 était estimé à 1,4 milliard d'euros (14 770 € par patient) (Lefeuvre et al., 2016).

Physiopathologie et anatomopathologie

La SEP est avant tout une pathologie inflammatoire caractérisée par une infiltration lymphocytaire focale conduisant à l'altération de la myéline et des axones. Les plaques de sclérose résultent d'un processus impliquant inflammation, démyélinisation et remyélinisation (Patrikios et al., 2006). La dégénérescence axonale et neuronale est quant à elle la conséquence d'altérations oligodendrogiales et astrocytaires.

La physiopathologie précise de la SEP demeure incertaine et est sujette à de constantes remises en cause et découvertes. L'hypothèse principale reste celle d'une réaction immunitaire croisée lors de l'exposition à un agent infectieux par mimétisme moléculaire sur un terrain dysimmunitaire génétiquement prédisposé (Dendrou et al., 2015).

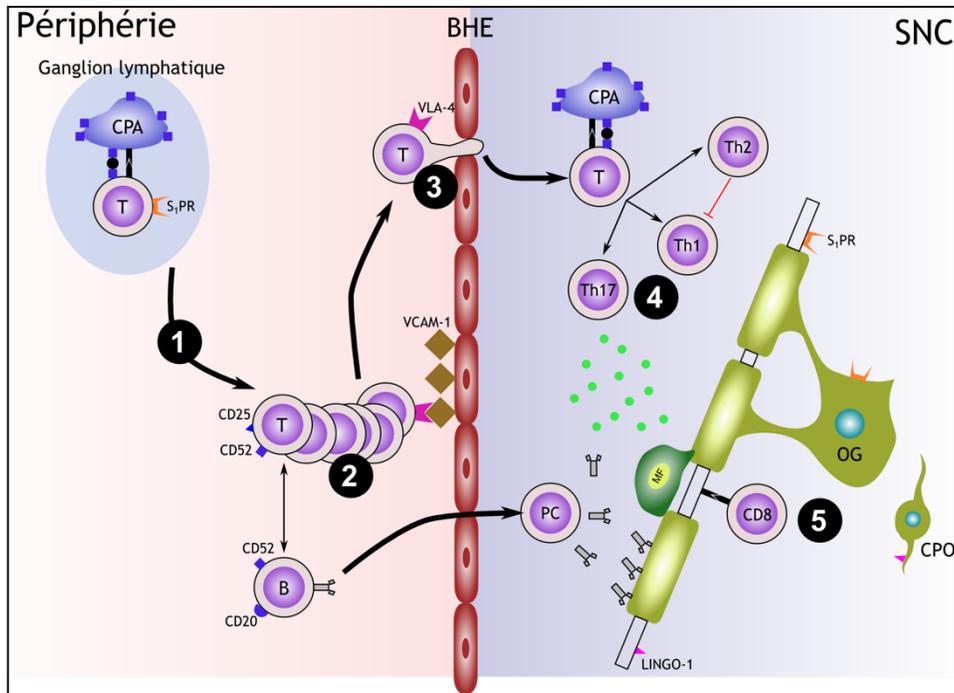
On distingue historiquement deux phases évolutives dans la SEP. Une première phase inflammatoire responsable des lésions démyélinisantes, entrecoupée de phénomènes de remyélinisation incomplète (responsables de la formation des « plaques »), qui se traduit cliniquement par les poussées de la maladie. Une deuxième phase neurodégénérative responsable d'une atteinte axonale qui est cliniquement corrélée à la progression du handicap.



D'après Dendrou, Fugger, and Friese 2015

La cascade de la réaction immunitaire initiale comprendrait : l'activation des lymphocytes T dans les organes lymphoïdes par les cellules présentatrices d'antigènes (macrophages), le recrutement et la prolifération de lymphocytes T CD4 auto-réactifs (échappant aux phénomènes

de régulation habituels) et leur passage de la barrière hémato-encéphalique. Dans le SNC la réponse inflammatoire est amplifiée par la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires. Elles entraînent un infiltrat péri-vasculaire de lymphocytes T CD8 et le recrutement de lymphocytes T, B et de macrophages qui conduisent à la destruction de la myéline par le biais du complément et du TNF α (Zajicek et al., 1992).



Cascade inflammatoire dans la SEP, Louapre et al. 2014, adapté de Linker RA et al. 2008

Classiquement, l'aspect macroscopique des lésions de SEP est celui de lésions ovales localisées dans la substance blanche péri-ventriculaire, mais des études récentes ont également mis en évidence des lésions inflammatoires démyélinisantes corticales (infiltrats méningés) (Magliozzi et al., 2010).

Les études anatomopathologiques récentes ont révélé que les deux processus d'inflammation et de neuro-dégénérescence seraient en réalité intimement liés (Frischer et al., 2009). En effet, les infiltrats denses méningés des espaces sous arachnoïdiens et les lésions axonales causées par les lymphocytes T et l'infiltration microgliale sont présents dès les premiers stades de la

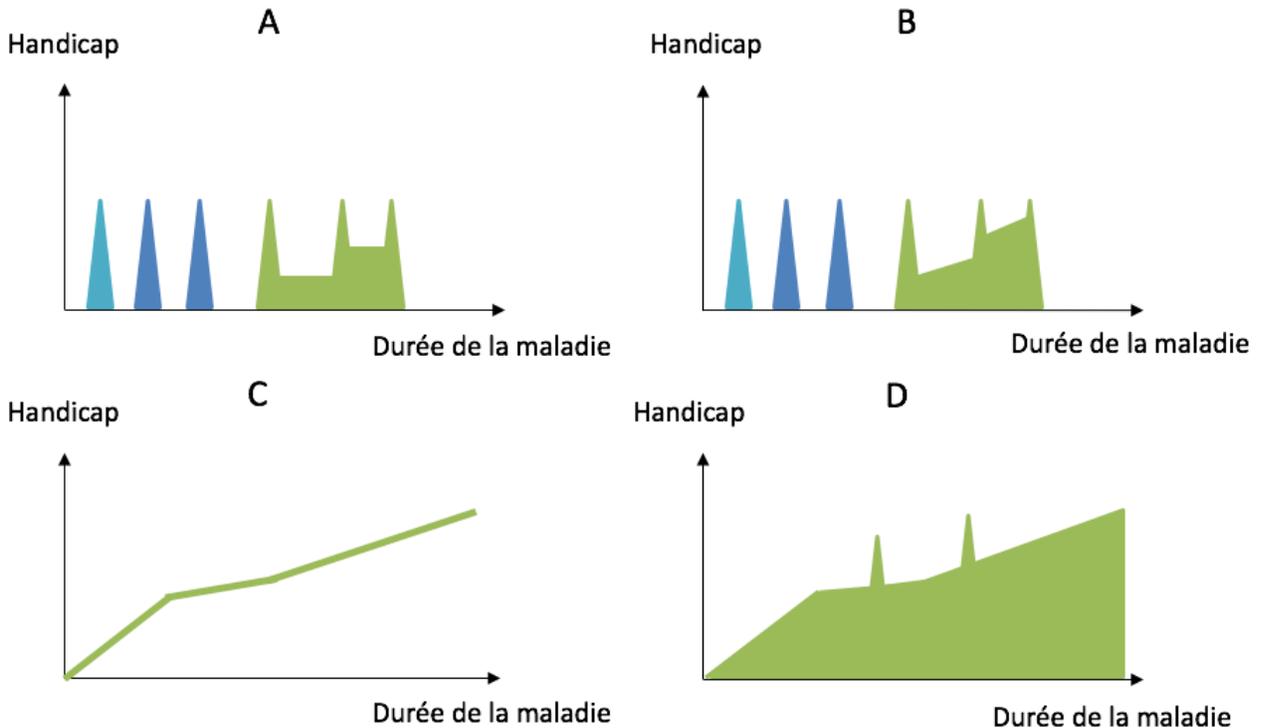
maladie (Kuhlmann et al., 2002) et sont associés aux lésions démyélinisantes, à la destruction neuronale et neurale, à la perte oligodendrocytaire et à l'atrophie corticale (Howell et al., 2011).

Présentation clinique, histoire naturelle de la maladie et facteurs pronostiques

Les différents phénotypes de SEP

L'expression clinique de la SEP est variable en fonction des régions du système nerveux central touchées et de la forme évolutive de la maladie. Elle peut toucher le système moteur, le système sensitif, le nerf optique et le système autonome mais également toute région du cerveau, de la fosse postérieure ou de la moelle épinière. Peu de signes sont spécifiques en dehors du signe de Lhermitte (sensation de décharge électrique descendant le long de la colonne vertébrale à la flexion de la tête) et du phénomène d'Uhthoff (aggravation transitoire des symptômes lors de l'élévation de la température corporelle).

On distingue actuellement 4 phénotypes différents en fonction des symptômes initiaux et du mode évolutif de la maladie (Lublin et al., 2014) : la forme récurrente rémittente, la forme secondairement progressive, la forme primaire progressive (qui peut être accompagnée ou non de poussées inflammatoires) et le syndrome cliniquement isolé.



Les phénotypes de la SEP, adapté d'après Lublin et al. 2014

A : Sclérose en plaques de forme Récurrente Rémittente. B : Sclérose en plaques de forme secondairement progressive. La première poussée en bleu clair correspond au Syndrome cliniquement isolée. C : Sclérose en plaques de forme primaire progressive. D : Sclérose en plaques de forme primaire progressive avec poussées inflammatoires.

L'histoire naturelle de la SEP a été décrite grâce à plusieurs études réalisées avant l'apparition des traitements de fond efficaces.

Ces études ont montré que la SEP débute classiquement par la forme récurrente rémittente (RR) chez 85% des patients (Weinshenker, 1995). Elle est caractérisée par une évolution par poussées (déficit neurologique nouveau d'installation subaiguë durant plus de 24h en l'absence de fièvre ou d'infection) qui surviennent environ tous les 2 ans avec une régression complète du handicap entre les poussées. Après 20 ans d'évolution 80% des patients vont rentrer dans la phase secondairement progressive caractérisée par des poussées moins fréquentes, laissant plus de séquelles et entrecoupées par une progression lente du handicap (Rovaris et al., 2006).

La SEP primaire progressive, d'âge de début plus tardif, touche 15% des patients et est définie

par une progression linéaire insidieuse du handicap (avec ou sans poussées) dès le début de la maladie (dans 80% des cas une ataxie ou une paraparésie spastique) qui persiste au-delà de 6 à 12 mois (Miller and Leary, 2007).

Le syndrome cliniquement isolé (CIS) est caractérisé par une atteinte clinique focale isolée, en l'absence d'antécédent neurologique antérieur, qui touche le plus souvent la moelle épinière (40%), le nerf optique (20%) ou le tronc cérébral (10-20%) (Miller et al., 2012).

L'addition par la suite de marqueurs cliniques et radiologiques d'activité de la maladie à ces formes phénotypiques a permis une considération moins statique des patients. La SEP est considérée comme « active » en fonction de la fréquence des poussées, de la présence de nouvelles lésions sur l'IRM en séquence T2 et de la présence d'un rehaussement des lésions après injection de produit de contraste.

La classification actuelle (Lublin et al., 2014) distingue les patients en fonction de leur forme clinique mais aussi du caractère actif ou non de leur pathologie avec 2 sous-types pour le CIS et la SEP RR (actif ou non actif) et 4 sous types pour les formes progressives primaires et secondaires (active avec progression, active sans progression, non active avec progression et non active sans progression).

Histoire naturelle de la maladie, handicap et facteurs pronostiques

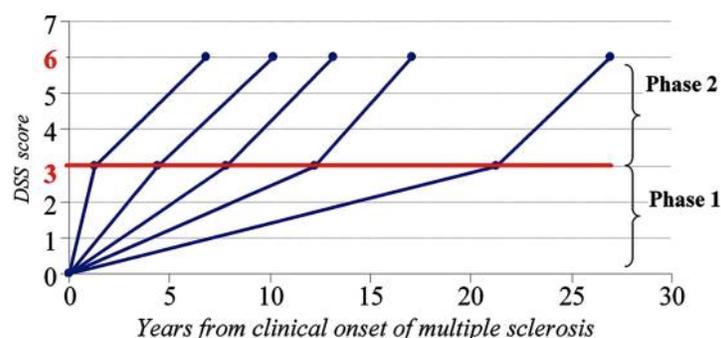
Le temps pour passer de la forme récurrente rémittente à la forme secondairement progressive (et donc l'installation d'un handicap irréversible) est de 5 à 25 ans. Environ un tiers des patients présenteront une forme dite « bénigne » (McAlpine, 1964) de la maladie avec une vie quasi normale, les deux tiers restants évolueront vers une forme progressive avec l'utilisation d'un fauteuil roulant (après 30 ans d'évolution) pour la moitié d'entre eux (Confavreux and Vukusic, 2014). L'espérance de vie est réduite d'environ 6 à 7 ans chez les patients atteints de SEP même si le décès n'est pas directement lié à la maladie (EDMUS, SURVIMUS).

La quantification du handicap en pratique clinique est estimée grâce à deux échelles fonctionnelles principales :

Le score EDSS (Expanded Disability Status Scale) (Kurtzke, 1983) s'échelonne de 0 (examen neurologique normal) à 10 (décès dû à la SEP) avec des paliers déterminant dans l'évolution de la maladie comme le niveau 4 (périmètre de marche limité à 500m). Il reflète surtout le handicap moteur et surestime les symptômes liés aux atteintes médullaires (**Annexe 1**).

Le MSFC (Multiple Sclerosis Functional Composite) (Cutter et al., 1999) est un score composite regroupant 3 sous-tests fonctionnels : un test de marche chronométré de 7 mètres, un test de dextérité manuelle (Nine Hole Peg Test) et l'évaluation des fonctions cognitives par la PASAT (Paced Auditory Serial Addition Test) (Tombaugh, 2006). Il présente l'avantage d'évaluer plus précisément le handicap moteur au quotidien mais aussi et surtout de quantifier l'atteinte cognitive. Il est actuellement utilisé par la majorité des études en complément de l'EDSS.

Le délai médian pour atteindre le score EDSS 4 serait de 8 ans (Confavreux and Vukusic, 2014). Il constitue un tournant évolutif dans le décours de la maladie puisqu'il semblerait qu'une fois l'EDSS 4 atteint (limitation de la marche), la progression de la maladie soit la même pour tous les patients, indépendamment de l'hétérogénéité clinique antérieure, comme si la maladie devenait amnésique de son histoire antérieure (Leray et al., 2010).



Évolution linéaire et homogène de la maladie au-delà de l'EDSS 3 quelle que soit la sévérité antérieure de la maladie, Leray et al. 2010

Plusieurs études ont mis en évidence l'existence de troubles cognitifs chez 40 à 65% des patients atteints de SEP y compris dès les premiers stades de la maladie (Chiaravalloti and

DeLuca, 2008; Lovera and Kovner, 2012; McNicholas et al., 2017; Reuter et al., 2010; Rocca et al., 2015).

Ces troubles cognitifs peuvent être évalués à l'aide de divers tests fonctionnels dont la PASAT. Ils concernent principalement la mémoire de travail, les capacités attentionnelles, les fonctions exécutives, le raisonnement abstrait, la perception visuo-spatiale et la vitesse de traitement de l'information (Rocca et al., 2015).

Les troubles cognitifs sont une conséquence directe de l'atteinte structurale liée à la maladie (Reuter et al., 2010). Ils altèrent significativement la qualité de vie (Ruet et al., 2013) et sont responsables d'une désinsertion professionnelle chez 50 à 80% des patients après 10 ans d'évolution alors que seul 14% d'entre eux présentent un handicap physique (Strober et al., 2013).

Les facteurs de mauvais pronostic d'évolution vers une forme secondairement progressive et d'installation d'un handicap moteur irréversible sont le sexe masculin, un âge de début de la maladie tardif, un fort taux annualisé de poussées, un délai court entre 2 poussées, la présence de bandes oligoclonales dans le LCR et un grand nombre de lésions de la substance blanche sur l'IRM initiale (Degenhardt et al., 2009; Tintore et al., 2015).

La sévérité de la maladie dans les premières années d'évolution semble être un facteur pronostic majeur du handicap moteur (Brex et al., 2002; Fisniku et al., 2008) mais également du handicap cognitif à venir (Rudick et al., 2006).

Examens complémentaires et critères diagnostiques

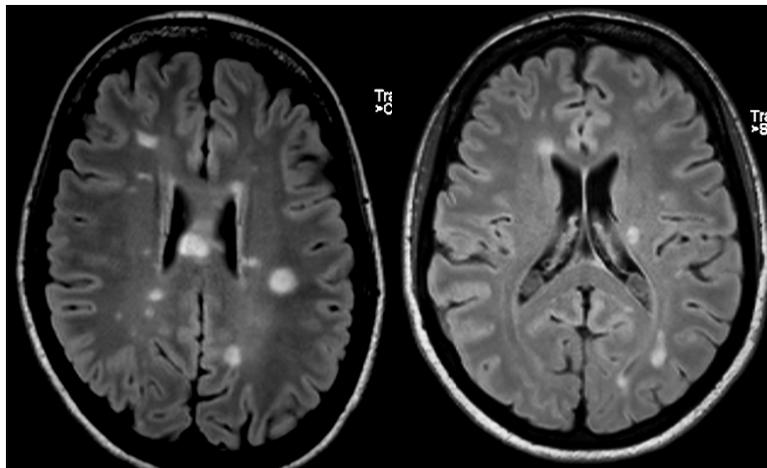
Les deux examens complémentaires essentiels au diagnostic sont l'IRM et l'analyse du liquide céphalo-rachidien (LCR).

L'IRM montre typiquement des lésions multifocales de la substance blanche péri-ventriculaires (classiquement ovalaires et d'axe perpendiculaire aux ventricules), juxta-corticales, sous tentorielles ou médullaires visibles en hyper signal sur les séquences T2 et FLAIR et en iso ou

hypo signal en séquence T1. Les lésions inflammatoires récentes (datant de moins de 3 mois) sont rehaussées en séquence T1 avec injection de gadolinium (ce qui signe une rupture de la barrière hémato-méningée et donc une inflammation active) (Fazekas et al., 1999). Un protocole d'IRM standardisé pour le diagnostic de SEP a été récemment proposé par le groupe MAGNIMS (Rovira et al., 2015).

L'étude du LCR a un triple intérêt (Freedman et al., 2005). Elle sert principalement à éliminer un diagnostic différentiel (infectieux ou inflammatoire non SEP). Elle met en évidence la présence de bandes oligoclonales d'Immunoglobuline G dans le LCR qui sont nécessaires au diagnostic de SEP secondairement progressive. Enfin, elle constitue un argument pronostic du risque d'évolution vers une SEP après un CIS (Brownlee and Miller, 2014).

La biologie sanguine sert essentiellement à l'élimination de diagnostics différentiels.



Coupes axiales d'IRM en séquence FLAIR mettant en évidence des lésions de la substance blanche péri-ventriculaires et juxta-corticales évocatrices de sclérose en plaques

Du fait de l'absence de test spécifique, le diagnostic de sclérose en plaques repose sur une association de critères cliniques et radiologiques appelés critères de Mc Donald, qui se basent sur 2 principes fondamentaux : la dissémination de l'atteinte neurologique dans le temps (plusieurs lésions à des instants t différents) et la dissémination de l'atteinte neurologique dans l'espace (plusieurs lésions en des territoires différents) (Brownlee et al., 2017) (**Annexe 2**).

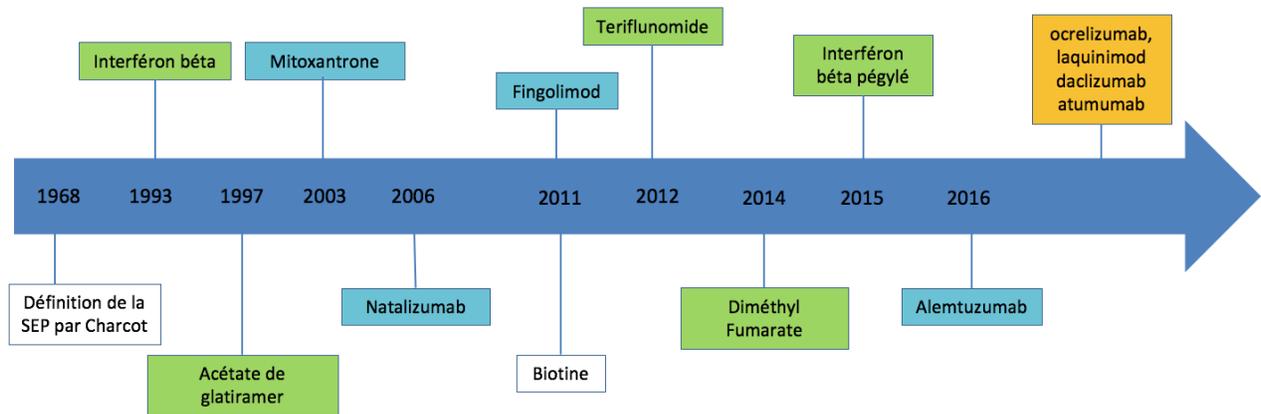
Les premiers critères nécessitaient d'attendre la survenue d'un 2^{ème} épisode neurologique mais grâce aux progrès des techniques d'IRM inclus dans les nouveaux critères révisés en 2010, il est aujourd'hui possible de poser le diagnostic de SEP dès la 1^{ère} manifestation clinique s'il existe sur l'IRM de manière conjointe des lésions rehaussées et non rehaussées par le produit de contraste sur la séquence T1 avec injection de gadolinium (McDonald et al., 2001; Polman et al., 2011).

Traitements

Le traitement de la SEP comporte 3 volets essentiels : celui des poussées, un traitement de fond visant à lutter contre le processus inflammatoire chronique, et le traitement symptomatique des déficiences.

Le traitement des poussées repose sur les bolus de solumédrol et n'a pas connu d'évolution majeure depuis sa première utilisation dans les années 1950 (Beck et al., 1992).

Le premier traitement de fond de la sclérose en plaques est apparu en 1993 avec l'interféron bêta injectable, qui tient encore aujourd'hui une place majeure dans les traitements de première ligne (1993). Les possibilités thérapeutiques de fond dans la SEP RR sont en constante évolution et les dernières décennies ont vu apparaître sur le marché un grand nombre de nouvelles molécules orales ou injectables avec des stratégies de traitement de 1^{ère} ou 2^{ème} ligne mais aussi des stratégies d'induction thérapeutique visant à casser le processus inflammatoire par des traitements forts dès le début de la maladie chez certains patients atteints de formes sévères (Ransohoff et al., 2015). Cet arsenal de traitement permet la mise en place de stratégies thérapeutiques de plus en plus personnalisées pour atteindre l'objectif visé en 2017 de patient « disease free » répondant au score NEDA 4 (No Evidence of disease activity) associant l'absence d'activité sur l'IRM cérébrale, l'absence d'atrophie cérébrale, l'absence de poussée et l'absence de progression du handicap (Kappos et al., 2016).



Chronologie de l'apparition des AMM (Autorisations de Mise sur le Marché) des traitements de la sclérose en plaques. Les traitements sur fond vert correspondent aux traitements de 1^{ère} ligne et les traitements sur fond bleu à ceux de 2^{ème} ligne pour les formes de SEP RR. Les traitements sur fond orange sont en cours d'étude mais ne disposent pas encore d'une AMM en France. La biotine a montré son intérêt dans les formes de SEP progressives.

Etude de la connectivité cérébrale dans la SEP

Généralités sur la connectivité cérébrale

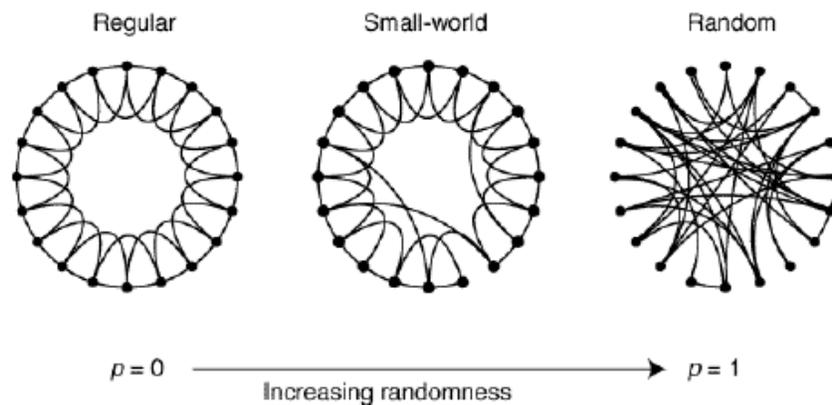
Le cerveau humain est composé de plus de 10^{10} neurones interconnectés par environ 10^{14} synapses (Herculano-Houzel, 2009). L'organisation cérébrale est complexe et se caractérise, sur différentes échelles temporelles et spatiales, en des réseaux non aléatoires suivant une architecture en « petit-monde » (Watts and Strogatz, 1998). Cette organisation est basée sur la combinaison idéale de deux principes fondamentaux que sont la ségrégation et l'intégration, afin d'optimiser le traitement de l'information et de permettre l'émergence des processus cérébraux. Les réseaux cérébraux peuvent être décrits sur différentes échelles spatiales : une échelle microscopique correspondant à la connectivité anatomique à l'échelle cellulaire neuronale, une échelle mésoscopique reflétant le transfert d'informations à l'échelle locale et l'échelle macroscopique analysable grâce aux techniques de neuro-imagerie (Bullmore and Sporns, 2009; Sporns, 2011).

On distingue classiquement 3 types de connectivité :

- La connectivité anatomique ou structurale, qui correspond à la liaison de régions cérébrales entre elles par des faisceaux de substance blanche. Elle peut être analysée directement grâce à l'anatomopathologie et indirectement par le biais de l'IRM de diffusion.
- La connectivité fonctionnelle, définie par la corrélation temporelle de l'activité de deux régions spatialement distinctes (Friston, 1994). Elle ne peut être analysée qu'indirectement par le biais de nombreuses techniques de neuro-imagerie comme l'électroencéphalogramme (EEG) (Nunez and Srinivasan, 2006), la stéréotaxie EEG (von Ellenrieder et al., 2012), la magnétoencéphalographie (MEG) (Hämäläinen, 1992) et l'IRM fonctionnelle (Ogawa et al., 1990).
- La connectivité effective qui reflète l'influence d'un système neural sur un autre (Friston, 1994).

Au cours des dernières décennies, les progrès des techniques non invasives de neuro-imagerie et l'apport des neurosciences computationnelles ont permis de mieux décrire et comprendre l'organisation macroscopique et mésoscopique de la connectivité cérébrale sur le plan structural et fonctionnel.

L'enjeu actuel consiste à identifier les liens entre la « Structure » et la « Fonction » au sein du connectome humain (Van Essen and Ugurbil, 2012).



Organisation en « petit monde », d'après Watts and Strogatz 1998

Connectivité structurale : l'IRM de diffusion

Généralités sur l'IRM de diffusion, technique de tractographie et connectivité structurale

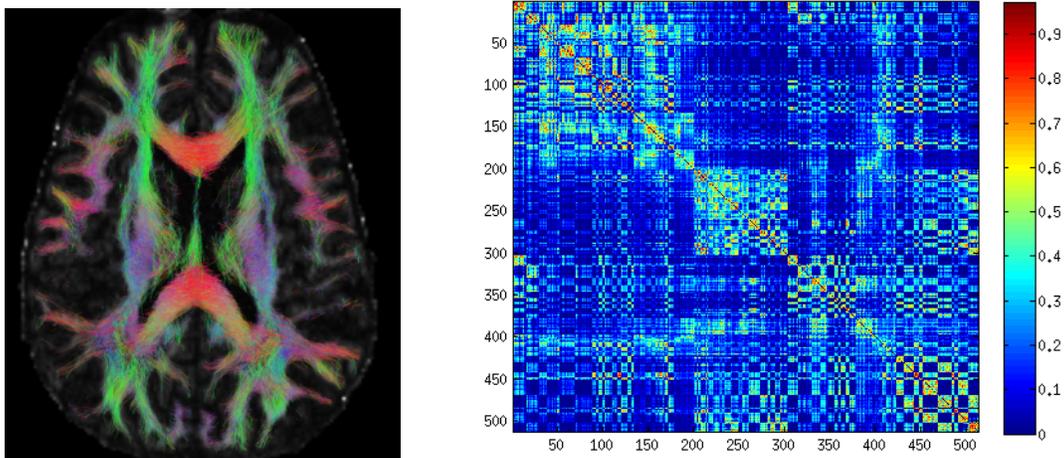
L'IRM de diffusion est basée sur le principe de restriction de la diffusion des molécules d'eau dans les milieux biologiques. Elle est dite isotrope, suivant un mouvement brownien, dans un milieu libre ou restreint de manière isotrope, et anisotrope dans un environnement contraint et orienté (Le Bihan, 2003). Un coefficient apparent de diffusion (ADC) peut être mesuré pour chaque voxel du cerveau et résume l'ensemble des phénomènes de diffusion dans ce voxel. Il est donc plus bas au sein des tissus biologiques que dans l'eau libre. Le tenseur de diffusion permet entre autre de définir pour chaque voxel le degré d'orientation de la diffusion exprimé

par la Fraction d'Anisotropie (FA). Une fibre de substance blanche est caractérisée par une diffusion privilégiée dans le sens de l'orientation de cette fibre.

La technique de tractographie permet également de reconstruire virtuellement la trajectoire des faisceaux de substance blanche en associant les voxels adjacents possédant une même direction privilégiée de diffusion (vecteur propre) à l'aide d'algorithmes mathématiques déterministes ou probabilistes.

La connectivité structurale est ensuite déduite des résultats de la tractographie obtenue entre deux régions corticales et celles-ci peuvent être considérées comme connectées si la reconstruction virtuelle a généré un faisceau de substance blanche entre ces deux régions. Ce squelette anatomique ou connectome structural peut être représenté sous la forme d'une matrice de connectivité structurale qui représente en chaque point le degré de connectivité entre deux régions.

De nombreuses études à l'aide de l'IRM tensorielle de diffusion (DTI) et de la tractographie ont permis de cartographier de manière non invasive le connectome structural humain à l'échelle macroscopique (Besson et al., 2014a; Hagmann et al., 2008; Sporns et al., 2005; Zalesky et al., 2010).



Exemple d'une reconstruction des faisceaux de substance à l'aide de la tractographie et de la matrice de connectivité structurale qui en est issue.

Etude de la connectivité structurale basée sur l'IRM de diffusion dans la SEP

Les altérations structurales des faisceaux de substance blanche causées par la SEP entraînent des modifications de l'ADC et de la FA visibles sur l'IRM de diffusion. Ces modifications sont d'interprétation difficile car elles résultent de la combinaison de l'inflammation, de la démyélinisation, de la gliose et de la perte axonale. L'IRM de diffusion a été largement étudiée dans la SEP dans le but de mettre en évidence l'atteinte microstructurale de la substance grise, de la substance blanche d'apparence normale sur l'IRM conventionnelle (NAWM : Normal Appearing White Mater) et de quantifier la sévérité de l'atteinte structurale (Audoin et al., 2006; Filippi M et al., 2000; Song et al., 2002).

Toutes les études de la connectivité structurale dans la SEP ont montré l'existence d'une baisse de connectivité structurale diffuse corrélée à la sévérité et à la durée de la maladie qui se majore de façon linéaire avec l'aggravation de la pathologie (Calabrese et al., 2011; Filippi et al., 2001; Rovaris et al., 2005; Shu et al., 2011).

Cette baisse de connectivité structurale est présente dès le début de la maladie, même en l'absence de lésions visibles sur l'IRM conventionnelle (Li et al., 2013; Rovaris et al., 2008) et l'importance de cette atteinte structurale précoce est corrélée à la présence des troubles cognitifs (Audoin et al., 2005, 2007; Dineen et al., 2008; Mesaros et al., 2012).

Connectivité fonctionnelle : l'IRM fonctionnelle

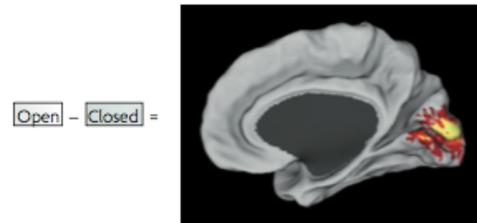
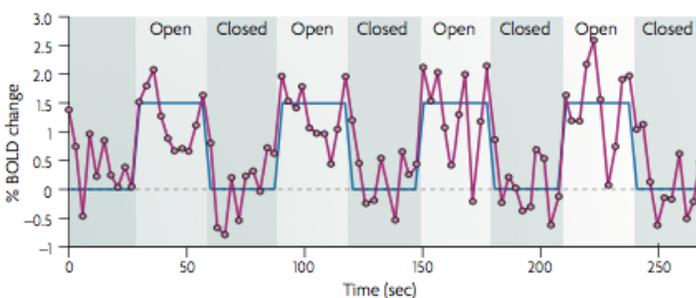
Généralités sur l'IRM fonctionnelle et le signal BOLD

L'IRM fonctionnelle (IRMf) repose sur le principe du couplage neuro-vasculaire qui traduit la réponse hémodynamique à une activation neuronale. La mise en jeu d'une activité neurale nécessite un apport supplémentaire en énergie et en oxygène qui va entraîner une vasodilatation locale avec augmentation du taux d'oxyhémoglobine et diminution relative du taux de desoxy-hémoglobine. La desoxy-hémoglobine possède des propriétés paramagnétiques

qui lui confèrent un pouvoir d'agent de contraste endogène. C'est ce qu'on appelle l'effet BOLD (Blood Oxygen Level Dependant) (Ogawa et al., 1990). On peut ainsi mesurer le déroulement temporel de ce signal BOLD (et donc indirectement la variation de l'activité cérébrale à l'échelle régionale) en analysant les modulations du signal IRM dans le temps.

Principes de l'IRMf de tâche

Les premières études utilisant l'IRM fonctionnelle se sont concentrées sur les variations du signal BOLD au cours de tâches diverses et ont très largement contribué à l'enrichissement des connaissances en anatomie fonctionnelle. Deux principaux paradigmes d'activation sont utilisés, un paradigme en bloc qui alterne des périodes d'activités et de repos et un paradigme événementiel qui étudie le déroulement temporel du signal BOLD après un stimulus unique. L'augmentation régionale du signal BOLD au cours d'une tâche signifie que la région en question est fonctionnellement impliquée dans la réalisation de la tâche et inversement une baisse (ou absence d'augmentation) du signal BOLD dans la région attendue signe son altération. Cependant cette technique est limitée par la difficulté à créer des paradigmes d'activation avec des tâches simples n'impliquant qu'un seul système ou une seule région fonctionnelle sans être biaisée par des handicaps inhérents aux pathologies étudiées.

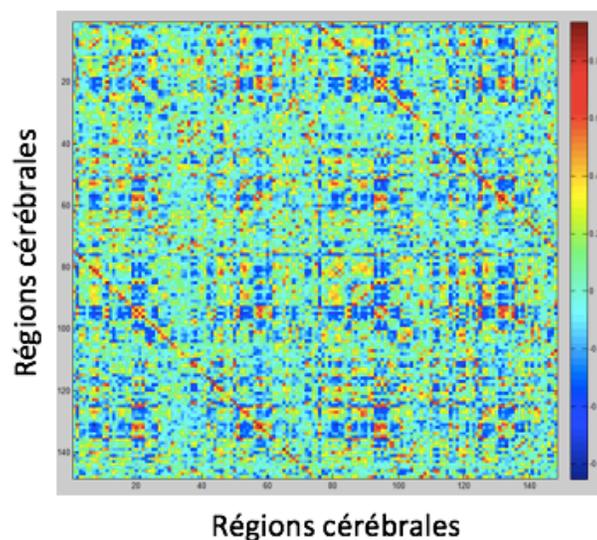


Exemple de l'activation du cortex visuel primaire lors d'un paradigme en bloc alternant « yeux ouverts » et « yeux fermés », d'après Fox and Raichle 2007

Principes de l'IRMf de repos et théorie des graphes

L'activité cérébrale de repos correspond aux fluctuations temporelles du signal BOLD observées chez un sujet allongé, les yeux fermés, ne pensant à rien et ne faisant rien. L'existence d'une activité cérébrale de repos mesurable en IRMf a été initialement démontrée par Biswal et al (Biswal et al., 1995). Elle repose sur la mise en évidence de corrélations temporelles des fluctuations du signal BOLD au repos entre différentes régions cérébrales. Ces fluctuations spontanées du signal BOLD au repos, initialement considérées comme un bruit de fond et donc retirées des analyses en IRMf de tâche, se sont vu porter un intérêt croissant au cours des vingt dernières années.

Comme pour la connectivité structurale, on peut reporter les corrélations régionales du signal BOLD sur une matrice de connectivité fonctionnelle qui représente en chaque point le degré de corrélation temporelle du signal BOLD entre deux régions.



Exemple d'une matrice fonctionnelle issue de l'IRMf de repos représentant les corrélations temporelles du signal BOLD de 148 régions corticales entre elles.

Il existe plusieurs méthodes statistiques pour analyser l'activité cérébrale de repos (Fox and Raichle, 2007; Smith et al., 2011). L'approche par corrélations linéaires à partir d'une région source prédéfinie « seed-based analysis » qui a l'avantage d'être simple mais est limitée par le

choix à priori de la région source selon les connaissances présupposées de l'organisation anatomo-fonctionnelle du cerveau. La technique d'analyse en composantes indépendantes (ICA) (Beckmann et al., 2005) qui décompose le signal BOLD en composantes qui sont statistiquement les plus indépendantes. Elle a l'avantage de ne pas se baser sur une hypothèse prédéfinie et d'isoler automatiquement les signaux physiologiques artéfactuels comme les battements cardiaques et les mouvements respiratoires mais requiert encore le choix à priori par l'opérateur des composantes indépendantes les plus pertinentes ce qui rend difficile la comparaison entre les études.

La méthode la plus récente, qui est actuellement largement utilisée, est la théorie des graphes décrite par Euler en 1936. Il s'agit d'un modèle mathématique développé pour décrire des réseaux complexes comme les réseaux sociaux, le web, la génétique ou la connectivité cérébrale. Le développement de la théorie des graphes a permis de mieux caractériser les réseaux structuraux et fonctionnels cérébraux grâce à des paramètres objectifs et reproductibles (Hagmann et al., 2008). Les réseaux cérébraux s'organisent selon une structure en « small-world » (Watts and Strogatz, 1998) suivant les principes de ségrégation et d'intégration. Un réseau est décrit comme un ensemble de nœuds n connectés par des arêtes k (Guye et al., 2010). Certains nœuds très connectés ont été identifiés comme des « hubs » et jouent un rôle crucial dans l'intégration des informations au sein du réseau (Achard et al., 2006; Bullmore and Sporns, 2009). De nombreux paramètres ont été développés pour décrire les réseaux afin de refléter à la fois les capacités de ségrégation et d'intégration (Rubinov and Sporns, 2010; Stam and van Straaten, 2012).

Un paramètre supplémentaire, l'index de perturbation des Hubs κ a été décrit plus récemment par Achard et al. (Achard et al., 2012) afin de mieux caractériser les phénomènes complexes de réorganisation cérébrale à l'échelle du nœud, dans lesquels on peut observer une perte de connectivité des Hubs compensée par une forte augmentation de connectivité des nœuds non Hubs. Cette réorganisation à l'échelle nodale peut rendre faussement normaux les précédents paramètres qui reflètent plutôt le fonctionnement global du réseau.

Mesures relatives à l'importance du nœud au sein du réseau

Degré d'un nœud Index de connectivité	Nombre d'arrêtes connectées au nœud Nombre de nœuds voisins
Centralité (Betweenness Centrality)	Proportion de plus court chemin entre 2 nœuds qui passent par le nœud considéré Identifie les "Hubs"
Coefficient de clustering	Rapport entre le nombre de connexions d'un nœud avec ses plus proches voisins et le nombre de connexions possibles, Nombre de motifs simplistes (triangles) dans le réseau Représente indirectement l'importance des connexions courtes distances

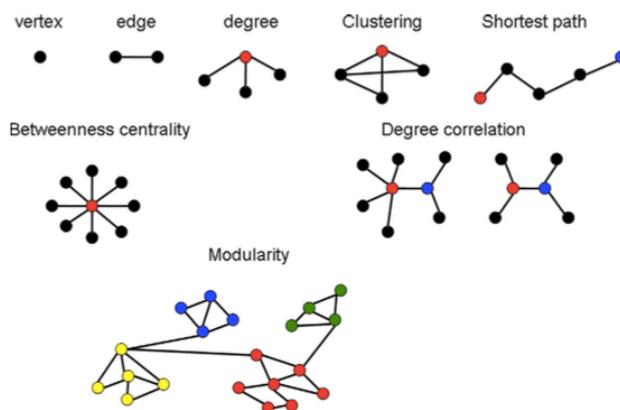
Mesures reflétant la ségrégation du réseau

Efficiency locale	Densité d'information transférés entre un nœud et ses plus proches voisins Capacité du réseau à échanger au niveau du cluster
Modularité	Degré avec lequel le réseau peut être subdivisé en modules à fort coefficient de clustering Les Hubs au sein des modules sont appelés provincial Hubs Les Hubs connectant les modules entre eux sont appelés connector Hubs

Mesures reflétant l'intégration du réseau

Chemin	Nombre moyen de connexions minimales pour joindre 2 nœuds
Efficiency globale	Inverse du nombre minimum de chemin connectant 2 nœud Densité de connexions à longue distance Reflète l'efficacité globale du réseau.

Définition des principaux paramètres de graphes d'après Guye et al. 2010 et Rubinov et Sporns 2010.



Représentation schématique des principaux paramètres de graphes, d'après Stam and Van Straaten 2012.

Un seuil statistique définissant le nombre de connexions maximales du réseau à prendre en compte (5%, 10%, 15% ...) est appliqué aux matrices de connectivité fonctionnelle dans le but d'égaliser leur nombre de connexions et de rendre comparables les matrices des différents sujets. Ce seuil est appelé « parcimonie » et les matrices qui en découlent sont appelées matrices « d'adjacences ». Ce sont les matrices utilisées pour les mesures des paramètres de graphes.

Les progrès des méthodes statistiques ont permis d'identifier de façon reproductible un grand nombre de réseaux de repos dont l'organisation spatiale est superposable aux réseaux cérébraux antérieurement définis de manière anatomique et en IRMf de tâche. Cela constitue un argument supplémentaire pour conclure que les réseaux fonctionnels sont fortement contraint par le squelette structural sous-jacent (Damoiseaux and Greicius, 2009). Un réseau particulier appelé le « Default Mode Network » se distingue cependant des autres par sa caractéristique à être constamment désactivé au cours d'une tâche quelle qu'elle soit (Raichle et al., 2001). Il semble donc qu'il existe un mode de fonctionnement par défaut du cerveau au cours duquel le signal BOLD fluctue sur des fréquences temporelles lentes (<0.1Hz) dans l'attente d'une activation particulière. Ce « Default Mode Network » s'est par la suite avéré jouer un rôle majeur dans les processus cognitifs (Fox and Raichle, 2007; Greicius et al., 2004; Qi et al., 2010; Sharp et al., 2011).

Réorganisation fonctionnelle mise en évidence par l'IRMf de tâche dans la SEP

L'étude de la connectivité fonctionnelle au cours de tâches motrices ou cognitives a mise en évidence une réorganisation des réseaux de connectivité fonctionnelle dans la SEP.

Plusieurs études ont montré qu'il existait une augmentation de la connectivité du réseau sensori-moteur au cours de tâches motrices simples mais également un recrutement d'aires cérébrales supplémentaires en comparaison aux témoins (Ceccarelli et al., 2010; Faivre et al., 2015; Rocca et al., 2007, 2009a). Des résultats similaires ont été retrouvés pour des tâches

cognitives évaluant les capacités attentionnelles ou la mémoire de travail (Bonnet et al., 2010; Cader et al., 2006; Leavitt et al., 2011; Loitfelder et al., 2012; Rocca et al., 2009b, 2012a; Wojtowicz et al., 2014). Toutes les études soutiennent l'hypothèse que cette réorganisation fonctionnelle des réseaux cérébraux serait un mécanisme adaptatif visant à compenser l'atteinte liée à la maladie par le recrutement de régions cérébrales alternatives afin de limiter le handicap moteur et cognitif. Cette théorie est soutenue par le fait que l'importance de cette réorganisation est corrélée à la sévérité de l'atteinte de la substance blanche (Ceccarelli et al., 2010; Rocca et al., 2007, 2009b, 2010a, 2012a). Des études se concentrant sur le stade initial de la maladie ont montré l'existence d'une réorganisation précoce des réseaux cérébraux cognitifs et moteurs (Au Duong et al., 2005; Faivre et al., 2015; Gamboa et al., 2014). Cette réorganisation fonctionnelle compensatrice évolue avec la durée de la maladie et les modulations de connectivité diffèrent en fonction du phénotype clinique de la maladie (Dobryakova et al., 2016). Ces études sont cependant limitées par le handicap moteur et cognitif des patients qui limite leurs capacités à réaliser efficacement les tâches demandées et peut biaiser les résultats.

Etude de la connectivité fonctionnelle basée sur l'IRMf de repos dans la SEP

L'étude de la connectivité fonctionnelle au repos dans la SEP a retrouvé des résultats superposables à ceux des études basées sur l'IRMf de tâche et ce quelle que soit la technique statistique utilisée.

Les premières études utilisant la technique ICA ont mis en évidence une hausse de la connectivité fonctionnelle des réseaux de repos (Rocca et al., 2015; Zhou et al., 2014), qui semble être également spécifique des stades précoces de la maladie (Bonavita et al., 2011; Faivre et al., 2012; Hawellek et al., 2011; Roosendaal et al., 2010). Elle laisserait place à des stades plus tardifs à une baisse de connectivité fonctionnelle (Bonavita et al., 2011; Cruz-Gómez et al., 2014; Leavitt et al., 2014; Rocca et al., 2010b, 2012b).

Les études plus récentes utilisant la théorie des graphes confirment les résultats précédents. Plusieurs études se concentrant sur les premiers stades de la maladie ont montré une hausse de

connectivité fonctionnelle (Eijlers et al., 2017; Meijer et al., 2017), alors que Rocca et al. ont montré une baisse de connectivité plus tardive qui est corrélée avec le déclin cognitif (Rocca et al., 2016). Une étude longitudinale menée par Faivre et al. vient renforcer cette hypothèse de modulation de la réorganisation fonctionnelle en fonction de la durée d'évolution de la maladie et souligne les capacités limitées de ce mécanisme adaptatif (Faivre et al., 2016).

Une étude ayant analysé à la fois la réorganisation fonctionnelle du réseau sensori-moteur au repos et au cours d'une tâche motrice a permis d'objectiver la corrélation entre ces deux mécanismes adaptatifs et de relier ainsi les résultats des différentes études citées ci-dessus entre eux (Faivre et al., 2015).

L'ensemble des études de la connectivité fonctionnelle en IRMf dans la SEP, qu'il s'agisse d'études de connectivité au cours d'une tâche ou au repos, semble donc converger vers le même résultat. Il existe une réorganisation complexe évolutive au cours de la maladie avec une hyper connectivité fonctionnelle compensatrice aux stades précoces qui est limitée dans le temps et qui laisse place à une baisse de connectivité fonctionnelle aux stades plus tardifs de la maladie, elle-même corrélée à la sévérité de l'atteinte structurale et des troubles cognitifs.

De plus les études en analyse de graphes montrent l'impact global des lésions focales de sclérose en plaques sur les réseaux de connectivité fonctionnelle, ce qui avait déjà été retrouvé à l'aide de modèles computationnels (Alstott et al., 2009; Gamboa et al., 2014).

Modélisation de la connectivité cérébrale fonctionnelle

Apports des neurosciences computationnelles

Les dernières décennies ont été marquées par l'intérêt grandissant de la communauté neuroscientifique pour l'étude de la connectivité cérébrale tant sur le plan structural que sur le plan fonctionnel. Les neurosciences computationnelles ont permis de simuler la connectivité fonctionnelle à l'échelle mésoscopique grâce à une approximation des comportements cérébraux à l'échelle cellulaire. Pendant de nombreuses années les scientifiques ont concentré leurs efforts sur l'analyse de la connectivité fonctionnelle à l'échelle locale avec les modèles computationnels pour certains, tandis que d'autres se focalisaient sur l'analyse de la connectivité fonctionnelle à l'échelle globale, sans jamais regrouper ces données entre elles.

Pourtant, l'activité cérébrale est supposée émerger de l'interaction d'un grand nombre de neurones, sous la contrainte spatiale et temporelle de la structure cérébrale et des sollicitations cognitives de l'environnement extérieur. Malgré les similarités topographiques entre les connectivités fonctionnelle et structurale il est difficile de comprendre comment des réseaux évoluant sur des échelles temporelles différentes peuvent se former à partir de la même structure. En effet on peut assez facilement déduire la connectivité fonctionnelle à partir des réseaux structuraux sous-jacents mais l'inverse n'est pas vrai et les réseaux fonctionnels ne correspondent pas tous à des connexions structurales. Une tentative de solution à cette problématique a été apportée par l'étude de la dynamique spatio-temporelle de ce lien structure-fonction. La dynamique des réseaux cérébraux peut aujourd'hui être mesurée grâce à la mise en relation des données de connectivité cérébrale à l'échelle mésoscopique (issues des modèles computationnels) et de l'IRMf qui reflète la connectivité corticale à l'échelle globale.

Historiquement la modélisation des champs neuronaux a été développée chez le primate avec la modélisation de l'activité cérébrale au repos (Breakspear et al., 2003; Liley et al., 1999; Robinson et al., 2003). Par la suite les modèles computationnels ont largement contribué à

mieux comprendre le lien structure-fonction en intégrant les données de connectivité structurale issues du DTI (Jirsa et al., 2002). Ils ont mis en évidence que les connexions fonctionnelles évoluant sur des échelles temporelles lentes (les réseaux de CF au repos) sont fortement conditionnées par les réseaux anatomiques (Cabral et al., 2012; Deco et al., 2012, 2014; Goñi et al., 2014; Honey and Sporns, 2008; Honey et al., 2007, 2010; Knock et al., 2009; Rubinov et al., 2009a; Sporns, 2011).

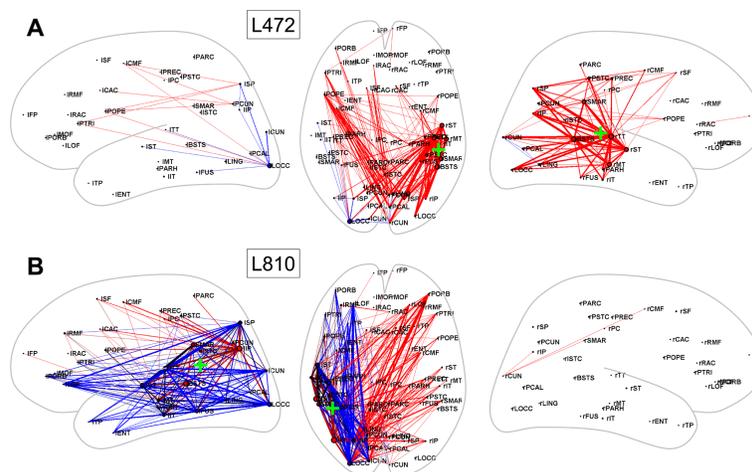
Gustavo Deco et son équipe ont largement participé à la caractérisation et à la compréhension des dynamiques cérébrales au repos (Deco and Jirsa, 2012; Deco et al., 2009, 2011, 2013, 2015). Ils ont montré que l'activité spontanée du cerveau au repos est fortement structurée en profils spatio-temporels appelés « resting state networks » ou réseaux fonctionnels de repos. Ces réseaux fonctionnels de repos émergent de fluctuations hémodynamiques lentes ($<0.1\text{Hz}$) qui sont corrélées temporellement entre différentes régions cérébrales. Ils ont identifié que la formation des réseaux fonctionnels de repos était conditionnée par trois facteurs principaux : le connectome structural sous-jacent, le délai de transmission de l'information et le niveau de bruit au sein du réseau.

Les dynamiques neuronales présentent une structure spatio-temporelle complexe qui implique la coordination de réseaux d'activation spatialement distribués sur un grand nombre de régions en fonction du contexte (Ghosh et al., 2008; Zalesky et al., 2014). Les corrélations temporelles de l'activité cérébrale au repos prendraient différentes configurations de réseaux de manière très brève au cours du temps avec la création et destruction permanente de réseaux structurellement déterminés. Ces modulations à haute fréquence seraient un moyen de maximiser l'efficacité du transfert d'informations sur de longues distances tout en minimisant son coût énergétique (Deco et al., 2011, 2013). L'exploration permanente des configurations de réseaux possibles permettrait au cerveau de réagir de manière optimale à toute stimulation externe, tel un tennisman attendant le service de son adversaire (Deco et al., 2011). Il a été suggéré que la diminution des fluctuations dynamiques des réseaux fonctionnels de repos pourrait avoir un rôle dans les processus pathologiques cérébraux globaux (Deco et al., 2015; Fox and Raichle, 2007; Garrett et al., 2010; Park and Friston, 2013; Zalesky et al., 2014).

Plusieurs études ont modélisé, au départ chez l'animal, la connectivité dans différentes conditions pathologiques : L'anesthésie (Bojak and Liley, 2005; Foster et al., 2008), des tâches motrices, visuelles ou cognitives (Büchel and Friston, 1997; Jirsa and Haken, 1997; Schlösser et al., 2006), des crises d'épilepsie (Breakspear et al., 2006; Jirsa et al., 2014; Wendling et al., 2009), des lésions cérébrales (Honey and Sporns, 2008) ou encore les capacités de plasticité cérébrale (Robinson, 2011; Rubinov et al., 2009a).

Chez l'humain les premières modélisations visaient à résoudre le problème d'équation inverse en EEG et MEG (Jirsa and Haken, 1996; Jirsa et al., 2002). Leur champ d'application s'est depuis très largement développé en pathologie, notamment dans le domaine de l'épilepsie (Banerjee et al., 2012; Chauvière et al., 2012; Naze et al., 2015).

L'impact de l'altération des réseaux fonctionnels de repos a ensuite été très étudié dans le cadre du vieillissement (Andrews-Hanna et al., 2007; Nakagawa et al., 2013), des lésions cérébrales focales (Alstott et al., 2009; Horwitz et al., 2013) ou de la schizophrénie (Bassett et al., 2012; Cabral et al., 2012; Lynall et al., 2010; Rubinov et al., 2009b)



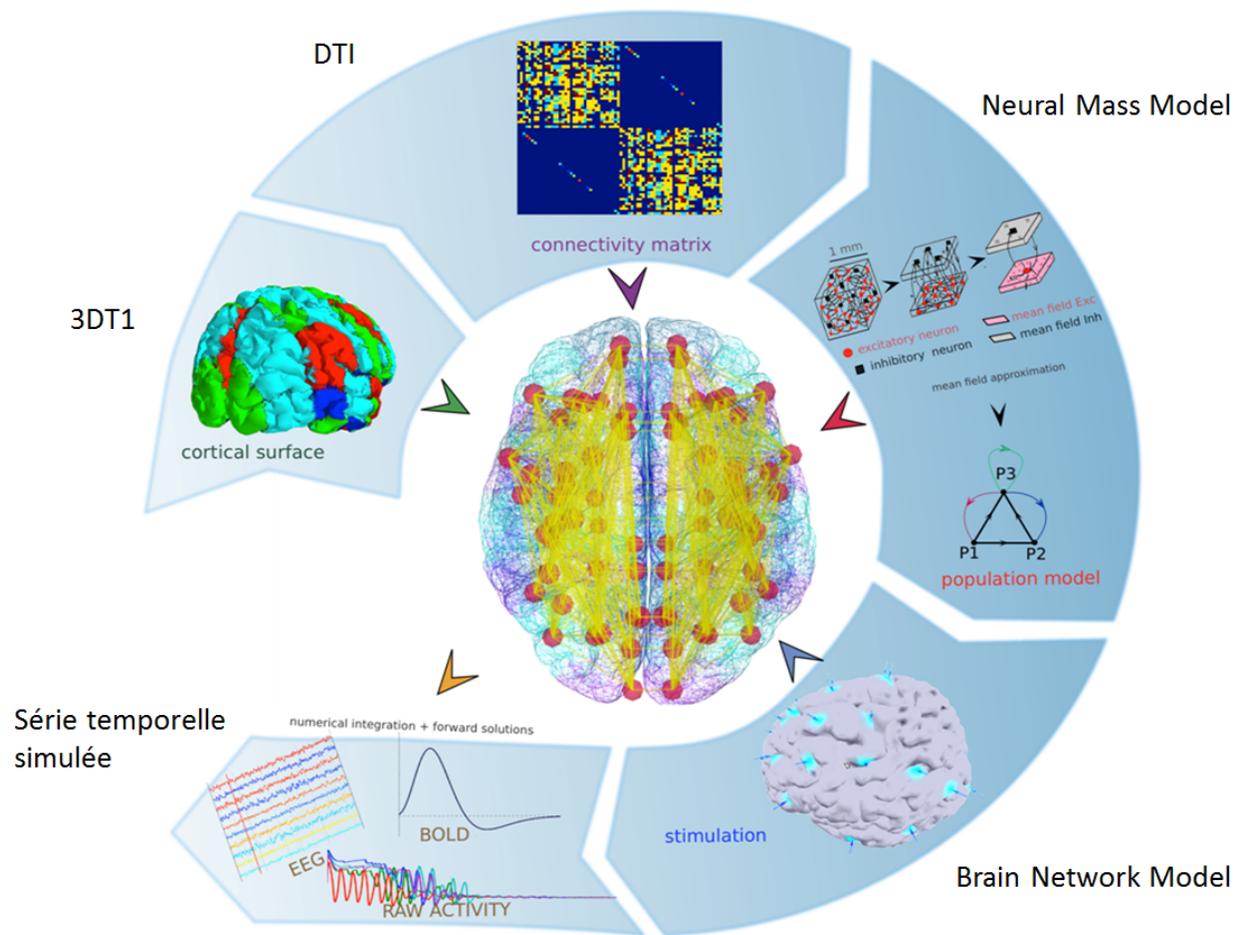
Modélisation de l'impact de lésions cérébrales focales proches de la jonction temporo-pariétale sur la connectivité fonctionnelle (les lignes rouges représentent les hausses de connectivité fonctionnelle et les lignes bleu les baisses de force de connexion), Alstott et al. 2009

Plusieurs projets internationaux se sont développés afin d'établir un « connectome » humain en combinant de larges jeux de données issus de techniques de neuro-imagerie diverses (EEG,

MEG, IRMf ...). Leur but est de mieux comprendre la fonction et la dysfonction du cerveau humain. Jusqu'à récemment, ces projets manquaient d'un outil capable de regrouper l'ensemble de ces données structurales et fonctionnelles et de replacer les analyses de groupe à l'échelle individuelle. Ceci est aujourd'hui possible grâce au « cerveau virtuel ».

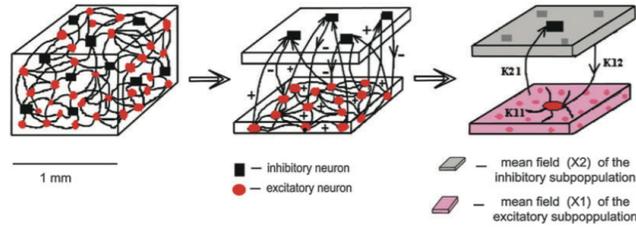
The Virtual Brain (TVB)

Le cerveau virtuel est une plateforme neuro-informatique (www.thevirtualbrain.org) développée dans le cadre d'un projet collaboratif international. Il s'agit d'un modèle de simulation de l'activité fonctionnelle cérébrale globale au repos à partir des caractéristiques structurales individuelles uniques. Son principe de base est que l'activité cérébrale à l'échelle globale résulte d'un ensemble de dynamiques locales et régionales ayant une activité propre et interagissant entre elles (Sanz-Leon et al., 2015). Il est né de la nécessité de pouvoir regrouper au sein d'une plateforme accessible à tout scientifique ou tout clinicien, l'ensemble des modèles mésoscopiques de dynamiques cérébrales et les données de connectivité structurale et fonctionnelle globales.



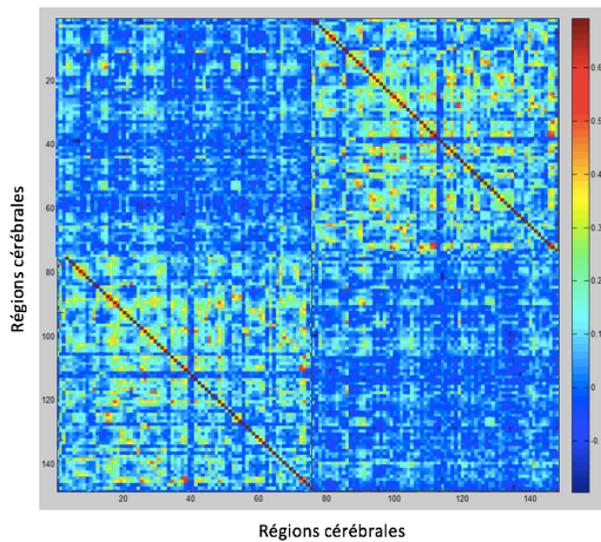
Les principes généraux du « cerveau virtuel » (dans le sens des aiguilles d’une montre) d’après Sanz-Leon et al. 2013

Le TVB intègre la modélisation des dynamiques cérébrales à l’échelle mésoscopique et les données structurales individuelles globales issues de l’IRM 3D T1 (pour la parcellisation du cortex cérébral en régions corticales) et de l’IRM de diffusion (pour l’identification des faisceaux de substance blanche reliant des aires cérébrales distantes grâce à la tractographie) pour simuler la connectivité fonctionnelle individuelle à l’échelle du cerveau entier. Les dynamiques locales sont représentées par des « masses neurales » qui constituent un ensemble de neurones inhibiteurs et excitateurs à l’échelle de colonnes corticales caractérisées par leurs dynamiques intrinsèques et leurs interactions.



Modélisation des masses neurales comme un ensemble de populations neuronales inhibitrices et excitatrices interagissant entre elles, Ritter et al. 2013

La dynamique cérébrale globale simulée va ensuite être convertie afin d'estimer un signal BOLD, EEG ou MEG.

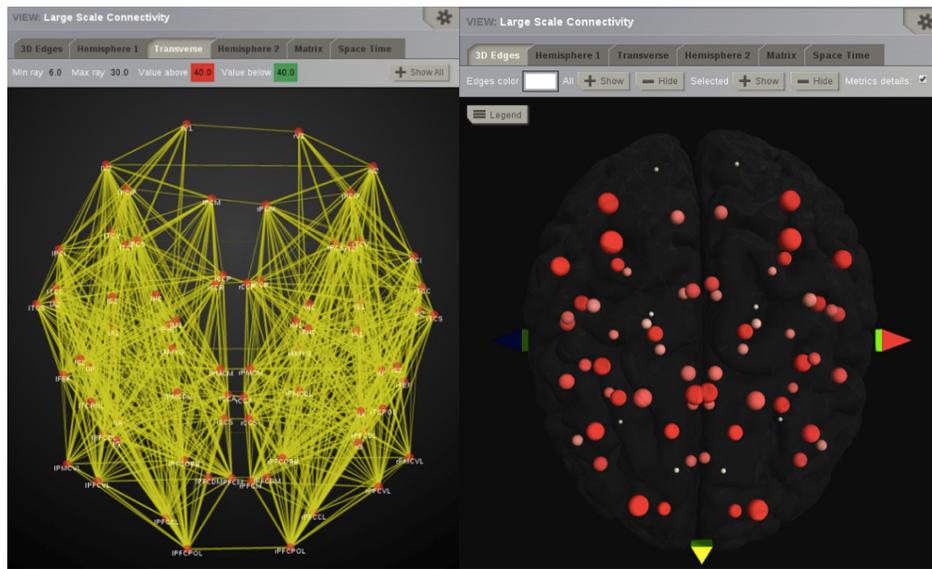


Exemple de matrice de connectivité fonctionnelle simulée à partir d'une matrice structurale issue du DTI de 148 régions.

Le TVB comporte deux interfaces différentes accessibles à tous.

Une interface dite « GUI ou G-user » qui est une interface graphique interactive et intuitive destinée aux cliniciens afin qu'ils puissent générer, manipuler et visualiser la connectivité et les réseaux fonctionnels

Une interface dite « S- User ou scripting interface » destinée aux théoriciens afin qu'ils puissent par le biais d'un codage python designer leur propres modèles, tester leur réalité biophysique et leurs applications physiologiques.



Captures d'écran réalisées à partir de l'interface G-user

Configuring a template simulation

The first task is configuring a template simulation which serves as the basis for the parameter sweep. This depends on your modeling question, but as an example, we will examine the effect of noise and coupling strength on correlation between structural and functional connectivity.

First, we'll define a function that takes specific values of our parameters and runs a typical simulation with them:

```
In [4]: def run_sim(conn, cs, D, cv=3.0, dt=0.1, simlen=1e3):
sim = simulator.Simulator(
    model=models.Generic2dOscillator(a=0.0),
    connectivity=conn,
    coupling=coupling.Linear(a=cs),
    integrator=integrators.HeunStochastic(dt=dt, noise=noise.Additive(msig=array(D))),
    monitors=monitors.TemporalAverage(period=1.0) # 200 Hz
)
sim.configure()
(t, y), = sim.run(simulation_length=simlen)
return t, y[:, 0, :, 0]
```

load connectomes

```
In [5]: pwd
```

```
Out[5]: u'C:\\Users\\Manon\\Desktop\\TVB_Distribution\\demo_scripts'
```

```
In [6]: import glob
path = r'\\139.124.150.237\data_common\public\FBesson\TVB\FS\controls\connectomes\'
fa_files = glob.glob(path + '*_FA.txt')
```

Capture d'écran réalisée à partir de l'interface S-user

Le principal intérêt de cette modélisation est donc de pouvoir intégrer les données « réelles » individuelles issues de différentes techniques de neuro-imagerie et les connaissances actuelles sur la physiologie cérébrale (Deco et al., 2011) dans un modèle computationnel qui décrit l'émergence de phénomènes dynamiques de haut niveau à partir de l'interaction de processus cérébraux élémentaires. Le TVB permet de relier les dynamiques cérébrales macroscopiques avec des paramètres biophysiques locaux et d'aider à la compréhension des mécanismes

physiologiques et/ou physiopathologiques à l'origine du lien entre la structure et la fonction chez le sujet sain et en pathologie.

Cet outil a déjà été validé chez le sujet sain (Sanz-Leon et al., 2015) et s'avère prédire avec succès la propagation des crises d'épilepsie focales en phase pré-chirurgicale (Jirsa et al., 2017; Proix et al., 2017) et le pronostic de récupération fonctionnelle après un accident vasculaire cérébral (Falcon et al., 2015). Cependant, aucune étude n'a à ce jour utilisé le TVB dans des pathologies neurologiques comme la SEP qui entraînent des altérations structurales diffuses et hétérogènes.

Problématique

Les études de connectivité fonctionnelle et structurale dans la sclérose en plaques ont montré que les profils de réorganisation pouvaient être divergents entre connectivité fonctionnelle et connectivité structurale. En particulier, alors que la connectivité structurale était toujours abaissée chez les patients, la connectivité fonctionnelle pouvait être paradoxalement augmentée chez des patients à des stades plutôt précoces de la maladie. Dans l'état actuel des connaissances, qui considèrent que la fonction dépend en grande partie de la structure sous-jacente, le mécanisme par lequel cette déconnexion structurale linéaire peut entraîner soit une hausse soit une baisse de connectivité fonctionnelle demeure incompris.

Avec ce travail préliminaire, nous avons essayé de déterminer si le TVB pouvait identifier les substrats biophysiques de l'altération du lien entre la structure et la fonction observée chez les patients de SEP à la phase précoce de la maladie.

Pour cela, nous avons dans un premier temps comparé les matrices de connectivité fonctionnelle réelles issues de l'IRMf de repos avec les matrices de connectivité fonctionnelle simulées par le TVB. Puis nous avons analysé les différences de paramétrage du modèle entre les patients et les témoins. Enfin nous avons analysé les différences de topologie des réseaux de connectivité fonctionnelle à partir des paramètres issus de la théorie des graphes, entre patients et témoins mais aussi entre matrices de connectivité fonctionnelle empiriques et simulées.

Méthodologie

Population

Un groupe de 18 patients atteints de sclérose en plaques à un stade précoce de la maladie (durée d'évolution de la maladie < 3 ans) et un groupe de 18 volontaires sains appariés en âge et en sexe ont été recrutés entre 2009 et 2015.

Tous les patients étaient diagnostiqués SEP RR selon les critères de Mc Donald révisés (Polman et al., 2011) avec exclusion des principaux diagnostics différentiels. La durée de la maladie était inférieure à 1 an pour 14 des patients et aucun n'avait reçu de perfusion de corticoïdes dans les 2 mois précédents l'IRM.

Tous les patients bénéficiaient d'une évaluation clinique comprenant le calcul du score EDSS et du MSFC.

Imagerie cérébrale

Acquisition des images

Tous les sujets ont bénéficié d'une IRM 3 Tesla (Magnetom Verio Siemens, Erlangen Germany) comprenant les séquences suivantes :

Une imagerie anatomique cérébrale haute résolution en coupes sagittales pondérées en T1 acquise à l'aide d'une séquence 3D MPRAGE (Magnetization-Prepared Rapid Acquisition Gradient Echo) : Temps de Récupération (TR) = 2300ms ; Temps d'Echo (TE) = 3ms ; Temps d'Inversion (TI) = 900ms ; 160 coupes jointives ; champ de vue (Field of View : FOV) 256 x 256 mm², matrice 256 x 256, voxels isotropiques de 1*1*1mm³.

Une séquence transversale à 2 temps d'écho avec pondération en densité de proton et en T2 : TR = 8500ms, TE1/TE2 = 15/85ms, 49 coupes jointives, FOV 256 x 256 mm², matrice 256 x 256, résolution spatiale 1 x 1 x 3 mm³.

Les images pondérées en diffusion étaient acquises en utilisant une séquence single-shot SE-EPI (Spin-Echo Echo-Planar-Imaging) : TR = 10700ms ; TE = 95ms ; 60 coupes jointives ; FOV = 256 x 256mm² ; matrice 128 x 128, résolution spatiale 2 x 2 x 2mm³ ; 64 directions de gradients encodées avec une valeur de b = 1000s/mm et une image supplémentaire sans gradient de diffusion b = 0s/mm².

L'imagerie fonctionnelle de repos consistait en l'acquisition d'une série de 250 volumes BOLD grâce à une séquence single-shot EPI : TR = 3600ms ; TE = 28ms ; 50 coupes jointives par volume ; FOV 244 x 244 ; matrice 122 x 122 mm² ; résolution 2 x 2 x 2.5mm³.

Traitement des images

Traitement des images T1 et parcellisation des régions corticales et sous corticales

Afin de définir la parcellisation du cortex cérébral, les images pondérées T1 étaient traitées avec le logiciel Freesurfer (v5.0, <http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>) qui permet la correction de la non-uniformité et des mouvements du sujet, l'extraction du crâne, la segmentation de la substance grise et de la substance blanche et la normalisation spatiale. Le ruban cortical a été segmenté en 74 régions d'intérêt (ROI) distinctes par hémisphère basées sur l'atlas de Destrieux (Fischl et al., 2004). Le volume de chacune des ROI était normalisé par rapport au volume intra crânien. Ces 148 régions d'intérêt (74 par hémisphère) ont été utilisées pour déterminer les nœuds du connectome structural obtenu à partir de l'imagerie de diffusion et pour mesurer le signal BOLD en IRMf.

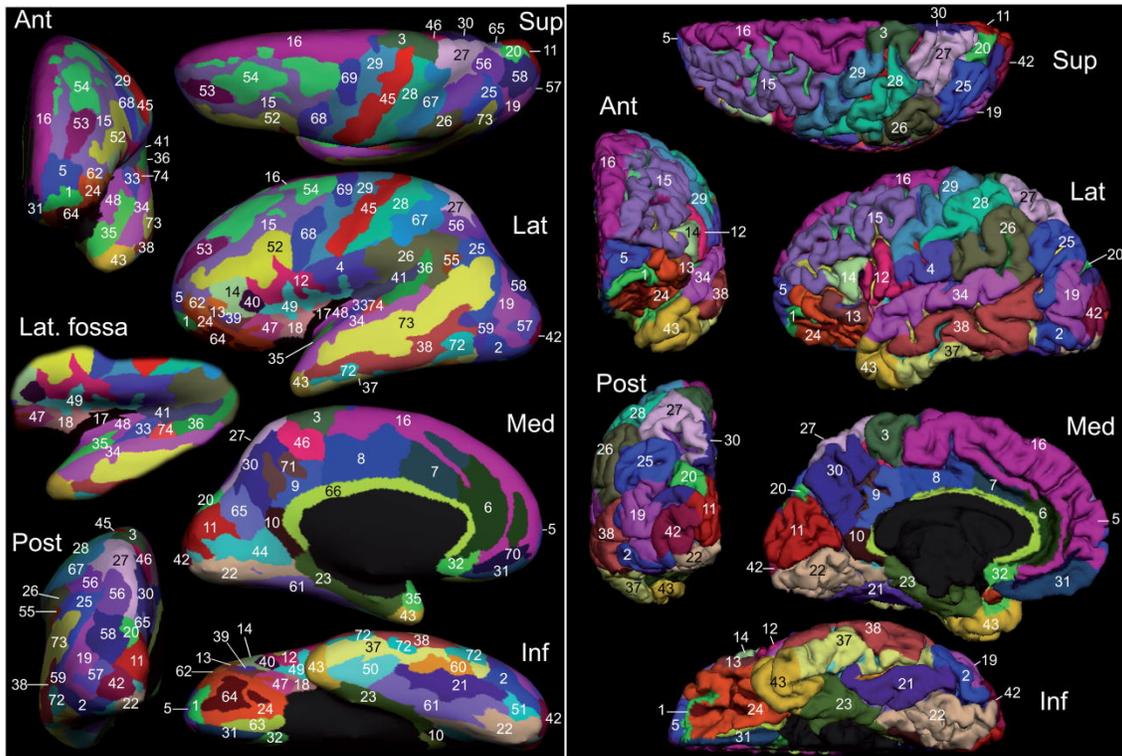


Schéma de la parcellisation corticale selon l'Atlas de Destrieux (cf Annexe 3)

Masque des lésions T2

Les lésions de démyélinisation au sein de la substance blanche ont été délimitées manuellement sur les images pondérées en T2 par le même opérateur entraîné afin de déterminer pour chaque patient le nombre de lésions et de quantifier la charge lésionnelle.

Traitement des images pondérées en diffusion et tractographie

La chaîne de traitement utilisée dans notre étude pour extraire le connectome structural et l'algorithme de tractographie sont les mêmes que ceux décrits dans l'article de Besson et al. (Besson et al., 2014b). Chaque jeu de données d'images pondérées en diffusion était aligné avec l'image de référence b0 (non pondérée en diffusion) en utilisant une transformation affine pour corriger l'influence des mouvements du sujet. L'effet des courants de Foucault et les distorsions géométriques dues à la séquence EPI étaient corrigés à l'aide du logiciel FSL (FMRIB Software

Library, <http://www.fmrib.ox.ac.uk/fsl/>). Dans un premier temps, les images issues du tenseur de diffusion ont permis d'obtenir des cartes de FA et d'ADC pour chaque voxel. Les faisceaux de fibres de substance blanche ont été reconstruits en utilisant un algorithme probabiliste de tractographie à partir du logiciel MRtrix (Brain Research Institute, Melbourne, Australia, <http://www.brain.org.au/software/>). Les voxels à forte anisotropie ($FA > 0.7$) déterminaient la réponse impulsionnelle utilisée pour améliorer l'estimation de l'orientation des fibres par déconvolution sphérique contrainte. Tous les voxels dans le masque de substance blanche de 1mm étaient utilisés et la procédure de tractographie était stoppée si la fibre atteignait un voxel en dehors du masque de substance blanche ou si un critère d'arrêt était rencontré (forte courbure de fibre ou faible orientation de la direction).

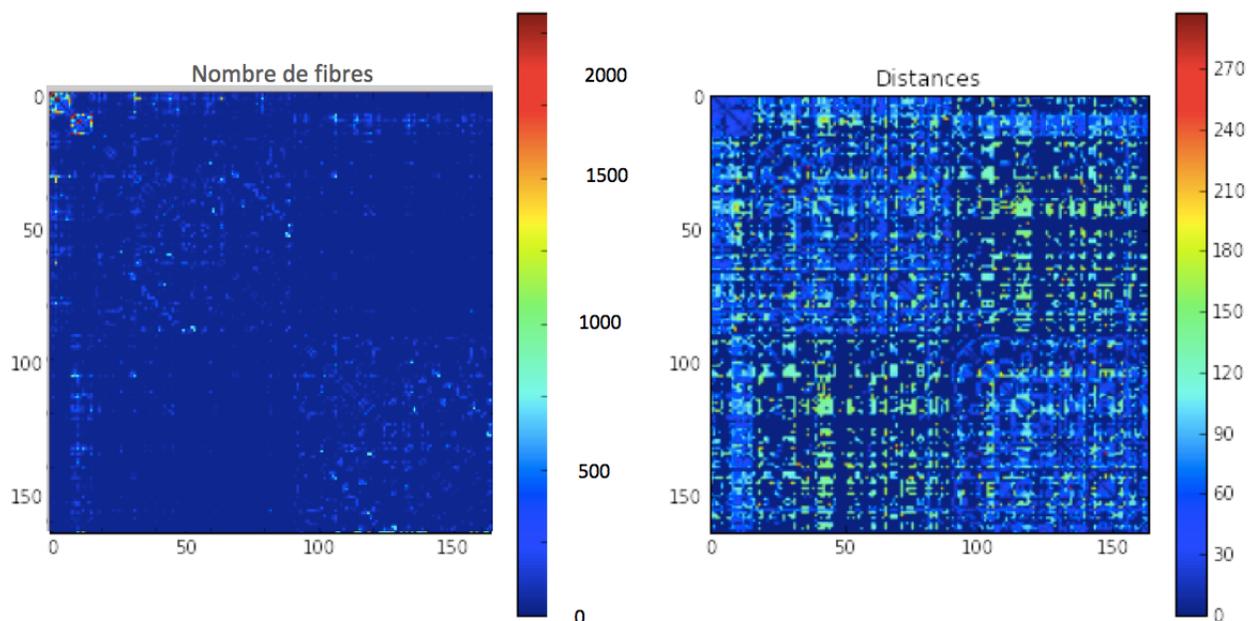
Adaptation des régions d'intérêt issues de la parcellisation T1 à l'image pondérée en diffusion

Les ROI corticales peuvent être significativement déplacées en raison de la faible épaisseur du cortex cérébral et la labellisation automatique peut être contaminée par le signal ventriculaire. De ce fait, une carte de LCR était extraite des images T1 et B0 en utilisant le logiciel SPM12 (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/spm12/>). Les deux cartes de LCR étaient ensuite alignées à l'aide d'un recalage rigide suivi d'un recalage non linéaire avec ANTS (Advanced Normalization Tools) (Avants et al., 2009). Enfin les ROI définies dans l'espace T1 étaient transformées et le label était ré-échantillonné dans l'espace de diffusion où tous les calculs étaient réalisés. Tous les recalages ont été inspectés visuellement afin de s'assurer de la bonne correspondance anatomique, en particulier dans les régions à fortes distorsions de signal ou en présence de lésions.

Connectivité structurale

La connectivité structurale était établie selon la théorie des graphes. Notre réseau structural était composé de 148 nœuds représentant chacun une région anatomique corticale et d'un jeu d'arêtes entre les nœuds. Deux régions étaient définies comme étant connectées si au moins

une fibre de substance blanche (reconstruite à partir du tenseur de diffusion) connectait ces deux régions. Afin d'exclure les faisceaux de fibre aberrants, seules les connexions fréquentes présentes chez plus de 75 % des sujets dans chaque groupe et communes aux deux groupes étaient prises en compte. Pour chaque connexion, les arêtes reliant les deux régions étaient pondérées par le nombre de fibres moyen le long du faisceau. Cette pondération était identifiée comme la « force de connectivité ». Deux matrices 148 x 148 étaient extraites de ce réseau structural : une matrice de longueur de fibres (L) et une matrice de connectivité structurale pondérée par le nombre de fibres (N). Le graphe de connectivité structurale n'était pas orienté et les matrices de connectivité sous-jacentes étaient symétriques pour tous les sujets.



Exemple de représentation des deux matrices de connectivité structurale : la matrice pondérée par le nombre de fibre (N) et la matrice de longueur de fibres (L)

IRM fonctionnelle

Afin d'extraire le connectome fonctionnel, les images issues de l'IRMf étaient traitées pour corriger les mouvements du sujet et le décalage des images en utilisant le logiciel SPM12

(<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/spm12/>). Elles étaient ensuite alignées avec l'image T1 correspondante en utilisant un recalage basé sur les limites (Greve and Fischl, 2009). Les étapes de traitements suivantes étaient réalisées à l'aide du logiciel NIAK (<https://www.nitrc.org/projects/niak/>) : correction du décalage des séries temporelles et des courants linéaires, filtrage passe-bande pour ne garder que les fréquences comprises entre 0.01 et 0.08 Hz, régression linéaire utilisant les six paramètres de correction du mouvement, le moyennage du signal ventriculaire, du signal de la substance, du signal cérébral global et de leurs dérivées temporelles (18 régressions au total) (Thomas Yeo et al., 2011). A la fin de ce processus de traitement, les volumes d'IRMf corrigés étaient projetés sur la surface corticale correspondante. La projection de la surface corticale était réalisée grâce à une interpolation trilineaire des cadres IRMf le long de la surface corticale médiale (située à équidistance de la surface corticale interne et externe) en excluant la surface corticale mésencéphalique (à l'aide du label « Medial_Wall » de Freesurfer). Un noyau de brouillage de surface Gaussien FWHM de 10mm était ensuite appliqué dans l'espace natif et les masques corticaux étaient recalés au sein de la surface corticale commune (Freesurfer's fsaverage5). Pour chaque sujet une matrice de connectivité fonctionnelle 148 x 148 était établie en calculant les corrélations des séries temporelles entre chaque paire de régions grâce à la fonction « corr » du logiciel Matlab. Des matrices d'adjacences pour des parcimonies de 5%, 10%, 15%, 20% et 30% étaient calculées à partir des matrices de connectivité fonctionnelle pour servir à la mesure des paramètres de graphes.

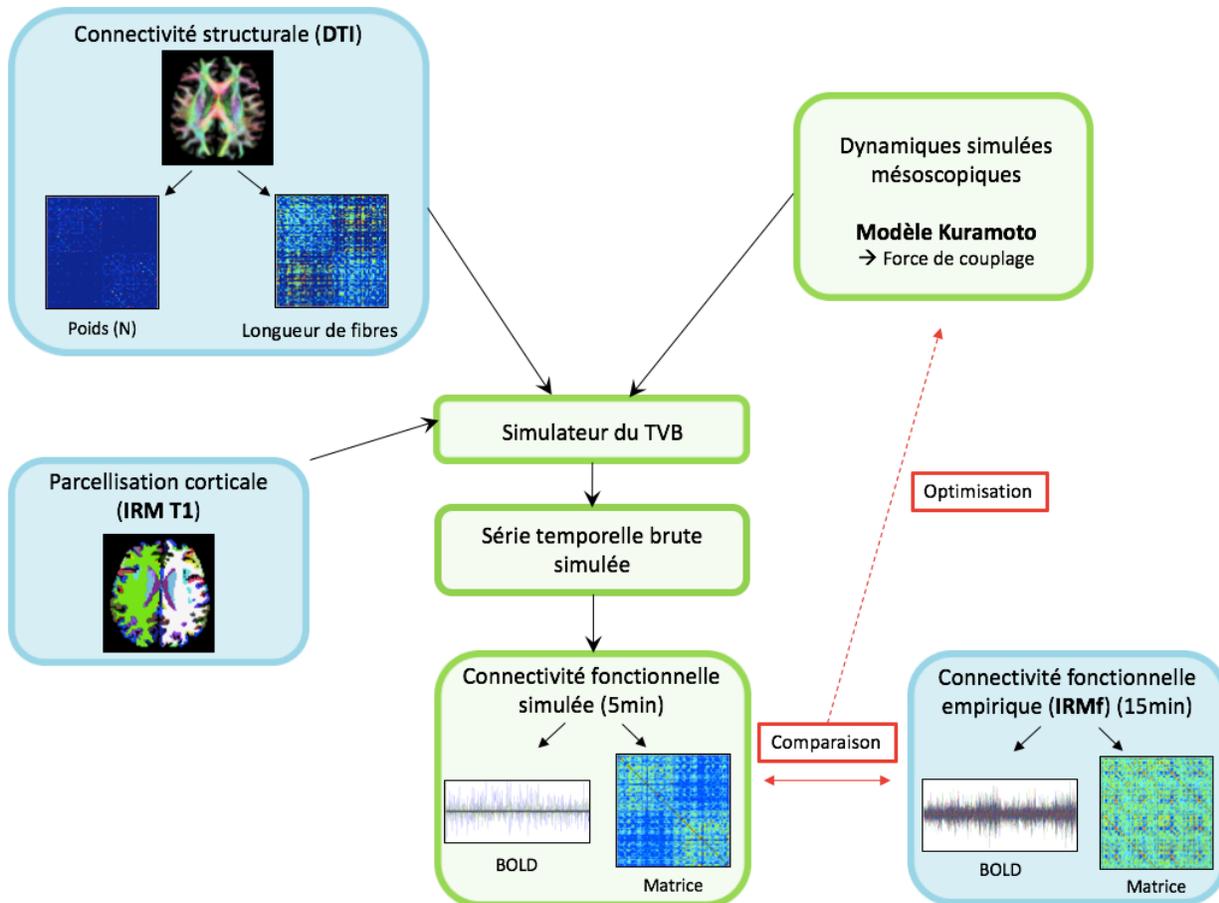
Connectivité fonctionnelle

Afin de définir la topologie des réseaux, les paramètres de graphes suivant étaient calculés à partir du logiciel Brain Connectivity : l'index de connectivité (CI), la centralité (BC), l'efficacité locale (Eloc) et l'efficacité globale (Eglob) (Guye et al., 2010). CI correspond au nombre de connexion d'un nœud, BC représente la proportion des chemins les plus courts qui passent par un nœud donné et permet d'identifier les « Hubs ». Eloc représente la densité des connexions à courte distances d'un nœud et reflète les capacités du réseau à échanger de l'information à

l'échelle du du nœud, autrement dit, le pouvoir de ségrégation fonctionnelle. Eglob est définie par l'inverse du chemin le plus court connectant deux nœuds et reflète les capacités du réseau à échanger l'information au niveau global, soit son pouvoir d'intégration fonctionnelle. En plus des paramètres de graphes « globaux » qui ne rendent pas compte des caractéristiques spatiales du réseau, nous avons choisi de mesurer les index de perturbation des Hubs (κ) ((Achard et al., 2012) afin de mieux caractériser l'organisation des nœuds du réseau. Le coefficient κ était calculé pour chacun des paramètres de graphes (κ_{CI} , κ_{BC} , κ_{Eloc} , κ_{Eglob}) en reportant la valeur différentielle entre les patients et les témoins du paramètre d'un nœud à la valeur moyenne ce même paramètre chez les témoins à l'aide d'une méthode de régression linéaire.

Modélisation à partir du cerveau virtuel humain « The Virtual Brain »

La modélisation de la connectivité fonctionnelle à l'aide du cerveau virtuel comporte les étapes suivantes (Sanz Leon et al., 2013) :



D'après Falcon et al. 2015. Les éléments en bleu représentent les données empiriques alors que les éléments en vert représentent les données modélisées grâce au TVB.

Le simulateur du TVB nécessite l'intégration de 3 éléments principaux. Deux éléments issus des données empiriques : la parcellisation du cortex cérébral à partir de l'IRM T1 et les 2 matrices de connectivités structurales (matrice de poids pondérée par le nombre de fibres et matrice de longueur de fibres) dérivées de l'IRM de diffusion (DTI). Le 3^{ème} élément est issu du TVB : le modèle de simulation des dynamiques locales. C'est au niveau de ce modèle mésoscopique que s'opère le réglage des différents paramètres comme la force de couplage. Le simulateur génère à partir de ces 3 jeux de données une série temporelle brute qui peut ensuite être convertie en signal BOLD. Une matrice de connectivité fonctionnelle simulée est calculée à partir de ce signal BOLD et comparée à la matrice de connectivité fonctionnelle empirique afin d'optimiser les valeurs du paramètre d'intérêt (la force de couplage).

Importation des données structurales empiriques issues de l'IRM 3DT1 MPRAGE et du tenseur de diffusion

Les images morphologiques issues de l'IRM 3D T1 aident à définir la connectivité structurale locale à courte distance grâce à la parcellisation corticale (148 ROI) et à la géométrie cérébrale 3D. Les 2 matrices issues de l'IRM de diffusion et de la tractographie (la matrice de longueur de fibre (L) et la matrice de poids pondérée par le nombre de fibres (N) représentent le noyau structural empirique de la connectivité régionale cortico-corticale à longue distance du sujet qui est fortement dépendante du délai temporel de transmission de l'information. Les données structurales définissent non seulement le support spatial pour construire le modèle de réseau cérébral mais aussi la hiérarchie de la connectivité anatomique représentée par les liens structurels entre les nœuds du réseau.

Choix d'un modèle biophysique local « modèle de masse neurale » pour simuler la connectivité

Le noyau de simulation du TVB joint ensemble les modèles mésoscopiques de dynamiques neurales avec les données structurales. Les modèles de masse neurale jouent un rôle principalement dans les caractéristiques temporelles de l'activité corticale à courte échelle alors que la connectivité large échelle est contrainte par l'organisation spatiale avec une information anatomique spécifique.

La plateforme du TVB propose un large choix de modèles prenant chacun en compte un ensemble de paramètres biophysiques spécifiques. Il s'agit de systèmes couplés d'équations différentielles dont les paramètres sont spécifiques à chaque individu et permettent la comparaison des caractéristiques biophysiques entre plusieurs sujets ce qui n'est pas possible avec les techniques de neuro-imagerie actuelles. Il existe 3 familles principales de modèles : certains modélisent les champs de potentiels (Stefanescu-Jirsa 2D, Stefanescu-Jirsa 3D), d'autres la fréquence de décharge (Wilson-Cowan, Brunel-Wang, Jansen-Rit) et d'autres sont de type phénoménologiques (Generic 2D, Kuramoto, Epileptor). Nous avons choisi le modèle

phénoménologique Kuramoto (Kuramoto, 1975), qui vise à simuler le comportement de systèmes d'oscillateurs couplés. Il s'agit d'un des modèles les plus simple constitué d'un seul état de variable qui a été validé à travers de nombreuses études (Cabral et al., 2011; Honey and Sporns, 2008). Ce modèle du fait de sa simplicité et de sa sensibilité à l'étude de la force de couplage est particulièrement adapté pour répondre à notre problématique.

En effet, le modèle Kuramoto permet d'explorer les 3 paramètres biophysiques locaux qui déterminent principalement l'activité cérébrale de repos : la force de couplage qui représente la force de connexion entre 2 nœuds du réseau, la vitesse de transmission de l'influx nerveux et le niveau de bruit (Deco et al., 2009).

Selon le modèle Kuramoto la phase $\theta_n(t)$ d'un nœud n au temps t suit l'équation dynamique suivante :

$$\frac{d\theta_n}{dt} = \omega_n + k \sum_{p=1}^n C_{np} \sin(\theta_p(t - \tau_{np}) - \theta_n(t)) + \varpi_n(t), n = 1, \dots, N$$

C_{np} représente la force de couplage relative d'un nœud p sur un nœud n et k représente la force de couplage globale qui échelonne toutes les forces de connexion.

τ_{np} représente le délai temporel et reflète donc la vitesse de conduction de l'influx nerveux.

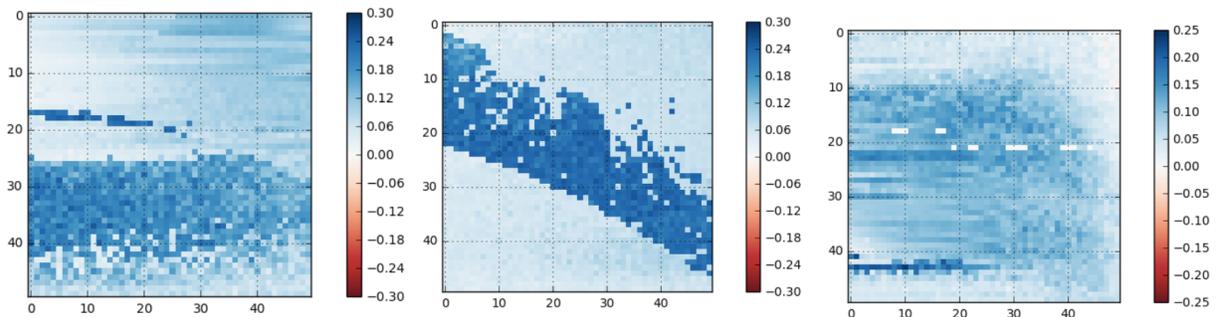
$\varpi_n(t)$ représente le niveau de bruit implémenté dans le réseau local.

$f_n = \omega_n / 2\pi$ représente la fréquence intrinsèque du nœud n selon une distribution Gaussienne.

Choix des paramètres du modèle à étudier dans la procédure d'optimisation de la corrélation entre les matrices fonctionnelles empiriques et simulées

Dans des premières simulations exploratoires, nous avons analysé pour chaque sujet (patients et témoins), à l'aide de cartes des points chauds, une large gamme de valeurs pour chacun des trois paramètres du modèle. Cela nous a permis de déterminer l'influence de chacun des paramètres sur la connectivité fonctionnelle simulée et de sélectionner (en lien avec la réalité biophysique) un intervalle de valeur restreint à tester dans les analyses futures. Ces premières analyses ont révélé que les variations du niveau de bruit et de la vitesse de conduction avaient peu d'impact sur la corrélation entre matrice de connectivité fonctionnelle empirique et

simulée. Nous avons donc concentré notre analyse sur les variations de la force de couplage (FC) pour un niveau de bruit fixé à 1^{-5} et une vitesse de conduction à 5m.s^{-1} (choix des valeurs orienté par les analyses préliminaires et la littérature) (Cabral et al., 2012; Deco and Jirsa, 2012; Deco et al., 2009; Ghosh et al., 2008). Nous avons donc testé 128 valeurs différentes de FC s'échelonnant selon une règle logarithmique de 1 à 100.



Exemples de cartes des points chauds « heat maps » évaluant la corrélation entre matrice de connectivité fonctionnelle empirique et simulée pour différentes combinaisons de valeurs de deux paramètres du modèle chez un individu.

Simulation du signal BOLD

Une simulation sur 5 minutes avec une fréquence d'échantillonnage ($TR = 3600\text{ms}$) similaire à l'IRMf de repos empirique a été réalisée pour chacune des 128 valeurs de force de couplage selon un algorithme de simulation stochastique (Heun Stochastic) (Sanz Leon et al., 2013). Nous avons choisi une durée de simulation de 5 minutes et non pas 15 minutes (qui correspond à la durée de l'acquisition d'IRMf de repos) dans un but de gain de temps computationnel puisqu'il n'existait pas de différence entre la connectivité fonctionnelle simulée sur 5 ou 15 minutes chez les premiers sujets analysés. La série temporelle brute était ensuite convertie en signal BOLD grâce au Ballon-Windkessel model (Stephan et al., 2007) selon une cascade de couplage en 3 étapes : un couplage linéaire entre l'activité synaptique et le flux sanguin, un couplage non linéaire entre le flux sanguin et l'oxygénation du sang et le volume sanguin dû aux propriétés

élastiques des veines et enfin une transformation non linéaire de la variable de flux et de volume en signal BOLD.

Optimisation de la valeur de force de couplage afin d'obtenir une correspondance maximale entre les matrices empiriques et simulées

Pour chaque sujet, 128 matrices fonctionnelles simulées étaient construites (une matrice pour chacune des 128 valeurs de force de couplage testées) en utilisant la fonction « corr » du logiciel Matlab. Chaque matrice individuelle de connectivité fonctionnelle simulée était ensuite comparée à la matrice de connectivité fonctionnelle empirique respective du sujet à l'aide d'un coefficient de corrélation de Pearson. Il était ensuite défini pour chaque sujet une valeur de force de couplage optimale qui correspondait à la valeur de force de couplage (parmi les 128 testées) pour laquelle on obtenait le meilleur coefficient de corrélation entre les matrices de connectivité fonctionnelle empiriques et simulées.

Les données simulées pour chaque individu étaient donc caractérisées par la valeur de la force de couplage optimale et la valeur maximale de la corrélation entre connectivité fonctionnelle empirique et simulée.

Analyses statistiques

Nous avons utilisé un modèle de régression par étapes afin de prédire le score EDSS à l'aide des variables suivantes : l'âge, la durée de la maladie, le niveau d'éducation, le nombre de lésions sur l'IRM T2, la charge lésionnelle T2 et les paramètres de graphes (CI, BC, Eloc, Eglob, κ_{CI} , κ_{BC} , κ_{Eloc} , κ_{Eglob}).

Nous avons réalisé un test de Wilcoxon pour comparer les différences entre patients et témoins des valeurs de force de couplage, de coefficient de corrélation et des mesures de graphes mais aussi pour comparer les différences de chaque mesure de graphe chez les patients et les témoins entre les données empiriques et simulées.

A l'aide d'une régression linéaire nous avons analysé la relation entre les données empiriques et simulées pour chaque paramètre de graphe.

Nous avons calculé la variance du signal BOLD dans les séries temporelles empiriques et simulées.

Nous avons utilisé un test de Spearman pour corréler la force de couplage aux données cliniques suivantes : la durée de la maladie, l'EDSS, le MSFC, le nombre de lésions sur l'IRM T2, la charge lésionnelle T2, ainsi que pour calculer les index de perturbation des nœuds (κ_{CI} , κ_{BC} , κ_{Eloc} , κ_{Eglob}) dans les matrices de connectivité fonctionnelle empiriques et simulées.

Les résultats étaient considérés comme statistiquement significatifs si $p < 0,01$.

Résultats

Les données cliniques et les valeurs des différents paramètres sont exprimées en valeur médiane avec leurs extrémités maximales et minimales.

Données cliniques des patients et des témoins

Les données cliniques et les résultats de l'IRM T2 des patients sont résumées dans le tableau 1.

Le ratio homme/femme était de 1/8 dans le groupe patient et de 1,5/8 dans le groupe témoin.

L'âge médian était de 31 ans dans les deux groupes (20 à 50 ans chez les patients et 21 à 51 ans chez les témoins).

La durée médiane d'évolution de la maladie était de 7 mois (4 à 31 mois) et seulement quatre patients avaient une durée d'évolution de la maladie supérieure à 12 mois.

L'EDSS médian était de 1 (0 à 3), le score MSFC médian était de -0,02 (-1,37 à 1,46) et le niveau d'étude médian était de 15 ans (9 à 17 ans). La charge lésionnelle médiane était de 3685 (408 à 11895) avec un nombre médian de 15 lésions (1 à 105) sur l'IRM pondérée en T2.

Patients	Sexe	Age	Niveau d'étude	Durée de la maladie (mois)	EDSS	Nhpt	Marche	PASAT	MSFC global	Charge lésionnelle T2	Nombre de lésions T2
1	F	28	15	4	2,5					5721	9
2	F	41	17	4	1	-0,393	1,132	0,166	-0,45	11895	105
3	F	32	9	4	1	0,181	-1,142	-1,912	-0,2	1938	16
4	F	47	12	4	0	2,101	-1,068	1,206	1,46	927	1
5	F	25	12	4	0	0,169	-0,694	1,206	0,69	447	1
6	M	21	14	5	0					4941	45
7	F	45	17	5	0	1,553	0,709	-1,497	-0,22	3366	51
8	F	24	12	6	3	-1,176	-1,400	0,582	0,27	417	1
9	F	20	14	7	1	0,539	-1,084	0,374	0,67	4110	43
10	F	27	9	7	1	-1,173	0,883	0,062	-0,66	9252	43
11	F	26	17	9		-0,946	-0,055	-0,042	-0,31	4005	4
12	F	50	9	11	1,5	0,474	-0,262	-0,249	0,16	408	10
13	M	29	17	12	1	-0,158	-1,582	0,894	0,77	4872	7
14	F	34	17	12	1	-1,724	1,406	0,27	-0,95	648	7
15	F	35	17	19	0	0,706	-0,985	0,686	0,79	1416	14
16	F	36	15	25	1	-0,378	-1,192	-4,927	-1,37	5631	32
17	F	29	12	26	1,5					2805	19
18	F	32	16	31	2					7449	66

Tableau 1 : Données cliniques et IRM T2 des patients à l'inclusion : F : sexe féminin ; M : sexe masculin ; EDSS : Expanded Disability Status Scale ; Nhpt : Nine Hole Peg Test ; PASAT : Paced Auditory Serial Addition Test ; MSFC : Multiple Sclerosis Functional Composite

Corrélation entre les matrices de connectivité fonctionnelle empiriques et simulées (Figure 1 et 2)

A l'échelle individuelle, le coefficient de corrélation médian était de 0,23 (0,17 à 0,35) chez les patients et de 0,24 (0,15 à 0,31) chez les témoins.

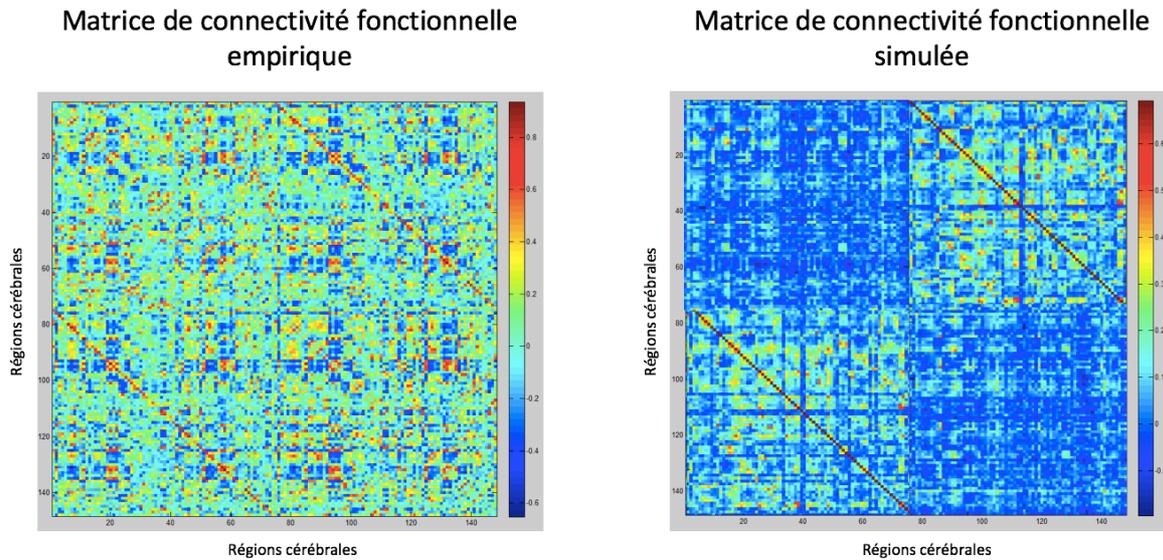


Figure 1 : Exemple d'une matrice fonctionnelle empirique d'un sujet et de la matrice fonctionnelle simulée correspondante

La procédure d'optimisation a permis d'obtenir une corrélation significative ($p < 0,01$) pour chaque sujet et il n'existait pas de différence des coefficients de corrélation de Pearson entre les patients et les témoins. ($Rho_{patients} = 0,188 + 0,038$, $Rho_{témoins} = 0,176 + 0,034$; $p = 0,342$)

La variance du signal BOLD n'était pas différente entre les patients et les témoins ($p < 0,01$) pour les données empiriques.

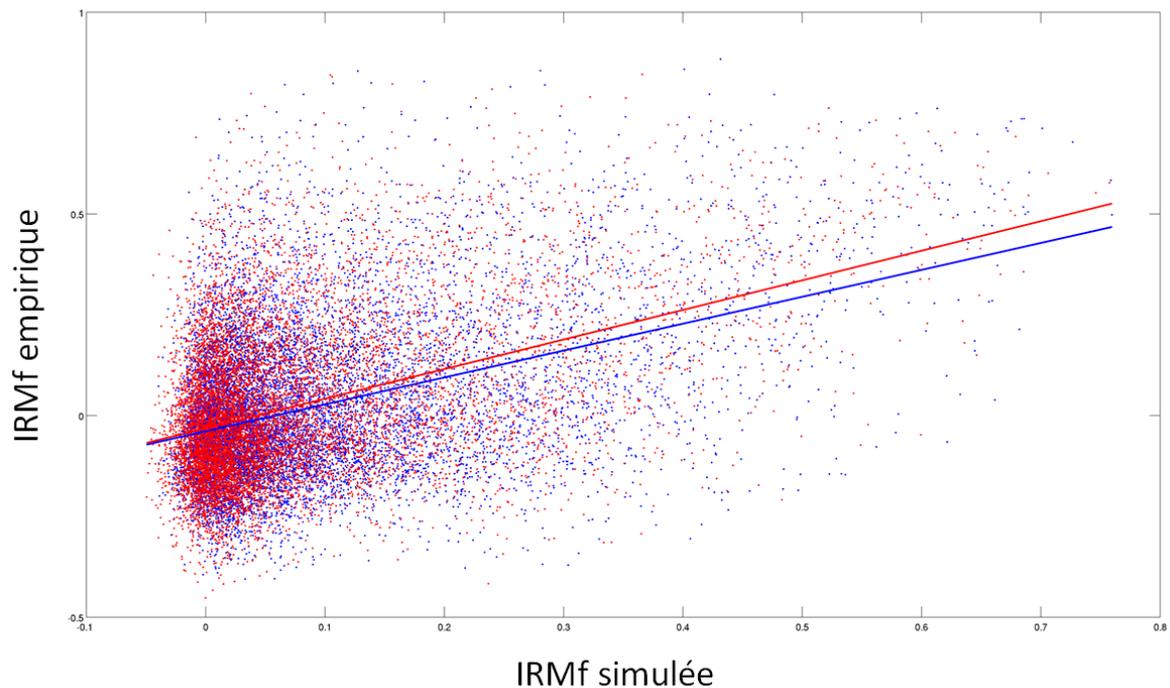


Figure 2 : Diagramme de dispersion en nuage de points des corrélations entre la connectivité fonctionnelle empirique et simulée pour chaque point de la matrice. La matrice de connectivité fonctionnelle simulée est représentée sur l'axe des abscisses et la connectivité fonctionnelle empirique sur l'axe des ordonnées. Les points rouges représentent la corrélation pour chaque point de la matrice entre les données empiriques et simulées chez les patients et les points bleus représentent la corrélation pour chaque point de la matrice des témoins. La relation linéaire est représentée par les lignes rouge et bleu et ne montre pas de différence significative entre les deux groupes. R témoins=0,4158 ; R patients=0,4256 ($p < 0,01$).

Optimisation de la force de couplage (Figure 3)

La force de couplage optimale, était définie comme la valeur pour laquelle été obtenu le meilleur coefficient de corrélation entre matrice fonctionnelle empirique et simulé. Elle était déterminée individuellement pour chacun des 18 patients et des 18 témoins. La valeur médiane de force de couplage (FC) optimale était de 20,3 (10,6 à 35) chez les patients et de 24,8 (21 à 30,5) chez les témoins. La force de couplage nécessaire à la meilleure simulation

par le TVB était significativement plus faible chez les patients en comparaison aux témoins ($FC_{\text{patients}}=20,97 + 6,81$; $FC_{\text{témoins}}=25,68 + 7,66$; $p=0,0335$).

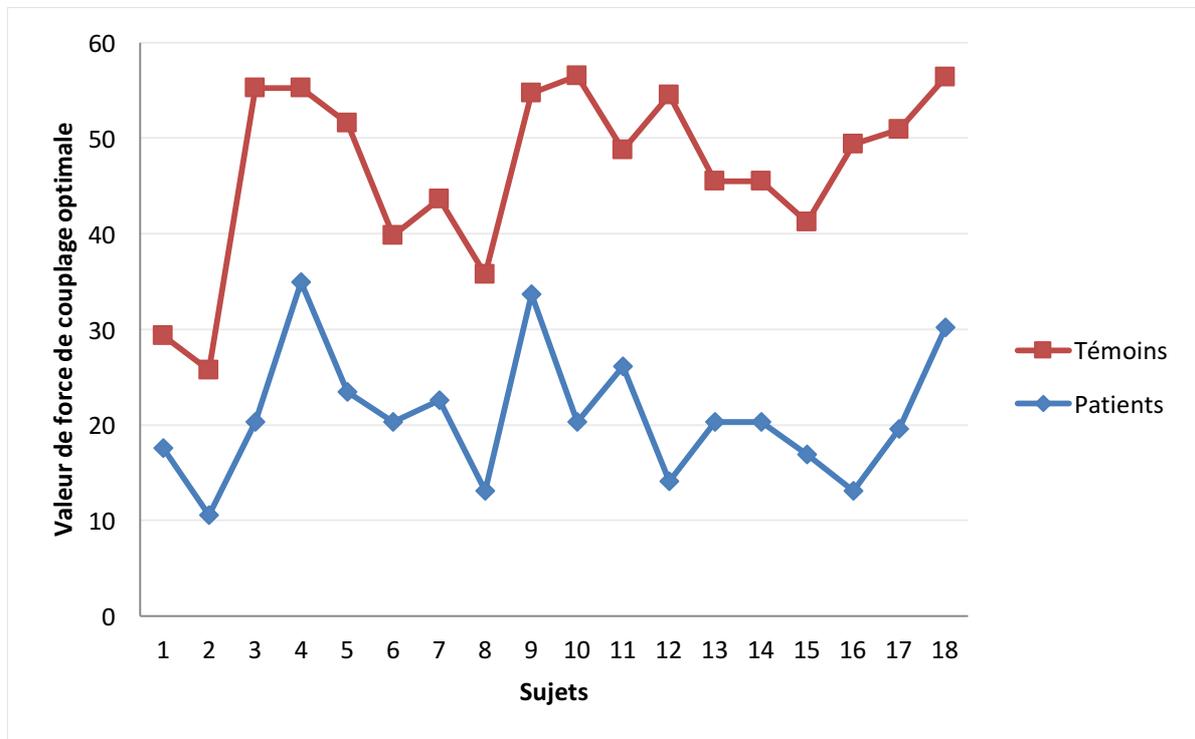


Figure 3 : Représentation des valeurs optimales de force de couplage pour chaque patient et témoin (les sujets sont classés par ordre croissant en fonction de leur coefficient de corrélation respectif)

Réorganisation de la connectivité fonctionnelle chez les patients SEP

Les paramètres issus des graphes ont été mesurés pour des matrices d'adjacence avec des parcimonies de 5%, 10%, 15%, 20% et 30%. Des résultats identiques ont été obtenus pour les différentes parcimonies et par souci de clarté seuls les résultats obtenus avec la parcimonie à 15% sont présentés.

Il n'existait pas de différence significative entre les patients et les témoins pour les valeurs moyennes des paramètres de graphes classiques : $CI_{\text{patients}}=23,85 + 0,02$; $CI_{\text{témoins}}=23,86 + 0,02$ ($p=0,30$), $BC_{\text{patients}}=199,2$; $BC_{\text{témoins}}=200,4$ ($p=0,42$), $Eloc_{\text{patients}}=0,71 + 0,05$; $Eloc_{\text{témoins}}=0,70 + 0,04$ ($p=0,25$), $Eglob_{\text{patients}}=0,44 + 0,04$; $Eglob_{\text{témoins}}=0,43 + 0,05$ ($p=0,62$).

En revanche les index de perturbations des hubs étaient fortement altérés chez les patients pour tous ces paramètres : CI ($\kappa_{CI}=-0,68$; $p<0,0001$) ; BC ($\kappa_{BC}=-0,76$; $p<0,001$) ; Eloc ($\kappa_{Eloc}=-0,71$; $p<0,0001$) ; et Eglob ($\kappa_{Eglob}=-0,33$; $p<0,0001$).

A l'échelle individuelle les hubs étaient statistiquement affectés chez les patients en comparaison aux témoins chez 8 des 18 patients pour κ_{CI} , 11 sur 18 patients pour κ_{Eglob} et 14 sur 18 pour κ_{Eloc} .

Capacité du TVB à simuler la réorganisation fonctionnelle des patients SEP

La différence des valeurs moyennes (m) de CI entre les données empiriques (IRMf) et simulées (TVB) n'était pas différente chez les patients ni les témoins (CI TVB-IRMf_{témoins}=0,01 ; $p=0,9$; CI TVB-IRMf_{patients}=-0,007 ; $p=0,9$). Il n'existait pas de relation significative entre la CI empirique et simulée (CI $R^2_{\text{témoins}}=0,003$; $p=0,2$; CI $R^2_{\text{patients}}=0,004$; $p=0,2$). La différence des mCI entre patients et témoins n'était pas différente dans les données IRMf ni les données TVB (IRMf CI_{témoins - patients}=-0,006 ; $p=0,9$). TVB CI_{témoins - patients}= $4,7^{-16}$; $p=1$).

La différence des mBC entre les données empiriques et simulées était significativement différente dans les deux groupes (BC TVB-IRMf_{témoins}=17,3 ; $p<0,0001$; BC TVB-IRMf_{patients}=18,6 ; $p<0,001$) et la régression linéaire montrait une relation significative entre la BC empirique et simulée pour les deux groupes (BC $R^2_{\text{témoins}}=0,06$; $p=0,002$; BC $R^2_{\text{patients}}=0,06$; $p=0,0012$). Les mBC entre patients et témoins n'étaient pas différentes en IRMf mais avaient tendance à être plus basses chez les patients en comparaison aux témoins avec le TVB (IRMf BC_{témoins - patients}=1,16 ; $p=0,83$; TVB BC_{témoins - patients}=2,44 ; $p=0,037$).

La différence des mEloc entre les données empiriques et simulées était significativement différente dans les deux groupes (Eloc TVB-IRMf_{témoins}=0,034 ; $p=0,002$; Eloc TVB-IRMf_{patients}=0,037 ; $p<0,001$) et la régression linéaire montrait une relation significative entre Eloc empirique et simulée (Eloc $R^2_{\text{témoins}}=0,037$; $p=0,01$; Eloc $R^2_{\text{patients}}=0,05$; $p=0,004$). A nouveau les mEloc entre patients et témoins n'étaient pas différentes en IRMf (IRMf Eloc_{témoins - patients}=-0,0005 ; $p=0,6$) mais le TVB générant une augmentation significative de Eloc chez les patients en comparaison aux témoins (TVB Eloc_{témoins - patients}=-0,0042 ; $p=0,027$).

La différence des mEglob entre les données empiriques et simulées était significativement différente dans les deux groupes (Eglob TVB-fMRI_{témoins}=-0,0172 ; $p=0,002$; Eglob TVB-

fMRI_{patients} = -0,0125 ; p=0,003) mais la régression linéaire ne montrait qu'une faible relation entre la mEglob empirique et simulée pour les deux groupes (Eglob $R^2_{\text{témoins}}=0,003$; p=0,3 ; Eglob $R^2_{\text{patients}}=0,28$; p=0,016). La différence des mEglob entre patients et témoins n'était pas différente dans les données IRMf ni les données TVB.

Alors que les index de perturbation des nœuds (κ) étaient significativement négatifs chez les patients pour tous les paramètres de graphes (CI, BC, Eloc et Eglob) dans les matrices empiriques (cf chapitre précédent), la simulation via le TVB n'a pas permis de reproduire l'altération de κ_{CI} , κ_{Eloc} , κ_{Eglob} . L'analyse des données simulées montrait cependant un κ_{BC} négatif de manière significative (TVB $\kappa_{BC} = -0,18$; p=0,027), mais un peu moins négatif que le κ_{BC} empirique.

Corrélation entre les données cliniques, structurales et les paramètres de simulation

La force de couplage chez les patients SEP était négativement corrélée à la charge lésionnelle T2 (Rho = -0,5624, p=0,0188).

L'analyse grâce à un modèle de régression par étape a montré que l'EDSS était significativement associé ($R^2=0,823$; p=0,05) à κ_{CI} ($\beta=-11,14$; p=0,0026), κ_{Eglob} ($\beta=12,63$; p=0,0038), κ_{Eloc} ($\beta=-5,78$; p=0,0282), et au nombre de lésions T2 ($\beta=0,036$; p=0,0248).

Discussion

Les progrès dans la modélisation de la connectivité cérébrale à large échelle ont été d'une aide majeure pour la compréhension des dynamiques spatio-temporelles de l'activité cérébrale. Ils permettent de générer des données simulées correspondant aux différentes modalités de neuro-imagerie utilisées en clinique comme l'IRM fonctionnelle, la MEG ou l'EEG.

Le TVB est un modèle de simulation de l'activité fonctionnelle cérébrale globale personnalisée à l'échelle individuelle, qui peut avoir de larges applications cliniques puisque son fonctionnement ne nécessite qu'un input minimal constitué de l'IRM T1, de l'imagerie de diffusion et de données fonctionnelles empiriques (IRMf, EEG, MEG).

Nous avons étudié pour la première fois l'outil « The Virtual Brain » dans une pathologie entraînant des atteintes structurales et fonctionnelles diffuses et hétérogènes telle qu'est la SEP.

Différences de connectivité fonctionnelle chez les patients en comparaison aux témoins

Le TVB a la capacité de prédire la connectivité fonctionnelle aussi bien chez les patients que chez les témoins mais la force de couplage nécessaire pour atteindre la meilleure correspondance entre IRMf et TVB était différente entre les deux groupes. La baisse de force de couplage chez les patients était corrélée à la charge lésionnelle T2 ce qui implique que l'atteinte structurale de la SEP semble être responsable de cette différence de paramétrage. Le TVB semble donc capable d'intégrer les différences de connectivité structurale entre les patients et les témoins et la baisse de force de couplage pourrait être un moyen utilisé par le modèle de compenser cette différence.

Il y a plusieurs façons d'interpréter cette baisse de force de couplage chez les patients.

La première est de considérer que la baisse de force de couplage reflète simplement la hausse de connectivité fonctionnelle observée au début de la maladie, comme si le TVB

aurait besoin d'une force de couplage plus faible pour simuler la connectivité fonctionnelle chez les patients SEP en raison de leur fort pouvoir de connectivité intrinsèque.

La deuxième manière d'interpréter la baisse de force de couplage, plus complexe, est de considérer qu'elle représente un mécanisme adaptatif afin de maintenir des capacités cognitives cérébrales optimales malgré la déconnexion structurale.

En effet, le cerveau est supposé efficient quand son point de travail est proche de l'instabilité. Cette limite entre état d'équilibre et état d'instabilité est appelée point critique et est contrainte par le connectome structural. Au plus le point de travail est proche du point critique au plus les réseaux de repos sont efficaces ce qui se traduit par un niveau de fluctuations temporelles optimal (Deco et al., 2013). La position du point de travail par rapport au point critique dépend de la structure sous-jacente et de la force de couplage du réseau (Deco et al., 2013, 2017). La baisse de force de couplage observée chez les patients SEP pourrait donc correspondre à plusieurs cas de figures (figure 3).

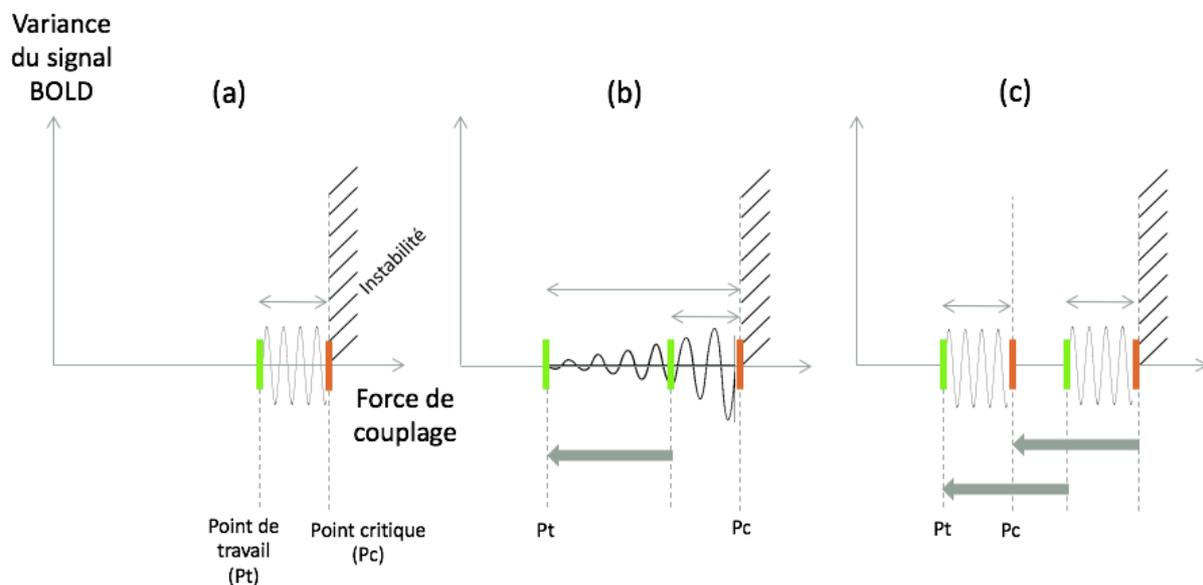


Figure 3 : Evolution de la relation entre le Point de travail (Pt) et le point critique (Pc) en fonction de la valeur de la force de couplage et conséquences sur la variance du signal BOLD.

La position relative du point de travail par rapport au point critique est donc conditionnée en partie par la valeur de la force de couplage (Deco et al., 2013). Quand le point de travail est proche du point critique (a) les fluctuations des réseaux de repos (mesurées par la variance du signal BOLD) sont optimales et assurent au cerveau des capacités de fonctionnement maximales. Une baisse de force de couplage peut se traduire par deux situations différentes. Soit le point de travail est éloigné du point critique (b) ce qui entraîne une altération des fluctuations des réseaux de repos et donc une diminution de la variance du signal BOLD. L'efficacité du réseau est alors altérée. Soit le point de travail est déplacé par la baisse de force de couplage mais la position du point critique est également modifiée avec la même distance. L'activité du réseau est alors maintenue optimale, à la frontière de l'instabilité.

Un moyen de savoir dans quel cas de figure se trouvent les patients SEP serait d'évaluer le niveau de fluctuations des réseaux de repos en mesurant la variance du signal BOLD dans les matrices de connectivité fonctionnelle empiriques et simulées (Deco et al., 2009). Dans notre étude la variance du signal BOLD entre les patients et les témoins n'était pas significativement différente dans les données IRMf et TVB. Nous pourrions donc en déduire que le fonctionnement du cerveau est maintenu efficient et que les patients SEP répondent à la situation (c). Comme nous l'avons déjà vu en introduction, les fluctuations des réseaux de repos sont connues pour avoir un fort impact sur les performances cognitives des sujets sains et en pathologie (Cabral et al., 2017; Deco et al., 2015; Fox and Raichle, 2007; Garrett et al., 2010; Park and Friston, 2013; Zalesky et al., 2014). La baisse de force de couplage requise par le TVB pour simuler la connectivité fonctionnelle chez les patients SEP pourrait donc refléter un mécanisme adaptatif pour compenser la déconnexion structurale et maintenir un fonctionnement cognitif optimal.

Ces résultats vont dans le sens de l'hypothèse déjà soulevée par de nombreux auteurs (Bonnet et al., 2010; Eijlers et al., 2017) que la réorganisation fonctionnelle observée aux stades précoces de la SEP serait un processus bénéfique pour limiter le handicap cognitif secondaire à l'atteinte de la substance blanche. Cette réorganisation précoce de la connectivité fonctionnelle avec une hyper connectivité initiale (Faivre et al., 2015) n'est pas retrouvée chez des patients à des stades plus avancés dans la maladie qui présentent au contraire une baisse de connectivité fonctionnelle évoluant en parallèle de la perte structurale (Leavitt et al., 2014; Schoonheim et al., 2015; Wojtowicz et al., 2014). Il semble donc que la modification paradoxale précoce du lien structure – fonction dans la SEP soit un

mécanisme limité dans le temps qui serait dépassé quand l'atteinte structurale devient trop importante.

Cette réorganisation fonctionnelle paradoxale complexe n'est pas l'apanage de la SEP. En effet les études sur la schizophrénie retrouvent des résultats similaires et également discordant entre les études. Il existe dans la schizophrénie une déconnexion structurale diffuse qui peut être présente dès les premiers stades de la maladie (Collin et al., 2017; Zalesky et al., 2011) et semble à l'origine des symptômes psychiatriques. Il a été décrit par certain (Wang et al., 2017) une hyper connectivité fonctionnelle paradoxalement associée à la perte structurale qui serait associée à une sévérité clinique moindre (Clark et al., 2017) comme dans le SEP. Cependant de nombreux auteurs ont démontré l'existence d'une réorganisation plus complexe des réseaux de connectivité fonctionnelle (Dong et al., 2017; Nelson et al., 2017) avec à la fois des baisses de connectivité, mais aussi des hausses de variation d'activité entre les régions frontales et temporales (Bassett et al., 2012; Lynall et al., 2010) qui soulignent le besoin de méthodes objectives pour mesurer la connectivité fonctionnelle dans ces pathologies très hétérogènes.

Mesures de graphes issues des matrices d'IRMf

Malgré l'absence de différence entre les patients et les témoins pour les mesures de graphes globales (CI, BC, Eloc and Eglob), tous les index de perturbation des nœuds étaient négatifs (κ_{CI} , κ_{BC} , κ_{Eloc} , κ_{Eglob}). Dans les pathologies cérébrales complexes (comme la SEP ou la schizophrénie), les mesures de graphes globales se révèlent insuffisantes pour décrire les modifications de la connectivité fonctionnelle, faites de la combinaison de hausses et de baisses de connectivité entre différentes régions cérébrales. L'index de perturbation des nœuds (κ) a été décrit pour la première fois par Achard (Achard et al., 2012) chez des patients dans le coma dans le but de mieux refléter la réorganisation fonctionnelle à l'échelle nodale. Il a depuis été utilisé dans de nombreuses pathologies comme la neuromyéélite optique (Hemmert et al., 2013), la schizophrénie (Schmidt et al., 2016), l'épilepsie (Ridley et al., 2015) et la maladie d'Alzheimer (Crossley et al., 2014). Dans notre étude κ était significativement négatif démontrant la réalité de la réorganisation

fonctionnelle précoce dans la SEP avec à la fois une baisse de connectivité des Hubs et une hausse de connectivité des régions corticales non Hubs. Cette réorganisation topologique pourrait expliquer, comme dans la schizophrénie, l'inconstance des résultats retrouvés dans la littérature avec des hausses ou baisses de connectivité entre régions cérébrales selon les réseaux de connectivité fonctionnelle considérés (Rocca et al., 2017). Il semble donc que les propriétés globales des réseaux soient maintenues au prix d'une réorganisation régionale complexe visant à maintenir un fonctionnement cognitif opérant, ce qui supporte encore une fois notre hypothèse de processus adaptatif bénéfique.

Mesures de graphes issues des matrices simulées par le TVB

Le TVB était capable de simuler la CI chez les patients et les témoins mais pour les deux groupes il sous estimait les paramètres BC et Eglob alors qu'il surestimait la valeur de Eloc en comparaison aux mesures issues de l'IRMf. Une relation significative entre les mesures obtenues par l'IRMf et celles du TVB était retrouvée pour BC et Eloc. Malgré l'absence de différences entre les patients et les témoins pour BC et Eloc dans les matrices empiriques, le TVB générant une augmentation significative d'Eloc et une tendance à la baisse de BC chez les patients en comparaison aux témoins. Concernant les index de perturbation des nœuds, bien qu'il soit tous négatifs dans les matrices IRMf le TVB n'était capable de reproduire que la perturbation de BC. Ce κ_{BC} significativement négatif pour les matrices simulées des patients pourrait refléter la capacité du TVB à reproduire une part de la réorganisation des réseaux de connectivité fonctionnelle des patients SEP mais pourrait aussi être la conséquence directe de la sous-estimation de BC par le TVB en comparaison à l'IRMf chez les patients.

Malgré les limites inhérentes à chacune des techniques utilisées dans cette étude, la limite principale reste la faible corrélation entre les matrices fonctionnelles et simulées. Cette faible corrélation est expliquée par la baisse des capacités de simulation du TVB en parallèle de l'augmentation de la complexité des matrices de connectivité. Les résultats de cette étude restent concordant avec ceux des études antérieures qui retrouvaient de meilleures

corrélations mais utilisaient des matrices moyennées entre sujets comportant un nombre de régions bien inférieur (Alstott et al., 2009; Cabral et al., 2012; Deco and Jirsa, 2012; Deco et al., 2013; Goñi et al., 2014; Jirsa et al., 2017; Proix et al., 2017; Spiegler and Jirsa, 2013). Nous avons dû retirer les régions sous corticales de la modélisation malgré leur importance physiologique (Tewarie et al., 2014) dans la cognition des patients SEP car leur très fort degré de connexion perturbait le modèle en évinçant des résultats toutes les autres connexions corticales.

Conclusion

Le « virtual brain » semble donc capable d'intégrer les altérations structurales diffuses des patients atteints de sclérose en plaques et pourrait aider à mieux comprendre les mécanismes biophysiques qui sous-tendent l'altération du lien entre la structure et la fonction aux stades précoces de la maladie. Les résultats de la simulation du TVB semblent soutenir l'hypothèse considérant que la hausse de connectivité fonctionnelle observée au début de la maladie serait un comportement adaptatif bénéfique limité dans le temps afin de préserver le fonctionnement cérébral en dépit de l'atteinte structurale étendue et de retarder au maximum le handicap cognitif. Cependant, le TVB semble avoir une capacité limitée pour reproduire la topologie précise et la réorganisation complexe des réseaux de connectivité fonctionnelle des patients SEP aux stades précoces de la maladie. Des analyses complémentaires à ce travail préliminaire sont nécessaires, incluant un meilleur processus d'optimisation, l'utilisation de modèles mésoscopiques plus complexes intégrant plus de paramètres biophysiques, et enfin l'inclusion des structures sous corticales comme le thalamus qui ont une place centrale reconnue dans les processus cognitifs et sont le siège de modulations de connectivité fonctionnelle au stades précoces de la SEP (Schoonheim et al., 2015; Tona et al., 2014).

Références bibliographiques

- Achard, S., Salvador, R., Whitcher, B., Suckling, J., and Bullmore, E. (2006). A Resilient, Low-Frequency, Small-World Human Brain Functional Network with Highly Connected Association Cortical Hubs. *J. Neurosci.* *26*, 63–72.
- Achard, S., Delon-Martin, C., Vértes, P.E., Renard, F., Schenck, M., Schneider, F., Heinrich, C., Kremer, S., and Bullmore, E.T. (2012). Hubs of brain functional networks are radically reorganized in comatose patients. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* *109*, 20608–20613.
- Alstott, J., Breakspear, M., Hagmann, P., Cammoun, L., and Sporns, O. (2009). Modeling the Impact of Lesions in the Human Brain. *PLoS Comput Biol* *5*, e1000408.
- Andrews-Hanna, J.R., Snyder, A.Z., Vincent, J.L., Lustig, C., Head, D., Raichle, M.E., and Buckner, R.L. (2007). Disruption of Large-Scale Brain Systems in Advanced Aging. *Neuron* *56*, 924–935.
- Audoin, B., Van Au Duong, M., Ranjeva, J.-P., Ibarrola, D., Malikova, I., Confort-Gouny, S., Soulier, E., Viout, P., Ali-Chérif, A., Pelletier, J., et al. (2005). Magnetic resonance study of the influence of tissue damage and cortical reorganization on PASAT performance at the earliest stage of multiple sclerosis: fMRI and Magnetization Transfer in Early MS. *Hum. Brain Mapp.* *24*, 216–228.
- Audoin, B., Davies, G.R., Finisku, L., Chard, D.T., Thompson, A.J., and Miller, P.D.H. (2006). Localization of grey matter atrophy in early RRMS. *J. Neurol.* *253*, 1495–1501.
- Audoin, B., Guye, M., Reuter, F., Au Duong, M.-V., Confort-Gouny, S., Malikova, I., Soulier, E., Viout, P., Chérif, A.A., Cozzone, P.J., et al. (2007). Structure of WM bundles constituting the working memory system in early multiple sclerosis: A quantitative DTI tractography study. *NeuroImage* *36*, 1324–1330.
- Au Duong, M.V., Boulanouar, K., Audoin, B., Treseras, S., Ibarrola, D., Malikova, I., Confort-Gouny, S., Celsis, P., Pelletier, J., Cozzone, P.J., et al. (2005). Modulation of effective connectivity inside the working memory network in patients at the earliest stage of multiple sclerosis. *NeuroImage* *24*, 533–538.
- Avants, B.B., Tustison, N.J., Song, G., and Gee, J.C. (2009). Ants: Open-source tools for normalization and neuroanatomy. *Heanetle* *10*, 1–11.
- Banerjee, A., Pillai, A.S., and Horwitz, B. (2012). Using large-scale neural models to interpret connectivity measures of cortico-cortical dynamics at millisecond temporal resolution. *Front. Syst. Neurosci.* *5*.
- Bassett, D.S., Nelson, B.G., Mueller, B.A., Camchong, J., and Lim, K.O. (2012). Altered resting state complexity in schizophrenia. *NeuroImage* *59*, 2196–2207.
- Beck, R.W., Cleary, P.A., Anderson, M.M., Keltner, J.L., Shults, W.T., Kaufman, D.I., Buckley, E.G., Corbett, J.J., Kupersmith, M.J., Miller, N.R., et al. (1992). A Randomized, Controlled Trial of Corticosteroids in the Treatment of Acute Optic Neuritis. *N. Engl. J. Med.* *326*, 581–588.

- Beckmann, C.F., DeLuca, M., Devlin, J.T., and Smith, S.M. (2005). Investigations into resting-state connectivity using independent component analysis. *Philos. Trans. R. Soc. B Biol. Sci.* *360*, 1001–1013.
- Belbasis, L., Bellou, V., Evangelou, E., Ioannidis, J.P.A., and Tzoulaki, I. (2015). Environmental risk factors and multiple sclerosis: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *Lancet Neurol.* *14*, 263–273.
- Besson, P., Lopes, R., Leclerc, X., Derambure, P., and Tyvaert, L. (2014a). Intra-subject reliability of the high-resolution whole-brain structural connectome. *NeuroImage* *102, Part 2*, 283–293.
- Besson, P., Dinkelacker, V., Valabregue, R., Thivard, L., Leclerc, X., Baulac, M., Sammler, D., Colliot, O., Lehericy, S., Samson, S., et al. (2014b). Structural connectivity differences in left and right temporal lobe epilepsy. *NeuroImage* *100*, 135–144.
- Biswal, B., Yetkin, F.Z., Haughton, V.M., and Hyde, J.S. (1995). Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI. *Magn. Reson. Med.* *34*, 537–541.
- Bojak, I., and Liley, D.T.J. (2005). Modeling the effects of anesthesia on the electroencephalogram. *Phys. Rev. E* *71*, 041902.
- Bonavita, S., Gallo, A., Sacco, R., Corte, M.D., Bisecco, A., Docimo, R., Lavorgna, L., Corbo, D., Costanzo, A.D., Tortora, F., et al. (2011). Distributed changes in default-mode resting-state connectivity in multiple sclerosis. *Mult. Scler. J.* *17*, 411–422.
- Bonnet, M.C., Allard, M., Dilharreguy, B., Deloire, M., Petry, K.G., and Brochet, B. (2010). Cognitive compensation failure in multiple sclerosis. *Neurology* *75*, 1241–1248.
- Breakspear, M., Terry, J.R., and Friston, K.J. (2003). Modulation of excitatory synaptic coupling facilitates synchronization and complex dynamics in a biophysical model of neuronal dynamics. *Netw. Comput. Neural Syst.* *14*, 703–732.
- Breakspear, M., Roberts, J.A., Terry, J.R., Rodrigues, S., Mahant, N., and Robinson, P.A. (2006). A Unifying Explanation of Primary Generalized Seizures Through Nonlinear Brain Modeling and Bifurcation Analysis. *Cereb. Cortex* *16*, 1296–1313.
- Brex, P.A., Ciccarelli, O., O’Riordan, J.I., Sailer, M., Thompson, A.J., and Miller, D.H. (2002). A Longitudinal Study of Abnormalities on MRI and Disability from Multiple Sclerosis. *N. Engl. J. Med.* *346*, 158–164.
- Brownlee, W.J., and Miller, D.H. (2014). Clinically isolated syndromes and the relationship to multiple sclerosis. *J. Clin. Neurosci. Off. J. Neurosurg. Soc. Australas.* *21*, 2065–2071.
- Brownlee, W.J., Hardy, T.A., Fazekas, F., and Miller, D.H. (2017). Diagnosis of multiple sclerosis: progress and challenges. *The Lancet* *389*, 1336–1346.
- Büchel, C., and Friston, K.J. (1997). Modulation of connectivity in visual pathways by attention: cortical interactions evaluated with structural equation modelling and fMRI. *Cereb. Cortex* *7*, 768–778.

- Bullmore, E., and Sporns, O. (2009). Complex brain networks: graph theoretical analysis of structural and functional systems. *Nat. Rev. Neurosci.* *10*, 186–198.
- Cabral, J., Hugues, E., Sporns, O., and Deco, G. (2011). Role of local network oscillations in resting-state functional connectivity. *NeuroImage* *57*, 130–139.
- Cabral, J., Hugues, E., Kringelbach, M.L., and Deco, G. (2012). Modeling the outcome of structural disconnection on resting-state functional connectivity. *NeuroImage* *62*, 1342–1353.
- Cabral, J., Kringelbach, M.L., and Deco, G. (2017). Functional connectivity dynamically evolves on multiple time-scales over a static structural connectome: Models and mechanisms. *NeuroImage*.
- Cader, S., Cifelli, A., Abu-Omar, Y., Palace, J., and Matthews, P.M. (2006). Reduced brain functional reserve and altered functional connectivity in patients with multiple sclerosis. *Brain* *129*, 527–537.
- Calabrese, M., Rinaldi, F., Seppi, D., Favaretto, A., Squarcina, L., Mattisi, I., Perini, P., Bertoldo, A., and Gallo, P. (2011). Cortical Diffusion-Tensor Imaging Abnormalities in Multiple Sclerosis: A 3-year Longitudinal Study. *Radiology* *261*, 891–898.
- Ceccarelli, A., Rocca, M.A., Valsasina, P., Rodegher, M., Falini, A., Comi, G., and Filippi, M. (2010). Structural and functional magnetic resonance imaging correlates of motor network dysfunction in primary progressive multiple sclerosis. *Eur. J. Neurosci.* *31*, 1273–1280.
- Charcot, J.M. (1868). *Histologie de la sclérose en plaques (leçon recueillie par Bourneville)*. *Gaz Hop Civ* *1051*, 140.
- Chauvière, L., Doublet, T., Ghestem, A., Siyoucef, S.S., Wendling, F., Huys, R., Jirsa, V., Bartolomei, F., and Bernard, C. (2012). Changes in interictal spike features precede the onset of temporal lobe epilepsy. *Ann. Neurol.* *71*, 805–814.
- Chiaravalloti, N.D., and DeLuca, J. (2008). Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* *7*, 1139–1151.
- Clark, S.V., Mittal, V.A., Bernard, J.A., Ahmadi, A., King, T.Z., and Turner, J.A. (2017). Stronger default mode network connectivity is associated with poorer clinical insight in youth at ultra high-risk for psychotic disorders. *Schizophr. Res.*
- Collin, G., Scholtens, L.H., Kahn, R.S., Hillegers, M.H.J., and van den Heuvel, M.P. (2017). Affected Anatomical Rich Club and Structural-Functional Coupling in Young Offspring of Schizophrenia and Bipolar Disorder Patients. *Biol. Psychiatry*.
- Compston, A., and Coles, A. (2008). Multiple Sclerosis. *The Lancet* *372*, 1502–1517.
- Compston, A., and Sadovnick, A.D. (1992). Epidemiology and genetics of multiple sclerosis. *Curr. Opin. Neurol.* *5*.
- Confavreux, C., and Vukusic, S. (2014). The clinical course of multiple sclerosis. *Handb Clin Neurol* *122*, 343–369.

- Crossley, N.A., Mechelli, A., Scott, J., Carletti, F., Fox, P.T., McGuire, P., and Bullmore, E.T. (2014). The hubs of the human connectome are generally implicated in the anatomy of brain disorders. *Brain* *137*, 2382–2395.
- Cruz-Gómez, Á.J., Ventura-Campos, N., Belenguer, A., Ávila, C., and Forn, C. (2014). The link between resting-state functional connectivity and cognition in MS patients. *Mult. Scler. J.* *20*, 338–348.
- Cutter, G.R., Baier, M.L., Rudick, R.A., Cookfair, D.L., Fischer, J.S., Petkau, J., Syndulko, K., Weinschenker, B.G., Antel, J.P., Confavreux, C., et al. (1999). Development of a multiple sclerosis functional composite as a clinical trial outcome measure. *Brain* *122*, 871–882.
- Damoiseaux, J.S., and Greicius, M.D. (2009). Greater than the sum of its parts: a review of studies combining structural connectivity and resting-state functional connectivity. *Brain Struct. Funct.* *213*, 525–533.
- Dawson, J.W. (1916). XVIII.—The histology of disseminated sclerosis. *Earth Environ. Sci. Trans. R. Soc. Edinb.* *50*, 517–740.
- Deco, G., and Jirsa, V.K. (2012). Ongoing Cortical Activity at Rest: Criticality, Multistability, and Ghost Attractors. *J. Neurosci.* *32*, 3366–3375.
- Deco, G., Jirsa, V., McIntosh, A.R., Sporns, O., and Kötter, R. (2009). Key role of coupling, delay, and noise in resting brain fluctuations. *Proc. Natl. Acad. Sci.* *106*, 10302–10307.
- Deco, G., Jirsa, V.K., and McIntosh, A.R. (2011). Emerging concepts for the dynamical organization of resting-state activity in the brain. *Nat. Rev. Neurosci.* *12*, 43–56.
- Deco, G., Senden, M., and Jirsa, V. (2012). How anatomy shapes dynamics: a semi-analytical study of the brain at rest by a simple spin model. *Front. Comput. Neurosci.* *6*.
- Deco, G., Jirsa, V.K., and McIntosh, A.R. (2013). Resting brains never rest: computational insights into potential cognitive architectures. *Trends Neurosci.* *36*, 268–274.
- Deco, G., McIntosh, A.R., Shen, K., Hutchison, R.M., Menon, R.S., Everling, S., Hagmann, P., and Jirsa, V.K. (2014). Identification of Optimal Structural Connectivity Using Functional Connectivity and Neural Modeling. *J. Neurosci.* *34*, 7910–7916.
- Deco, G., Tononi, G., Boly, M., and Kringelbach, M.L. (2015). Rethinking segregation and integration: contributions of whole-brain modelling. *Nat. Rev. Neurosci.* *16*, 430.
- Deco, G., Kringelbach, M.L., Jirsa, V.K., and Ritter, P. (2017). The dynamics of resting fluctuations in the brain: metastability and its dynamical cortical core. *Sci. Rep.* *7*.
- Degenhardt, A., Ramagopalan, S.V., Scalfari, A., and Ebers, G.C. (2009). Clinical prognostic factors in multiple sclerosis: a natural history review. *Nat Rev Neurol* *5*, 672–682.
- Dendrou, C.A., Fugger, L., and Friese, M.A. (2015). Immunopathology of multiple sclerosis. *Nat. Rev. Immunol.* *15*, 545–558.

- Dineen, R.A., Vilisaar, J., Hlinka, J., Bradshaw, C.M., Morgan, P.S., Constantinescu, C.S., and Auer, D.P. (2008). Disconnection as a mechanism for cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Brain* *132*, 239–249.
- Dobryakova, E., Rocca, M.A., Valsasina, P., Ghezzi, A., Colombo, B., Martinelli, V., Comi, G., DeLuca, J., and Filippi, M. (2016). Abnormalities of the executive control network in multiple sclerosis phenotypes: An fMRI effective connectivity study. *Hum. Brain Mapp.* *37*, 2293–2304.
- Dong, D., Wang, Y., Chang, X., Luo, C., and Yao, D. (2017). Dysfunction of Large-Scale Brain Networks in Schizophrenia: A Meta-analysis of Resting-State Functional Connectivity. *Schizophr. Bull.*
- Eijlers, A.J.C., Meijer, K.A., Wassenaar, T.M., Steenwijk, M.D., Uitdehaag, B.M.J., Barkhof, F., Wink, A.M., Geurts, J.J.G., and Schoonheim, M.M. (2017). Increased default-mode network centrality in cognitively impaired multiple sclerosis patients. *Neurology* *88*, 952–960.
- von Ellenrieder, N., Beltrachini, L., and Muravchik, C.H. (2012). Electrode and brain modeling in stereo-EEG. *Clin. Neurophysiol. Off. J. Int. Fed. Clin. Neurophysiol.* *123*, 1745–1754.
- Faivre, A., Rico, A., Zaaoui, W., Crespy, L., Reuter, F., Wybrecht, D., Soulier, E., Malikova, I., Confort-Gouny, S., Cozzone, P.J., et al. (2012). Assessing brain connectivity at rest is clinically relevant in early multiple sclerosis. *Mult. Scler. J.* *18*, 1251–1258.
- Faivre, A., Rico, A., Zaaoui, W., Reuter, F., Confort-Gouny, S., Guye, M., Pelletier, J., Ranjeva, J.-P., and Audoin, B. (2015). Brain functional plasticity at rest and during action in multiple sclerosis patients. *J. Clin. Neurosci.* *22*, 1438–1443.
- Faivre, A., Robinet, E., Guye, M., Rousseau, C., Maarouf, A., Le Troter, A., Zaaoui, W., Rico, A., Crespy, L., Soulier, E., et al. (2016). Depletion of brain functional connectivity enhancement leads to disability progression in multiple sclerosis: A longitudinal resting-state fMRI study. *Mult. Scler. Houndmills Basingstoke Engl.*
- Falcon, M.I., Riley, J.D., Jirsa, V., McIntosh, A.R., Shereen, A.D., Chen, E.E., and Solodkin, A. (2015). The Virtual Brain: Modeling Biological Correlates of Recovery after Chronic Stroke. *Front. Neurol.* *6*.
- Fazekas, F., Barkhof, F., Filippi, M., Grossman, R.I., Li, D.K.B., McDonald, W.I., McFarland, H.F., Paty, D.W., Simon, J.H., Wolinsky, J.S., et al. (1999). The contribution of magnetic resonance imaging to the diagnosis of multiple sclerosis. *Neurology* *53*, 448–448.
- Filippi, M., Cercignani, M., Inglese, M., Horsfield, M.A., and Comi, G. (2001). Diffusion tensor magnetic resonance imaging in multiple sclerosis. *Neurology* *56*, 304–311.
- Filippi M, Iannucci G, Cercignani M, Assunta Rocca M, Pratesi A, and Comi G (2000). A quantitative study of water diffusion in multiple sclerosis lesions and normal-appearing white matter using echo-planar imaging. *Arch. Neurol.* *57*, 1017–1021.
- Fischl, B., Kouwe, A. van der, Destrieux, C., Halgren, E., Ségonne, F., Salat, D.H., Busa, E., Seidman, L.J., Goldstein, J., Kennedy, D., et al. (2004). Automatically Parcellating the Human Cerebral Cortex. *Cereb. Cortex* *14*, 11–22.

- Fisniku, L.K., Brex, P.A., Altmann, D.R., Miszkiel, K.A., Benton, C.E., Lanyon, R., Thompson, A.J., and Miller, D.H. (2008). Disability and T2 MRI lesions: a 20-year follow-up of patients with relapse onset of multiple sclerosis. *Brain J. Neurol.* *131*, 808–817.
- Foster, B.L., Bojak, I., and Liley, D.T.J. (2008). Population based models of cortical drug response: insights from anaesthesia. *Cogn. Neurodyn.* *2*, 283–296.
- Fox, M.D., and Raichle, M.E. (2007). Spontaneous fluctuations in brain activity observed with functional magnetic resonance imaging. *Nat. Rev. Neurosci.* *8*, 700–711.
- Freedman, M.S., Thompson, E.J., Deisenhammer, F., Giovannoni, G., Grimsley, G., Keir, G., Ohman, S., Racke, M.K., Sharief, M., Sindic, C.J.M., et al. (2005). Recommended standard of cerebrospinal fluid analysis in the diagnosis of multiple sclerosis: a consensus statement. *Arch. Neurol.* *62*, 865–870.
- Frischer, J.M., Bramow, S., Dal-Bianco, A., Lucchinetti, C.F., Rauschka, H., Schmidbauer, M., Laursen, H., Sorensen, P.S., and Lassmann, H. (2009). The relation between inflammation and neurodegeneration in multiple sclerosis brains. *Brain* *132*, 1175–1189.
- Friston, K.J. (1994). Functional and effective connectivity in neuroimaging: a synthesis. *Hum. Brain Mapp.* *2*, 56–78.
- Gamboa, O.L., Tagliazucchi, E., von Wegner, F., Jurcoane, A., Wahl, M., Laufs, H., and Ziemann, U. (2014). Working memory performance of early MS patients correlates inversely with modularity increases in resting state functional connectivity networks. *NeuroImage* *94*, 385–395.
- Garrett, D.D., Kovacevic, N., McIntosh, A.R., and Grady, C.L. (2010). Blood Oxygen Level-Dependent Signal Variability Is More than Just Noise. *J. Neurosci.* *30*, 4914–4921.
- Ghosh, A., Rho, Y., McIntosh, A.R., Kötter, R., and Jirsa, V.K. (2008). Cortical network dynamics with time delays reveals functional connectivity in the resting brain. *Cogn. Neurodyn.* *2*, 115–120.
- Goñi, J., Heuvel, M.P. van den, Avena-Koenigsberger, A., Mendizabal, N.V. de, Betzel, R.F., Griffa, A., Hagmann, P., Corominas-Murtra, B., Thiran, J.-P., and Sporns, O. (2014). Resting-brain functional connectivity predicted by analytic measures of network communication. *Proc. Natl. Acad. Sci.* *111*, 833–838.
- Greicius, M.D., Srivastava, G., Reiss, A.L., and Menon, V. (2004). Default-mode network activity distinguishes Alzheimer’s disease from healthy aging: Evidence from functional MRI. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* *101*, 4637–4642.
- Guye, M., Bettus, G., Bartolomei, F., and Cozzone, P.J. (2010). Graph theoretical analysis of structural and functional connectivity MRI in normal and pathological brain networks. *Magn. Reson. Mater. Phys. Biol. Med.* *23*, 409–421.
- Hagmann, P., Cammoun, L., Gigandet, X., Meuli, R., Honey, C.J., Wedeen, V.J., and Sporns, O. (2008). Mapping the Structural Core of Human Cerebral Cortex. *PLoS Biol.* *6*.
- Hämäläinen, M.S. (1992). Magnetoencephalography: A tool for functional brain imaging. *Brain Topogr.* *5*, 95–102.

- Handel, A.E., Giovannoni, G., Ebers, G.C., and Ramagopalan, S.V. (2010). Environmental factors and their timing in adult-onset multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol* 6, 156–166.
- Hawellek, D.J., Hipp, J.F., Lewis, C.M., Corbetta, M., and Engel, A.K. (2011). Increased functional connectivity indicates the severity of cognitive impairment in multiple sclerosis. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 108, 19066–19071.
- Hemmert, C., Achard, S., Renard, F., Delon-Martin, C., Dietmann, J., Armspach, J.-P., De Sèze, J., and Kremer, S. (2013). Resting-state functional MRI demonstrates brain network reorganisation in neuromyelitis optica. *Mult Scler* 19, 167–167.
- Herculano-Houzel, S. (2009). The Human Brain in Numbers: A Linearly Scaled-up Primate Brain. *Front. Hum. Neurosci.* 3, 31.
- Honey, C.J., and Sporns, O. (2008). Dynamical consequences of lesions in cortical networks. *Hum. Brain Mapp.* 29, 802–809.
- Honey, C.J., Kötter, R., Breakspear, M., and Sporns, O. (2007). Network structure of cerebral cortex shapes functional connectivity on multiple time scales. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 104, 10240–10245.
- Honey, C.J., Thivierge, J.-P., and Sporns, O. (2010). Can structure predict function in the human brain? *NeuroImage* 52, 766–776.
- Horwitz, B., Hwang, C., and Alstott, J. (2013). Interpreting the effects of altered brain anatomical connectivity on fMRI functional connectivity: a role for computational neural modeling. *Front. Hum. Neurosci.* 7.
- Howard, J., Trevick, S., and Younger, D.S. (2016). Epidemiology of Multiple Sclerosis. *Neurol. Clin.* 34, 919–939.
- Howell, O.W., Reeves, C.A., Nicholas, R., Carassiti, D., Radotra, B., Gentleman, S.M., Serafini, B., Aloisi, F., Roncaroli, F., Magliozzi, R., et al. (2011). Meningeal inflammation is widespread and linked to cortical pathology in multiple sclerosis. *Brain J. Neurol.* 134, 2755–2771.
- Jirsa, V.K., and Haken, H. (1996). Field Theory of Electromagnetic Brain Activity. *Phys. Rev. Lett.* 77, 960–963.
- Jirsa, V.K., and Haken, H. (1997). A Derivation of a Macroscopic Field Theory of the Brain from the Quasi-microscopic Neural Dynamics. *Phys D* 99, 503–526.
- Jirsa, V.K., Jantzen, K.J., Fuchs, A., and Kelso, J.A.S. (2002). Spatiotemporal forward solution of the EEG and MEG using network modeling. *IEEE Trans. Med. Imaging* 21, 493–504.
- Jirsa, V.K., Stacey, W.C., Quilichini, P.P., Ivanov, A.I., and Bernard, C. (2014). On the nature of seizure dynamics. *Brain* 137, 2210–2230.
- Jirsa, V.K., Proix, T., Perdikis, D., Woodman, M.M., Wang, H., Gonzalez-Martinez, J., Bernard, C., Bénar, C., Guye, M., Chauvel, P., et al. (2017). The Virtual Epileptic Patient: Individualized whole-brain models of epilepsy spread. *NeuroImage* 145, 377–388.

- Kappos, L., De Stefano, N., Freedman, M.S., Cree, B.A., Radue, E.-W., Sprenger, T., Sormani, M.P., Smith, T., Häring, D.A., Piani Meier, D., et al. (2016). Inclusion of brain volume loss in a revised measure of “no evidence of disease activity”(NEDA-4) in relapsing–remitting multiple sclerosis. *Mult. Scler. J.* 22, 1297–1305.
- Knock, S.A., McIntosh, A.R., Sporns, O., Kötter, R., Hagmann, P., and Jirsa, V.K. (2009). The effects of physiologically plausible connectivity structure on local and global dynamics in large scale brain models. *J. Neurosci. Methods* 183, 86–94.
- Kuhlmann, T., Lingfeld, G., Bitsch, A., Schuchardt, J., and Bruck, W. (2002). Acute axonal damage in multiple sclerosis is most extensive in early disease stages and decreases over time. *Brain J. Neurol.* 125, 2202–2212.
- Kuramoto, Y. (1975). Self-entrainment of a population of coupled non-linear oscillators. In *International Symposium on Mathematical Problems in Theoretical Physics*, P.H. Araki, ed. (Springer Berlin Heidelberg), pp. 420–422.
- Kurtzke, J.F. (1983). Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 33, 1444–1452.
- Leavitt, V.M., Wylie, G., Genova, H.M., Chiaravalloti, N.D., and DeLuca, J. (2011). Altered effective connectivity during performance of an information processing speed task in multiple sclerosis. *Mult. Scler. J.* 18, 409–417.
- Leavitt, V.M., Paxton, J., and Sumowski, J.F. (2014). Default Network Connectivity Is Linked to Memory Status in Multiple Sclerosis. *J. Int. Neuropsychol. Soc.* 20, 937–944.
- Le Bihan, D. (2003). Looking into the functional architecture of the brain with diffusion MRI. *Nat. Rev. Neurosci.* 4, 469–480.
- Lefeuvre, D., Rudant, J., Foulon, S., Weill, A., and Alla, F. (2016). Prise en charge des patients atteints de sclérose en plaques en France en 2013–Consommations de soins et montants remboursés par l’Assurance maladie. *Colloq. Adelf-Emois « Système D’information Hosp. Epidémiologie »* 64, S26–S27.
- Leray, E., Yaouanq, J., Le Page, E., Coustans, M., Laplaud, D., Oger, J., and Edan, G. (2010). Evidence for a two-stage disability progression in multiple sclerosis. *Brain* 133, 1900–1913.
- Leray, E., Moreau, T., Fromont, A., and Edan, G. (2016). Epidemiology of multiple sclerosis. *Rev. Neurol. (Paris)* 172, 3–13.
- Levin LI, Munger KL, Rubertone MV, and et al (2003). Multiple sclerosis and epstein-barr virus. *JAMA* 289, 1533–1536.
- Li, Y., Jewells, V., Kim, M., Chen, Y., Moon, A., Armao, D., Troiani, L., Markovic-Plese, S., Lin, W., and Shen, D. (2013). Diffusion Tensor Imaging Based Network Analysis Detects Alterations of Neuroconnectivity in Patients with Clinically Early Relapsing Remitting Multiple Sclerosis. *Hum. Brain Mapp.* 34, 3376–3391.
- Liley, D.T.J., Alexander, D.M., Wright, J.J., and Aldous, M.D. (1999). Alpha rhythm emerges from large-scale networks of realistically coupled multicompartmental model cortical neurons. *Netw. Comput. Neural Syst.* 10, 79–92.

- Loitfelder, M., Filippi, M., Rocca, M., Valsasina, P., Ropele, S., Jehna, M., Fuchs, S., Schmidt, R., Neuper, C., Fazekas, F., et al. (2012). Abnormalities of Resting State Functional Connectivity Are Related to Sustained Attention Deficits in MS. *PLoS ONE* 7.
- Lovera, J., and Kovner, B. (2012). Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* 12, 618–627.
- Lublin, F.D., Reingold, S.C., Cohen, J.A., Cutter, G.R., Sorensen, P.S., Thompson, A.J., Wolinsky, J.S., Balcer, L.J., Banwell, B., Barkhof, F., et al. (2014). Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology* 83, 278–286.
- Lynall, M.-E., Bassett, D.S., Kerwin, R., McKenna, P.J., Kitzbichler, M., Muller, U., and Bullmore, E. (2010). Functional Connectivity and Brain Networks in Schizophrenia. *J. Neurosci.* 30, 9477–9487.
- Magliozzi, R., Howell, O.W., Reeves, C., Roncaroli, F., Nicholas, R., Serafini, B., Aloisi, F., and Reynolds, R. (2010). A Gradient of neuronal loss and meningeal inflammation in multiple sclerosis. *Ann. Neurol.* 68, 477–493.
- McAlpine, D. (1964). The Benign form of Multiple Sclerosis: Results of a Long-term Study. *Br. Med. J.* 2, 1029–1032.
- McDonald, W.I., Compston, A., Edan, G., Goodkin, D., Hartung, H.P., Lublin, F.D., McFarland, H.F., Paty, D.W., Polman, C.H., Reingold, S.C., et al. (2001). Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann. Neurol.* 50, 121–127.
- McNicholas, N., O’Connell, K., Yap, S.M., Killeen, R.P., Hutchinson, M., and McGuigan, C. (2017). Cognitive dysfunction in early multiple sclerosis: a review. *QJM Mon. J. Assoc. Physicians.*
- Meijer, K.A., Eijlers, A.J.C., Douw, L., Uitdehaag, B.M.J., Barkhof, F., Geurts, J.J.G., and Schoonheim, M.M. (2017). Increased connectivity of hub networks and cognitive impairment in multiple sclerosis. *Neurology* 88, 2107–2114.
- Mesaros, S., Rocca, M.A., Kacar, K., Kostic, J., Copetti, M., Stosic-Opincal, T., Preziosa, P., Sala, S., Riccitelli, G., Horsfield, M.A., et al. (2012). Diffusion tensor MRI tractography and cognitive impairment in multiple sclerosis. *Neurology* 78, 969–975.
- Miller, D.H., and Leary, S.M. (2007). Primary-progressive multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 6, 903–912.
- Miller, D.H., Chard, D.T., and Ciccarelli, O. (2012). Clinically isolated syndromes. *Lancet Neurol.* 11, 157–169.
- Nakagawa, T.T., Jirsa, V.K., Spiegler, A., McIntosh, A.R., and Deco, G. (2013). Bottom up modeling of the connectome: Linking structure and function in the resting brain and their changes in aging. *NeuroImage* 80, 318–329.
- Naze, S., Bernard, C., and Jirsa, V. (2015). Computational Modeling of Seizure Dynamics Using Coupled Neuronal Networks: Factors Shaping Epileptiform Activity. *PLOS Comput. Biol.* 11, e1004209.

- Nelson, B.G., Bassett, D.S., Camchong, J., Bullmore, E.T., and Lim, K.O. (2017). Comparison of large-scale human brain functional and anatomical networks in schizophrenia. *NeuroImage Clin.* *15*, 439–448.
- Noseworthy, J.H., Lucchinetti, C., Rodriguez, M., and Weinshenker, B.G. (2000). Multiple Sclerosis. *N. Engl. J. Med.* *343*, 938–952.
- Nunez, P.L., and Srinivasan, R. (2006). *Electric Fields of the Brain: The neurophysics of EEG* (New York: Oxford University Press).
- Ogawa, S., Lee, T.M., Kay, A.R., and Tank, D.W. (1990). Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* *87*, 9868–9872.
- Park, H.-J., and Friston, K. (2013). Structural and Functional Brain Networks: From Connections to Cognition. *Science* *342*, 1238411–1238411.
- Patrikios, P., Stadelmann, C., Kutzelnigg, A., Rauschka, H., Schmidbauer, M., Laursen, H., Sorensen, P.S., Bruck, W., Lucchinetti, C., and Lassmann, H. (2006). Remyelination is extensive in a subset of multiple sclerosis patients. *Brain J. Neurol.* *129*, 3165–3172.
- Polman, C.H., Reingold, S.C., Banwell, B., Clanet, M., Cohen, J.A., Filippi, M., Fujihara, K., Havrdova, E., Hutchinson, M., Kappos, L., et al. (2011). Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald criteria. *Ann. Neurol.* *69*, 292–302.
- Proix, T., Bartolomei, F., Guye, M., and Jirsa, V.K. (2017). Individual brain structure and modelling predict seizure propagation. *Brain* *140*, 641–654.
- Qi, Z., Wu, X., Wang, Z., Zhang, N., Dong, H., Yao, L., and Li, K. (2010). Impairment and compensation coexist in amnesic MCI default mode network. *NeuroImage* *50*, 48–55.
- Raichle, M.E., MacLeod, A.M., Snyder, A.Z., Powers, W.J., Gusnard, D.A., and Shulman, G.L. (2001). A default mode of brain function. *Proc. Natl. Acad. Sci.* *98*, 676–682.
- Ransohoff, R.M., Hafler, D.A., and Lucchinetti, C.F. (2015). Multiple sclerosis—a quiet revolution. *Nat. Rev. Neurol.* *11*, 134–142.
- Reuter, F., Zaaraoui, W., Crespy, L., Faivre, A., Rico, A., Malikova, I., Soulier, E., Viout, P., Ranjeva, J.-P., Pelletier, J., et al. (2010). Frequency of cognitive impairment dramatically increases during the first 5 years of multiple sclerosis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry jnnp* – 2010.
- Ridley, B.G.Y., Rousseau, C., Wirsich, J., Le Troter, A., Soulier, E., Confort-Gouny, S., Bartolomei, F., Ranjeva, J.-P., Achard, S., and Guye, M. (2015). Nodal approach reveals differential impact of lateralized focal epilepsies on hub reorganization. *NeuroImage* *118*, 39–48.
- Robinson, P.A. (2011). Neural field theory of synaptic plasticity. *J. Theor. Biol.* *285*, 156–163.
- Robinson, P.A., Rennie, C.J., Rowe, D.L., O’Connor, S.C., Wright, J.J., Gordon, E., and Whitehouse, R.W. (2003). Neurophysical modeling of brain dynamics. *Neuropsychopharmacol. Off. Publ. Am. Coll. Neuropsychopharmacol.* *28 Suppl 1*, S74–S79.

- Rocca, M.A., Pagani, E., Absinta, M., Valsasina, P., Falini, A., Scotti, G., Comi, G., and Filippi, M. (2007). Altered functional and structural connectivities in patients with MS: A 3-T study. *Neurology* 69, 2136–2145.
- Rocca, M.A., Absinta, M., Valsasina, P., Ciccarelli, O., Marino, S., Rovira, A., Gass, A., Wegner, C., Enzinger, C., Korteweg, T., et al. (2009a). Abnormal connectivity of the sensorimotor network in patients with MS: A multicenter fMRI study. *Hum. Brain Mapp.* 30, 2412–2425.
- Rocca, M.A., Valsasina, P., Ciccarelli, A., Absinta, M., Ghezzi, A., Riccitelli, G., Pagani, E., Falini, A., Comi, G., Scotti, G., et al. (2009b). Structural and functional MRI correlates of Stroop control in benign MS. *Hum. Brain Mapp.* 30, 276–290.
- Rocca, M.A., Absinta, M., Moiola, L., Ghezzi, A., Colombo, B., Martinelli, V., Comi, G., and Filippi, M. (2010a). Functional and Structural Connectivity of the Motor Network in Pediatric and Adult-Onset Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. *Radiology* 254, 541–550.
- Rocca, M.A., Valsasina, P., Absinta, M., Riccitelli, G., Rodegher, M.E., Misci, P., Rossi, P., Falini, A., Comi, G., and Filippi, M. (2010b). Default-mode network dysfunction and cognitive impairment in progressive MS. *Neurology* 74, 1252–1259.
- Rocca, M.A., Bonnet, M.C., Meani, A., Valsasina, P., Colombo, B., Comi, G., and Filippi, M. (2012a). Differential Cerebellar Functional Interactions during an Interference Task across Multiple Sclerosis Phenotypes. *Radiology* 265, 864–873.
- Rocca, M.A., Valsasina, P., Martinelli, V., Misci, P., Falini, A., Comi, G., and Filippi, M. (2012b). Large-scale neuronal network dysfunction in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurology* 79, 1449–1457.
- Rocca, M.A., Amato, M.P., De Stefano, N., Enzinger, C., Geurts, J.J., Penner, I.-K., Rovira, A., Sumowski, J.F., Valsasina, P., and Filippi, M. (2015). Clinical and imaging assessment of cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 14, 302–317.
- Rocca, M.A., Valsasina, P., Meani, A., Falini, A., Comi, G., and Filippi, M. (2016). Impaired functional integration in multiple sclerosis: a graph theory study. *Brain Struct. Funct.* 221, 115–131.
- Rocca, M.A., Valsasina, P., Leavitt, V.M., Rodegher, M., Radaelli, M., Riccitelli, G.C., Martinelli, V., Martinelli-Boneschi, F., Falini, A., Comi, G., et al. (2017). Functional network connectivity abnormalities in multiple sclerosis: Correlations with disability and cognitive impairment. *Mult. Scler. J.* 1352458517699875.
- Roosendaal, S.D., Schoonheim, M.M., Hulst, H.E., Sanz-Arigita, E.J., Smith, S.M., Geurts, J.J.G., and Barkhof, F. (2010). Resting state networks change in clinically isolated syndrome. *Brain* 133, 1612–1621.
- Rovaris, M., Gass, A., Bammer, R., Hickman, S.J., Ciccarelli, O., Miller, D.H., and Filippi, M. (2005). Diffusion MRI in multiple sclerosis. *Neurology* 65, 1526–1532.
- Rovaris, M., Confavreux, C., Furlan, R., Kappos, L., Comi, G., and Filippi, M. (2006). Secondary progressive multiple sclerosis: current knowledge and future challenges. *Lancet Neurol.* 5, 343–354.

- Rovaris, M., Judica, E., Ceccarelli, A., Ghezzi, A., Martinelli, V., Comi, G., and Filippi, M. (2008). A 3-year diffusion tensor MRI study of grey matter damage progression during the earliest clinical stage of MS. *J. Neurol.* *255*, 1209.
- Rovira, A., Wattjes, M.P., Tintore, M., Tur, C., Yousry, T.A., Sormani, M.P., De Stefano, N., Filippi, M., Auger, C., Rocca, M.A., et al. (2015). Evidence-based guidelines: MAGNIMS consensus guidelines on the use of MRI in multiple sclerosis-clinical implementation in the diagnostic process. *Nat. Rev. Neurol.* *11*, 471–482.
- Rubinov, M., and Sporns, O. (2010). Complex network measures of brain connectivity: Uses and interpretations. *NeuroImage* *52*, 1059–1069.
- Rubinov, M., McIntosh, A.R., Valenzuela, M.J., and Breakspear, M. (2009a). Simulation of Neuronal Death and Network Recovery in a Computational Model of Distributed Cortical Activity. *Am. J. Geriatr. Psychiatry* *17*, 210–217.
- Rubinov, M., Knock, S.A., Stam, C.J., Micheloyannis, S., Harris, A.W.F., Williams, L.M., and Breakspear, M. (2009b). Small-world properties of nonlinear brain activity in schizophrenia. *Hum. Brain Mapp.* *30*, 403–416.
- Rudick, R.A., Lee, J.-C., Simon, J., and Fisher, E. (2006). Significance of T2 lesions in multiple sclerosis: A 13-year longitudinal study. *Ann. Neurol.* *60*, 236–242.
- Ruet, A., Deloire, M., Hamel, D., Ouallet, J.-C., Petry, K., and Brochet, B. (2013). Cognitive impairment, health-related quality of life and vocational status at early stages of multiple sclerosis: a 7-year longitudinal study. *J. Neurol.* *260*, 776–784.
- Sanz Leon, P., Knock, S.A., Woodman, M.M., Domide, L., Mersmann, J., McIntosh, A.R., and Jirsa, V. (2013). The Virtual Brain: a simulator of primate brain network dynamics. *Front. Neuroinformatics* *7*.
- Sanz-Leon, P., Knock, S.A., Spiegler, A., and Jirsa, V.K. (2015). Mathematical framework for large-scale brain network modeling in The Virtual Brain. *NeuroImage* *111*, 385–430.
- Schlösser, R.G.M., Wagner, G., and Sauer, H. (2006). Assessing the working memory network: Studies with functional magnetic resonance imaging and structural equation modeling. *Neuroscience* *139*, 91–103.
- Schmidt, A., Crossley, N.A., Harrisberger, F., Smieskova, R., Lenz, C., Riecher-Rössler, A., Lang, U.E., McGuire, P., Fusar-Poli, P., and Borgwardt, S. (2016). Structural Network Disorganization in Subjects at Clinical High Risk for Psychosis. *Schizophr. Bull.* sbw110.
- Schoonheim, M.M., Meijer, K.A., and Geurts, J.J.G. (2015). Network Collapse and Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis. *Front. Neurol.* *6*.
- Sharp, D.J., Beckmann, C.F., Greenwood, R., Kinnunen, K.M., Bonnelle, V., De Boissezon, X., Powell, J.H., Counsell, S.J., Patel, M.C., and Leech, R. (2011). Default mode network functional and structural connectivity after traumatic brain injury. *Brain* *134*, 2233–2247.
- Shu, N., Liu, Y., Li, K., Duan, Y., Wang, J., Yu, C., Dong, H., Ye, J., and He, Y. (2011). Diffusion Tensor Tractography Reveals Disrupted Topological Efficiency in White Matter Structural Networks in Multiple Sclerosis. *Cereb. Cortex* *21*, 2565–2577.

- Smith, S.M., Miller, K.L., Salimi-Khorshidi, G., Webster, M., Beckmann, C.F., Nichols, T.E., Ramsey, J.D., and Woolrich, M.W. (2011). Network modelling methods for FMRI. *NeuroImage* *54*, 875–891.
- Song, S.-K., Sun, S.-W., Ramsbottom, M.J., Chang, C., Russell, J., and Cross, A.H. (2002). Dysmyelination Revealed through MRI as Increased Radial (but Unchanged Axial) Diffusion of Water. *NeuroImage* *17*, 1429–1436.
- Spiegler, A., and Jirsa, V. (2013). Systematic approximations of neural fields through networks of neural masses in the virtual brain. *NeuroImage* *83*, 704–725.
- Sporns, O. (2011). The human connectome: a complex network. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* *1224*, 109–125.
- Sporns, O., Tononi, G., and Kötter, R. (2005). The Human Connectome: A Structural Description of the Human Brain. *PLoS Comput Biol* *1*, e42.
- Stam, C.J., and van Straaten, E.C.W. (2012). The organization of physiological brain networks. *Clin. Neurophysiol.* *123*, 1067–1087.
- Stephan, K.E., Weiskopf, N., Drysdale, P.M., Robinson, P.A., and Friston, K.J. (2007). Comparing hemodynamic models with DCM. *NeuroImage* *38*, 387–401.
- Strober, L., Chiaravalloti, N., Moore, N., and DeLuca, J. (2013). Unemployment in multiple sclerosis (MS): utility of the MS Functional Composite and cognitive testing. *Mult. Scler. J.* *20*, 112–115.
- Tewarie, P., Steenwijk, M.D., Tijms, B.M., Daams, M., Balk, L.J., Stam, C.J., Uitdehaag, B.M.J., Polman, C.H., Geurts, J.J.G., Barkhof, F., et al. (2014). Disruption of structural and functional networks in long-standing multiple sclerosis. *Hum. Brain Mapp.* *35*, 5946–5961.
- Thomas Yeo, B.T., Krienen, F.M., Sepulcre, J., Sabuncu, M.R., Lashkari, D., Hollinshead, M., Roffman, J.L., Smoller, J.W., Zöllei, L., Polimeni, J.R., et al. (2011). The organization of the human cerebral cortex estimated by intrinsic functional connectivity. *J. Neurophysiol.* *106*, 1125–1165.
- Tintore, M., Rovira, A., Rio, J., Otero-Romero, S., Arrambide, G., Tur, C., Comabella, M., Nos, C., Arevalo, M.J., Negrotto, L., et al. (2015). Defining high, medium and low impact prognostic factors for developing multiple sclerosis. *Brain J. Neurol.* *138*, 1863–1874.
- Tombaugh, T. (2006). A comprehensive review of the Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT). *Arch. Clin. Neuropsychol.* *21*, 53–76.
- Tona, F., Petsas, N., Sbardella, E., Prosperini, L., Carmellini, M., Pozzilli, C., and Pantano, P. (2014). Multiple Sclerosis: Altered Thalamic Resting-State Functional Connectivity and Its Effect on Cognitive Function. *Radiology* *271*, 814–821.
- Van Essen, D.C., and Ugurbil, K. (2012). The future of the human connectome. *NeuroImage* *62*, 1299–1310.
- Wang, S., Zhan, Y., Zhang, Y., Lyu, L., Lyu, H., Wang, G., Wu, R., Zhao, J., and Guo, W. (2017). Abnormal long- and short-range functional connectivity in adolescent-onset

schizophrenia patients: A resting-state fMRI study. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*.

Watts, D.J., and Strogatz, S.H. (1998). Collective dynamics of “small-world” networks. *Nature* *393*, 440–442.

Weinshenker, B.G. (1995). The natural history of multiple sclerosis. *Neurol. Clin.* *13*, 119–146.

Wendling, F., Ansari-Asl, K., Bartolomei, F., and Senhadji, L. (2009). From EEG signals to brain connectivity: A model-based evaluation of interdependence measures. *J. Neurosci. Methods* *183*, 9–18.

Wojtowicz, M., Mazerolle, E.L., Bhan, V., and Fisk, J.D. (2014). Altered functional connectivity and performance variability in relapsing–remitting multiple sclerosis. *Mult. Scler. J.* *20*, 1453–1463.

Zajicek, J.P., Wing, M., Scolding, N.J., and Compston, D.A. (1992). Interactions between oligodendrocytes and microglia. A major role for complement and tumour necrosis factor in oligodendrocyte adherence and killing. *Brain J. Neurol.* *115 (Pt 6)*, 1611–1631.

Zalesky, A., Fornito, A., Harding, I.H., Cocchi, L., Yücel, M., Pantelis, C., and Bullmore, E.T. (2010). Whole-brain anatomical networks: Does the choice of nodes matter? *NeuroImage* *50*, 970–983.

Zalesky, A., Fornito, A., Seal, M.L., Cocchi, L., Westin, C.-F., Bullmore, E.T., Egan, G.F., and Pantelis, C. (2011). Disrupted Axonal Fiber Connectivity in Schizophrenia. *Biol. Psychiatry* *69*, 80–89.

Zalesky, A., Fornito, A., Cocchi, L., Gollo, L.L., and Breakspear, M. (2014). Time-resolved resting-state brain networks. *Proc. Natl. Acad. Sci.* *111*, 10341–10346.

Zhou, F., Zhuang, Y., Gong, H., Wang, B., Wang, X., Chen, Q., Wu, L., and Wan, H. (2014). Altered Inter-Subregion Connectivity of the Default Mode Network in Relapsing Remitting Multiple Sclerosis: A Functional and Structural Connectivity Study. *PLoS ONE* *9*, e101198.

(1993). Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology* *43*, 655–661.

Annexes

Annexe 1 : Le Score EDSS

L'examen neurologique est divisé en huit systèmes ou paramètres fonctionnels ; quatre majeurs : fonction pyramidale, fonction cérébelleuse, fonction sensitive et fonction du tronc cérébral ; quatre mineurs : sphincters, vision, mental et autres.

Un score chiffré de sévérité croissante (0 à 6 ou 7) est donné à chaque paramètre fonctionnel (PF).

Le score global de l'échelle se mesure sur une échelle de 20 niveaux (0 à 10 par demi-points). Jusqu'au niveau 3,5, le score obtenu dans chaque PF (Paramètre fonctionnel) et le nombre de PF atteints déterminent automatiquement le score EDSS. De 4 à 7, la définition de chaque niveau est aussi donnée par l'incapacité de marche (capacité de marche sans arrêt, nécessité d'une aide).

0.0 Examen neurologique normal (tous les PF à 0 ; le niveau du PF mental peut être coté à 1).

1.0 Pas de handicap, signes minimes d'un des PF (c'est-à-dire niveau 1 sauf PF mental).

1.5 Pas de handicap, signes minimes dans plus d'un des PF (plus d'un niveau 1 à l'exclusion du PF mental).

2.0 Handicap minime d'un des PF (un niveau 2, les autres niveau 0 ou 1).

2.5 Handicap minime dans deux PF (deux niveaux 2, les autres niveau 0 ou 1).

3.0 Handicap modéré d'un PF sans problème de déambulation (un PF à 3, les autres à 0 ou 1 ; ou 3 ou 4 PF à 2, les autres à 0 ou 1)

3.5 Handicap modéré dans un PF sans problème de déambulation (1 PF à 3 et 1 ou 2 PF à 2 ; ou 2 PF à 3 ; ou 5 PF à 2)

4.0 Indépendant, debout 12 heures par jour en dépit d'un handicap relativement sévère consistant en un PF à 4 (les autres à 0 ou 1), ou l'association de niveaux inférieurs dépassant les limites des degrés précédents. Capable de marcher 500 mètres sans aide et sans repos

4.5 Déambulation sans aide, debout la plupart du temps durant la journée, capable de travailler une journée entière, peut cependant avoir une limitation dans une activité complète ou réclamer une assistance minimale ; handicap relativement sévère, habituellement caractérisé par un PF à 4 (les autres à 0 ou 1) ou l'association de niveaux inférieurs dépassant les limites des grades précédents. Capable de marcher 300 mètres sans aide et sans repos

5.0 Déambulation sans aide ou repos sur une distance d'environ 200 mètres ; handicap suffisamment sévère pour altérer les activités de tous les jours. (Habituellement, un PF est à 5, les autres à 0 ou 1 ; ou association de niveaux plus faibles dépassant ceux du grade 4.0)

- 5.5 Déambulation sans aide ou repos sur une distance d'environ 100 mètres ; handicap suffisant pour exclure toute activité complète au cours de la journée
- 6.0 Aide unilatérale (cane, canne anglaise, béquille), constante ou intermittente, nécessaire pour parcourir environ 100 mètres avec ou sans repos intermédiaire
- 6.5 Aide permanente et bilatérale (cannes, cannes anglaises, béquilles) nécessaire pour marcher 20 m sans s'arrêter
- 7.0 Ne peut marcher plus de 5 m avec aide ; essentiellement confiné au fauteuil roulant ; fait avancer lui-même son fauteuil et effectue le transfert ; est au fauteuil roulant au moins 12 h par jour
- 7.5 Incapable de faire quelques pas ; strictement confiné au fauteuil roulant ; a parfois besoin d'une aide pour le transfert ; peut faire avancer lui-même son fauteuil; ne peut y rester toute la journée; peut avoir besoin d'un fauteuil électrique
- 8.0 Essentiellement confiné au lit ou au fauteuil, ou promené en fauteuil par une autre personne ; peut rester hors du lit la majeure partie de la journée ; conserve la plupart des fonctions élémentaires ; conserve en général l'usage effectif des bras
- 8.5 Confiné au lit la majeure partie de la journée, garde un usage partiel des bras ; conserve quelques fonctions élémentaires
- 9.0 Patient grabataire ; peut communiquer et manger
- 9.5 Patient totalement impotent, ne peut plus manger ou avaler ni communiquer
- 10.0 Décès lié à la SEP

Détail de la cotation des paramètres fonctionnels de l'échelle EDSS

- Fonction pyramidale

0. Normale ; 1. Perturbée sans handicap ; 2. Handicap minimal ; 3. Paraparésie ou hémiparésie faible/modérée, monoparésie sévère ; 4. Paraparésie ou hémiparésie marquée, quadriparésie modérée, ou monoplégie ; 5. Paraplégie, hémiplégie ou quadriparésie marquée ; 6. Quadriplégie

- Fonction cérébelleuse

0. Normale ; 1. Perturbée sans handicap ; 2. Ataxie débutante ; 3. Ataxie du tronc ou d'un membre modérée ; 4. Ataxie sévère touchant tous les membres ; 5. L'ataxie ne permet plus la réalisation de mouvements coordonnés

- Fonction du tronc cérébral

0. Normale ; 1. Examen anormal, pas de gêne fonctionnelle ; 2. Nystagmus modéré ou autre handicap modéré ; 3. Nystagmus sévère, faiblesse extra-oculaire handicap modéré d'autres nerfs crâniens ; 4. Dysarthrie ou autre handicap marqué ; 5. Dans l'impossibilité d'avalier ou de parler

- Fonction sensitive

0. Normale ; 1. Perception des vibrations ou reconnaissance de figures dessinées sur la peau seulement diminuée ; 2. Légère diminution de la sensibilité au toucher, à la douleur ou du

sens de la position, et/ou diminution modérée de la perception des vibrations (ou de figures dessinées) dans 3 ou 4 membres ; 3. Diminution modérée de la sensibilité au toucher, à la douleur ou du sens de la position, et/ou perte de la perception des vibrations dans 1 ou 2 membres ; ou diminution légère de la sensibilité au toucher ou à la douleur dans tous les tests proprioceptifs dans 3 ou 4 membres ; 4. Diminution marquée de la sensibilité au toucher ou à la douleur ou perte de la perception proprioceptive, isolées ou associées, dans 1 ou 2 membres ; ou diminution modérée de la sensibilité au toucher ou à la douleur et/ou diminution sévère de la perception proprioceptive dans plus de 2 membres. ; 5. Perte de la sensibilité dans 1 ou 2 membres ; ou diminution modérée de la sensibilité au toucher ou à la douleur et/ou perte de la sensibilité proprioceptive sur la plus grande partie du corps en dessous de la tête ; 6. Perte de la sensibilité en dessous de la tête

- Transit intestinal et fonction urinaire

0. Normal ; 1. Rétention urinaire légère ou rares mictions impérieuses ; 2. Rétention urinaire modérée et mictions impérieuses fréquentes ou incontinence urinaire rare ; constipation ou épisodes diarrhéiques ; 3. Incontinence urinaire fréquente ; 4. Nécessité d'une cathétérisation pratiquement constante ; 5. Incontinence urinaire ; 6. Incontinence urinaire et fécale

- Fonction visuelle

0. Normale ; 1. Scotome et/ou acuité visuelle supérieure à 0.7 ; 2. Oeil atteint avec scotome ; acuité visuelle comprise entre 0.4 et 0.7 ; 3. Oeil atteint avec large scotome, ou diminution modérée du champ visuel mais avec une acuité visuelle maximale (avec correction) de 0.2 ou 0.3 ; 4. Oeil le plus atteint avec diminution marquée du champ visuel et acuité visuelle maximum (avec correction) de 0.1 à 0.2 ; ou niveau 3 et acuité maximale de l'autre oeil de 0.3 ou moins ; 5. Oeil le plus atteint avec acuité visuelle maximale (correction) inférieure à 0.1 ; ou niveau 4 et acuité visuelle maximale de l'autre oeil de 0.3 ou moins ; 6. Niveau 5 plus acuité visuelle maximale du meilleur oeil de 0.3 ou moins

- Fonction cérébrale (ou mentale)

0. Normale ; 1. Altération isolée de l'humeur (n'interfère pas avec le score DSS) ; 2. Diminution légère de l'idéation ; 3. Diminution modérée de l'idéation ; 4. Diminution marquée de l'idéation ("chronic brain syndrome" modéré) ; 5. Démence ou "chronic brain syndrome" sévère

- Autres fonctions

0. Pas d'altération ; 1. Toute autre perturbation neurologique attribuable à la SEP (à spécifier)

Annexe 2 : Critères diagnostiques de Mc Donald révisés en 2010 (Polman et al. 2011)

Présentation clinique	Données supplémentaires nécessaires au diagnostic de SEP
2 poussées ou plus ; Données cliniques objectives en faveur de 2 lésions ou plus	Aucun si l'aspect clinique et IRM sont typiques de SEP
2 poussées ou plus ; Données cliniques objectives en faveur d'1 lésion	Dissémination dans l'espace démontrée par l'IRM ou Autres poussées cliniques impliquant d'autres sites
1 poussée ; Données cliniques objectives en faveur de 2 lésions ou plus (CIS multifocal)	Dissémination dans le temps démontrée par l'IRM ou 2 ^{ème} poussée clinique
1 poussée ; Données cliniques objectives en faveur d'1 seule lésion (CIS)	Dissémination dans l'espace démontrée par l'IRM et Dissémination dans le temps démontrée par l'IRM ou 2 ^{ème} poussée clinique
Progression neurologique insidieuse évocatrice de SEP	Durée d'évolution \geq 1 an et 2 des 3 critères suivants : <ul style="list-style-type: none"> • 2 Dissémination dans l'espace sur l'IRM encéphalique • 3 Dissémination dans l'espace sur l'IRM médullaire (\geq2 lésion T2) • 4 LCR positif (Bandes oligoclonales ou Index IgG +)

Critères IRM de dissémination temporelle (Polman et al. 2011) :

- Une nouvelle lésion T2 et/ou une nouvelle lésion rehaussée par le gadolinium sur une IRM de contrôle réalisée après l'IRM de référence quelque qu'en soit le délai
ou
- Présence simultanée de lésions asymptomatiques rehaussées et non rehaussées par le produit de contraste

Critères IRM de dissémination spatiale (Polman et al. 2011) :

Au moins 1 lésion T2 dans au moins 2 des 4 territoires du SNC :

- Péri-ventriculaire
- Juxta-cortical
- Infra-tentoriel
- Médullaire

NB :

- Le rehaussement des lésions par le gadolinium n'est pas requis dans les critères
- Les lésions symptomatiques de la moelle et du tronc sont exclues du décompte

Annexe 3 : Atlas de Destrieux

index	Nom raccourcit	Nom Complet
1	G_and_S_frontomargin	Fronto-marginal gyrus (of Wernicke) and sulcus
2	G_and_S_occipital_inf	Inferior occipital gyrus (O3) and sulcus
3	G_and_S_paracentral	Paracentral lobule and sulcus
4	G_and_S_subcentral	Subcentral gyrus (central operculum) and sulci
5	G_and_S_transv_frontopol	Transverse frontopolar gyri and sulci
6	G_and_S_cingul-Ant	Anterior part of the cingulate gyrus and sulcus (ACC)
7	G_and_S_cingul-Mid-Ant	Middle-anterior part of the cingulate gyrus and sulcus (aMCC)
8	G_and_S_cingul-Mid-Post	Middle-posterior part of the cingulate gyrus and sulcus (pMCC)
9	G_cingul-Post-dorsal	Posterior-dorsal part of the cingulate gyrus (dPCC)
10	G_cingul-Post-ventral	Posterior-ventral part of the cingulate gyrus (vPCC, isthmus of the cingulate gyrus)
11	G_cuneus	Cuneus (O6)
12	G_front_inf-Opercular	Opercular part of the inferior frontal gyrus
13	G_front_inf-Orbital	Orbital part of the inferior frontal gyrus
14	G_front_inf-Triangul	Triangular part of the inferior frontal gyrus
15	G_front_middle	Middle frontal gyrus (F2)
16	G_front_sup	Superior frontal gyrus (F1)
17	G_Ins_lg_and_S_cent_ins	Long insular gyrus and central sulcus of the insula
18	G_insular_short	Short insular gyri
19	G_occipital_middle	Middle occipital gyrus (O2, lateral occipital gyrus)
20	G_occipital_sup	Superior occipital gyrus (O1)
21	G_oc-temp_lat-fusifor	Lateral occipito-temporal gyrus (fusiform gyrus, O4-T4)
22	G_oc-temp_med-Lingual	Lingual gyrus, lingual part of the medial occipito-temporal gyrus, (O5)
23	G_oc-temp_med-Parahip	Parahippocampal gyrus, parahippocampal part of the medial occipito-temporal gyrus, (T5)
24	G_orbital	Orbital gyri
25	G_pariet_inf-Angular	Angular gyrus
26	G_pariet_inf-Supramar	Supramarginal gyrus
27	G_parietal_sup	Superior parietal lobule (lateral part of P1)
28	G_postcentral	Postcentral gyrus
29	G_precentral	Precentral gyrus
30	G_precuneus	Precuneus (medial part of P1)

31	G_rectus	Straight gyrus, Gyrus rectus
32	G_subcallosal	Subcallosal area, subcallosal gyrus
33	G_temp_sup-G_T_transv	Anterior transverse temporal gyrus (of Heschl)
34	G_temp_sup-Lateral	Lateral aspect of the superior temporal gyrus
35	G_temp_sup-Plan_polar	Planum polare of the superior temporal gyrus
36	G_temp_sup-Plan_tempo	Planum temporale or temporal plane of the superior temporal gyrus
37	G_temporal_inf	Inferior temporal gyrus (T3)
38	G_temporal_middle	Middle temporal gyrus (T2)
39	Lat_Fis-ant-Horizont	Horizontal ramus of the anterior segment of the lateral sulcus (or fissure)
40	Lat_Fis-ant-Vertical	Vertical ramus of the anterior segment of the lateral sulcus (or fissure)
41	Lat_Fis-post	Posterior ramus (or segment) of the lateral sulcus (or fissure)
42	Pole_occipital	Occipital pole
43	Pole_temporal	Temporal pole
44	S_calcarine	Calcarine sulcus
45	S_central	Central sulcus (Rolando's fissure)
46	S_cingul-Marginalis	Marginal branch (or part) of the cingulate sulcus
47	S_circular_insula_ant	Anterior segment of the circular sulcus of the insula
48	S_circular_insula_inf	Inferior segment of the circular sulcus of the insula
49	S_circular_insula_sup	Superior segment of the circular sulcus of the insula
50	S_collat_transv_ant	Anterior transverse collateral sulcus
51	S_collat_transv_post	Posterior transverse collateral sulcus
52	S_front_inf	Inferior frontal sulcus
53	S_front_middle	Middle frontal sulcus
54	S_front_sup	Superior frontal sulcus
55	S_interm_prim-Jensen	Sulcus intermedius primus (of Jensen)
56	S_intrapariet_and_P_trans	Intraparietal sulcus (interparietal sulcus) and transverse parietal sulci
57	S_oc_middle_and_Lunatus	Middle occipital sulcus and lunatus sulcus
58	S_oc_sup_and_transversal	Superior occipital sulcus and transverse occipital sulcus
59	S_occipital_ant	Anterior occipital sulcus and preoccipital notch (temporo-occipital incisure)
60	S_oc-temp_lat	Lateral occipito-temporal sulcus
61	S_oc-temp_med_and_Lingual	Medial occipito-temporal sulcus (collateral sulcus) and lingual sulcus
62	S_orbital_lateral	Lateral orbital sulcus
63	S_orbital_med-olfact	Medial orbital sulcus (olfactory sulcus)
64	S_orbital-H_Shaped	Orbital sulci (H-shaped sulci)

65	S_parieto_occipital	Parieto-occipital sulcus (or fissure)
66	S_pericallosal	Pericallosal sulcus (S of corpus callosum)
67	S_postcentral	Postcentral sulcus
68	S_precentral-inf-part	Inferior part of the precentral sulcus
69	S_precentral-sup-part	Superior part of the precentral sulcus
70	S_suborbital	Suborbital sulcus (sulcus rostrales, supraorbital sulcus)
71	S_subparietal	Subparietal sulcus
72	S_temporal_inf	Inferior temporal sulcus
73	S_temporal_sup	Superior temporal sulcus (parallel sulcus)
74	S_temporal_transverse	Transverse temporal sulcus

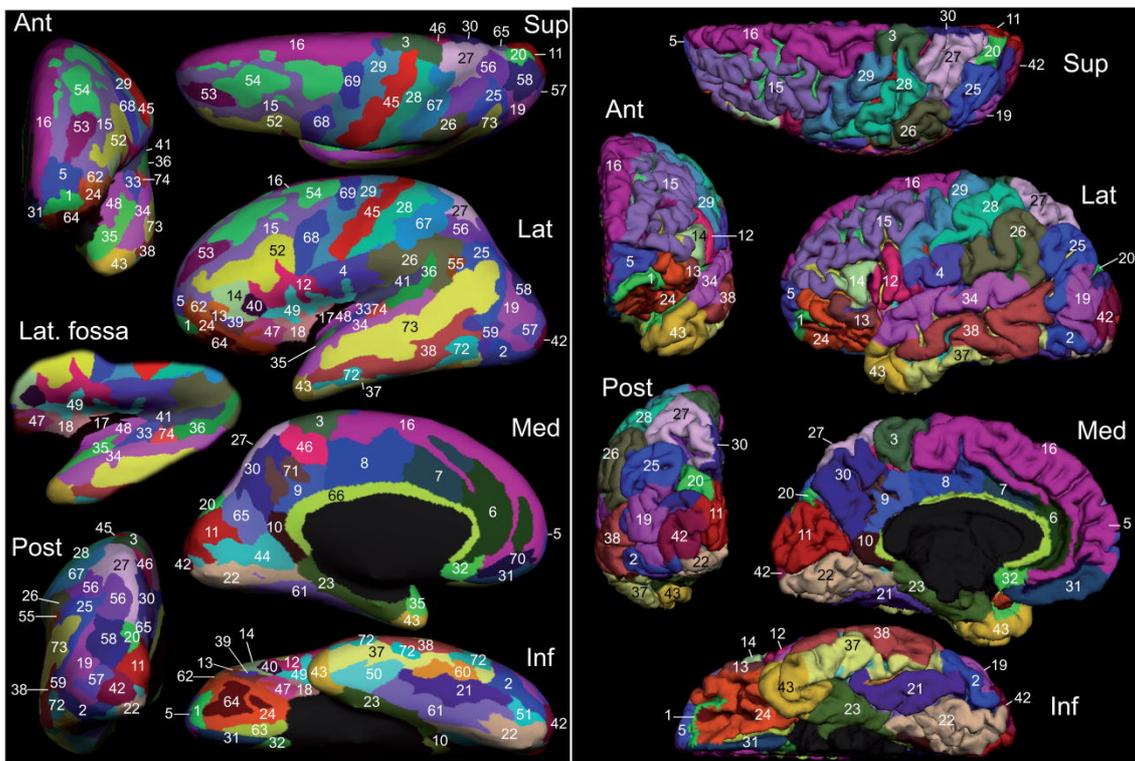


Schéma de la parcellisation corticale selon l'Atlas de Destrieux

Abréviations :

ADC : Coefficient Apparent de Diffusion

BC : centralité d'un nœud : représente la proportion des chemins les plus courts qui passent par un nœud donné et permet d'identifier les « Hubs ».

BOLD : Blood Oxygen Level Dependant

CI : index de connectivité : correspond au nombre de connexion d'un nœud

CIS : Syndrome cliniquement isolé

DMN : Default Mode Network

DTI : Diffusion Tensor Imaging

EEG : Electroencéphalographie

EDSS : Expanded Disability Status Score

Eglob : Efficience globale

Eloc : Efficience locale

FA : Fraction d'Anisotropie

FLAIR : Fluid Attenuated Inversion Recovery

FOV : Field Of View

Hub : nœud du réseau très connecté

ICA : Analyse en composantes indépendantes

IgG : Immunoglobuline G

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

IRMf : IRM fonctionnelle

κ : index de perturbation des hubs

κ **Eglob** : Indice de perturbation de l'efficience globale des hubs

κ **Eloc** : Indice de perturbation de l'efficience locale des hubs

κ **CI** : Indice de perturbation du degré des hubs

κ **BC** : Indice de perturbation de la centralité des hubs

LCR : Liquide Céphalo-Rachidien

MEG : Magnétoencéphalographie

MPRAGE : Magnetization Prepared Rapid Acquisition Gradient Echo

MSFC : MultipleSclerosis Functional Composite

NHPT : Nine Hole Peg Test
PASAT : Paced Auditory Serial Addition Test
ROI : région d'intérêt
SE - EPI : Spin-Echo Echo Planar Imaging
SEP : Sclérose en Plaques
SEP RR : SEP récurrente rémittente
SEP SP : SEP secondairement progressive
SEP PP : SEP primaire progressive
SNC : Système nerveux central
TE : temps d'écho
TI : temps d'inversion
TNF α : Tumor Necrosis Factor alpha
TR : temps de relaxation
TVB : The Virtual Brain

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.

Résumé :

Introduction : La sclérose en plaques (SEP) est une maladie fréquente responsable d'une démyélinisation diffuse et hétérogène du système nerveux central. Elle touche l'adulte jeune et entraîne un handicap moteur et cognitif présent dès le stade initial de la maladie. A ce stade il existe déjà une perte structurale multifocale mais les études en IRM fonctionnelle (IRMf) de repos retrouvent paradoxalement une hyper connectivité fonctionnelle (CF). Ce paradoxe a été interprété comme un mécanisme fonctionnel compensatoire de l'atteinte structurale au début de la maladie. « The Virtual Brain » (TVB) est un nouvel outil computationnel qui permet de modéliser les dynamiques cérébrales globales individuelles à partir des données structurales issues de l'IRM cérébrale et de modèles biophysiques locaux. Ces outils ont permis d'améliorer nos connaissances sur les principes de fonctionnement des réseaux cérébraux et de mieux comprendre le lien qui relie la structure et la fonction cérébrale. Nous avons utilisé le TVB pour simuler l'activité cérébrale de repos de patients atteints de SEP au stade initial, en modélisant un paramètre biophysique local associé aux dynamiques cérébrales. L'objectif de notre étude était d'évaluer si le TVB était capable de reproduire la réorganisation fonctionnelle précoce observée dans la SEP en analysant les modifications du paramètre biophysique local nécessaires pour simuler au mieux la CF des patients et en comparant les mesures des paramètres de graphes issues des données empiriques et simulées. Le TVB pourrait ainsi nous aider à mieux comprendre les mécanismes fondamentaux à l'origine des modifications du lien entre la structure et la fonction dans la SEP. **Méthodes :** 18 patients et 18 témoins ont bénéficié d'un protocole d'IRM 3T. La parcellisation du cortex cérébral issue de l'IRM T1 et le connectome structural issu de l'IRM de diffusion et de la tractographie ont été intégrés au TVB afin de simuler la connectivité fonctionnelle de repos pour chaque individu. Le modèle Kuramoto a été utilisé pour simuler les dynamiques cérébrales locales à l'échelle mésoscopique en faisant varier la valeur de la force de couplage (paramètre biophysique local). Les matrices de CF empiriques et simulées étaient comparées afin d'optimiser la valeur de la force de couplage pour chaque individu. L'index de connectivité, la centralité, l'efficacité globale, l'efficacité locale des réseaux de repos ainsi que l'index de perturbation des hubs pour chacun de ces paramètres étaient mesurés dans les matrices de CF empiriques et simulées. La force de couplage optimale et les mesures de graphes étaient ensuite corrélées au degré de handicap fonctionnel et à la sévérité de l'atteinte structurale des patients. **Résultats :** Le TVB était capable de simuler la connectivité fonctionnelle des patients SEP mais au moyen d'une baisse significative de la force de couplage qui était corrélée à la charge lésionnelle T2. Le TVB pouvait simuler l'index de connectivité chez les patients et les témoins mais pour les deux groupes il sous estimait les paramètres de centralité et d'efficacité globale alors qu'il surestimait la valeur d'efficacité locale en comparaison à l'IRMf. Les index de perturbation des Hubs des matrices empiriques étaient tous négatifs et le TVB n'était capable de reproduire que la perturbation de la centralité des Hubs. **Conclusion :** Le TVB semble donc capable d'intégrer les altérations structurales diffuses des patients atteints de sclérose en plaques. Les résultats de la simulation du TVB semblent soutenir l'hypothèse considérant que la hausse de connectivité fonctionnelle observée au début de la maladie serait un comportement adaptatif bénéfique limité dans le temps afin de préserver le fonctionnement cérébral en dépit de l'atteinte structurale étendue et de retarder au maximum le handicap.

Mots clés : sclérose en plaques, The Virtual Brain, connectivité fonctionnelle, IRM fonctionnelle de repos, théorie des graphes, index de connectivité des Hubs, modèles computationnels, échelle mésoscopique