Anomalies de la synchronisation neuronale dans le syndrome de Down

Jeffrey S. Anderson a,b,c,d, Jared A. Nielsen b, Michael A. Ferguson d, Melissa C. Burback c, Elizabeth T. Cox c,e, Li Dai e, Guido Gerig c,d,f, Jamie O. Edgin g, Julie R. Korenberg b,c,e

a. Unité de Neuroradiologie, Université de l'Utah, États-Unis>

b. Programme interdépartemental de Neuroscience, Université de l'Utah, États-Unis

c. Institut du cerveau de l'Université de l'Utah, États-Unis

d. Département de génie biologique, Université de l'Utah, États-Unis

e. Département de Pédiatrie, Université de l'Utah, États-Unis

f. Institut scientifique d'informatique et de l'imagerie, Université de l'Utah, États-Unis

g. Service de Psychologie de l'Université d'Arizona

Résumé

La Trisomie 21 est la principale cause génétique de déficience intellectuelle, cependant la physiopathologie des anomalies cognitives reste à ce jour inconnue. Nous avons comparé les IRM fonctionnelles de 15 sujets porteurs de Trisomie 21 aux IRM fonctionnelles de 14 sujets témoins à développement normal pendant qu’ils regardaient des dessins animés d'une durée de 50 minutes. Une augmentation générale de la synchronie a pu être observée entre les régions cérébrales. Ainsi, il a été possible d'identifier une "sous-connectivité" dans le syndrome de Down, uniquement avec un petit sous-ensemble de fortes connexions à distance. Les régions cérébrales qui présentent des corrélations négatives étaient plus faiblement anti-corrélées et faisaient partie des connexions neuronales les plus fortement touchées. On a pu également observer une corrélation accrue entre tous les réseaux neuronaux étudiés.

Cette corrélation était d'autant plus importante que les sujets avaient un plus faible QI de performance. Une parcellisation fonctionnelle du cerveau a permis de mettre en évidence, chez les sujets porteurs du syndrome de Down, une structure simplifiée de réseaux de neurones organisée par connectivité locale. Malgré l'augmentation de synchronie entre les aires cérébrales, la corrélation entre les sujets face aux stimuli visuels s'avérait plus faible chez les sujets avec le syndrome de Down, ce qui permet d'indiquer que la synchronie accrue présente une structuration temporelle qui n'était pas due aux stimuli environnementaux mais bien à une idiosyncrasie de chacun des sujets avec le syndrome de Down.

L'augmentation de la synchronie à faible distance n'a pas été observée sur un échantillon des 447 sujets autistes et 517 sujets témoins de l'Autism Brain Image Exchange (ABIDE) à partir de l'ensemble des données de l'imagerie cérébrale fonctionnelle au repos. L'augmentation de la synchronie entre les aires cérébrales a uniquement été observée entre les réseaux de défaut et d'attention chez les sujets avec autisme. Ces observations montrent qu'un développement immature de la connectivité cérébrale chez les sujets porteurs du syndrome de Down, associée à une capacité réduite à intégrer dans des réseaux distribués et de façon cohérente, l'information venant de régions cérébrales distantes.

1. Introduction

Le syndrome de Down (Trisomie 21) est la principale cause génétique de déficience intellectuelle. Sur 10000 naissances vivantes (Shin et al., 2009), 9 à 11,8 sont atteintes de ce syndrome associé à des déficits langagiers (Martin et al., 2009), cognitifs (Silverman, 2007) et des troubles d'apprentissage et de mémoire (Jarrold et al., 2000). Bien que les signes cliniques du syndrome de Down et la séquence d'ADN du chromosome 21 aient été identifiés, peu d'études en neuro-imagerie cérébrale ont décrit la physiopathologie des déficits neurologiques du syndrome de Down. Les premières études sur l'IRM structurelle indiquent que le volume intracrânien total est plus faible chez les sujets avec trisomie, les différences volumétriques les plus importantes se situant au niveau du cervelet, du tronc cérébral et des lobes frontaux (Aylward et al., 1999; Kesslak et al., 1994; Raz et al., 1995). Même après normalisation spatiale du volume total du cerveau, les volumes de hippocampe se sont avérés plus faibles chez ces sujets que chez les sujets à développement normal (Pinter et al., 2001).

Une analyse morphométrique de voxel a permis de mettre en évidence un volume réduit du tronc cérébral, du cervelet, du cortex cingulaire, du lobe frontal médian, des lobes temporels supérieurs et de l'hippocampe (White et al., 2003). Une autre étude indépendante a montré une réduction de la matière grise au niveau du cervelet inférieur, du gyrus fusiforme et du lobe temporal médian (Menghini et al., 2011). Etant donné que les adultes porteurs du syndrome de Down présentent une perte accélérée de leur volume cérébral, même en l'absence d'une quelconque démence (Beacher et al., 2010; Haier et al., 2008; Teipel et al., 2004), ces données suggèrent un schéma de perte de volume des régions du cerveau impliquées lors du début marqué et accéléré de la maladie d'Alzheimer chez les personnes avec le syndrome de Down. (Mann, 1988). Néanmoins, au-delà de la réduction persistante du volume intracrânien total, les études en IRM structurale ne donnent pas de résultats homogènes de la caractérisation des aires spécifiques montrant ces diminutions de volumes.

Les informations sont encore plus rares en ce qui concerne l'architecture fonctionnelle du cerveau dans le syndrome de Down. Les différences observées en spectroscopie de résonance magnétique comprennent un pic élevé de myoinositol chez les sujets trisomiques, qu'ils soient atteints de démence (Lamar et al., 2011) ou pas (Beacher et al., 2005), sans que cela soit corrélé à une quelconque modification du niveau de créatine ou N-acetylaspartate (Shonk and Ross, 1995). Une étude par ECG d'activation ipsilatérale et controlatérale des aires cérébrales a démontré des différences de réponses à une tâche motrice (mouvement des doigts) suivant les sujets porteurs du syndrome de Down (Virji-Babul et al., 2011). L'analyse électroencéphalographique a rmontré une diminution d'amplitude de la synchronisation du rythme alpha, indiquant une déficience de la synchronisation neuronale entre les régions corticales (Babiloni et al., 2010). Une étude IRMf menée pour détecter l'activité cérébrale lors d'une écoute passive a montré une réduction de l'activation cérébrale des aires impliquées dans le langage réceptif chez les sujets avec trisomie par rapport aux sujets témoins (Losin et al., 2009). Une étude ultérieure, durant un test de reconnaissance d'objets, a permis de mettre en évidence des différences d'associations entre l'activation cérébrale et les capacités visuo-spatiales chez les sujets avec trisomie par rapport aux personnes à développement normal (Jacola et al., 2011). Alors que ces études donnent des informations sur l'altération du métabolisme du cerveau et les mécanismes d'activation cérébrale, aucune étude n'a, à ce jour, utilisé les IRM de connectivité fonctionnelle ou les techniques de l'imagerie du tenseur de diffusion pour étudier le syndrome de Down.

La connectivité en IRM fonctionnelle (FcIRM) a été développée à partir de l'observation que les aires cérébrales fonctionnellement connectées présentent, temporellement, des fluctuations synchronisées du signal dépendant de la concentration d'oxgène dans le sang (signal BOLD, Biswal et al., 1995). En mesurant la corrélation temporelle entre les différentes régions du cerveau, les études par FcIRM ont prouvé ont montré la présence d'un réseau anatomique fonctionnel lui-même constitué de plusieurs réseaux neuronaux distribués et associés à différents domaines fonctionnels (Power et al., 2011; Yeo et al., 2011). Il existe parmi ces réseaux, des ensembles des régions spatialement hétérogènes et correspondent à une perception cognitive de haut niveau. Un réseau de contrôle attentionnel (également appelé réseau positif de tâche ou réseau exécutif) traite l'attention vers les stimuli externes (Anderson et al., 2010; Corbetta and Shulman, 2002; Fox et al., 2006). L'attention vers les stimuli internes ou à l'écoute d'un récit est traitée par le réseau cérébral en mode par défaut, aussi désigné sous le nom de « réseau de tâche négative » (Raichle and Snyder, 2007; Raichle et al., 2001).

Le traitement de nouveaux stimuli est assuré par le réseau de saillance ou réseau cingulé-insulaire (Seeley et al., 2007). D'autres réseaux sont associés aux fonctions sensorielles, motrices, visuelles, auditives et langagières (Damoiseaux et al., 2006). Il a été montré, dans d'autres anomalies neurodéveloppementales, que les réseaux à haut niveau nécessitant une communication synchronisée entre les différentes régions des deux hémisphères sont anormaux. Parmi ces données figurent: l'iimmaturité du développement des réseaux cérébraux dans le syndrome de Gilles de la Tourette (Church et al., 2009), une sous-connectivité généralisée dans l'autisme (Anderson et al., 2011d; Just et al., 2004; Muller et al., 2011), une organisation anormale des réseaux de l'attention chez les personnes atteintes d'un trouble du déficit de l'attention avec hyperactivité (Castellanos et al., 2008; Fair et al., 2010) et une connectivité cingulo-insulaire anormale chez les personnes atteintes de troubles obsessionnels compulsifs (Cocchi et al., 2011). Compte tenu de la spécificité des perturbations de la connectivité dans d'autres pathologies du neurodéveloppement, les schémas de connectivité anormale peuvent limiter les hypothèses quant aux mécanismes neuropathologiques dans le syndrome de Down.

Plusieurs défis se présentent pour étudier de la connectivité fonctionnelle chez les personnes avec trisomie ayant des déficiences intellectuelles profondes et sujets à beaucoup de mouvements durant l'examen, dû notamment aux manipulations bruyantes lors des mesures de connectivité fonctionnelle (Anderson et al., 2011c; Shehzad et al., 2009). Bien qu'une plus longue durée d'examen en scanner puisse améliorer la fiabilité des mesures pour chaque sujet, une durée plus longue d'examen amène le sujet à bouger davantage et entraîne une plus grande variation cognitive, augmentant le risque d'endormissement au cours de l'examen. Nous avons abordé ce problème en faisant passer des scanners à 15 sujets avec trisomie et 14 sujets en bonne santé sur des périodes de temps prolongées (50 minutes d'imagerie BOLD pour chaque sujet) pendant qu'ils regardaient des dessins animés. Une précédente étude a démontré une plus petite variation entre test et retest des mesuresde connectivité fonctionnelle obtenue lors du même dessin animés lors de l'état de veille non orienté (Anderson et al., 2011c). Nous avons étudié les deux groupes, en utilisant une aire dense de connexions entre toutes les régions de matière grise ainsi que les indicateurs de connectivité inter-réseaux. Grâce à la durée fixe des stimuli pour les différents sujets, nous avons également pu évalué les différences inter-groupes quant à la durée d'activation régionale du cerveau. De plus, nous avons comparé les résultats obtenus sur le syndrome de Down à un vaste échantillon d'examens en IRM fonctionnelles au repos de personnes avec autisme afin d'évaluer si les anomalies diffèrent dans ces deux pathologies neurodéveloppementales.

2. Matériels et méthodes

2.1. Spécificités des sujets

Toutes les analyses et les informations rassemblées pour cette étude ont été réalisées conformément aux directives établies par le comité d'examen institutionnel de l'université de l'Utah et après recueil du consentement éclairé de tous les sujets porteurs du syndrome de Down et de leurs tuteurs, ainsi que l'accord libre des sujets témoins. Les informations tirées d'ensembles de données anonymes et accessibles au public ont toutes été partagées conformément aux orientations élaborées par les commissions pour la protection des sujets humains des institutions concernées, tel qu'il a été décrit sur les sites internet relatifs à ce projet.

Parmi les participants au projet, ont été recrutés seize sujets porteurs du syndrome de Down, dont le génotypage permet de confirmer une anomalie du chromosome 21 chez chacun d'entre eux. Un des sujets a présenté une mosaïque génétique propre au syndrome de Down mais a montré un déficit facial et des déficits comportementaux et cognitifs caractéristiques du syndrome de Down. Un sujet avec trisomie a été écarté de toutes les analyses à cause de mouvements excessifs pendant l'examen. Les sujets témoins ont également été choisi parmi de sujets témoins de l'ensemble de données participant au projet. Une anamnèse et un entretien psychiatrique structuré ont été réalisés. Aucun sujet témoin n'a présenté d'antécédents d'anomalies du développement, d'apprentissage, cognitif, neurologique ou neuropsychiatrique de l'axe 1. Le QI verbal (QIV) et le QI de performance (QIP) ont été effectués à l'aide de la seconde édition du test d'intelligence Kaufman (Kaufman, 1990). Les QI ont été mesurés sur les sujets témoins âgés de 6 à 14 ans et sur les sujets avec trisomie âgés de 12 à 15 ans. Les IRM fonctionnelles au repos d'un échantillon de contrôle plus large ont été utilisées dans le but de définir une corrélation moyenne des classes de force de corrélation et de la longueur de trajet. Ces sujets faisaient partie du projet « 1000 Functional Connectomes Project » (FCON 1000, nombres = 623) et les individus à développement normal faisaient partie du projet "ADHD200" (nombres = 396).

Un des critères d'inclusion à remplir était d'être âgé de 7 à 30 ans, sauf indication contraire mentionnée dans le rapport précédent (Anderson et al., 2011b). Un patient supplémentaire et une étude cas-témoins ont été inclus, à partir du système d'échange de d'images cérébrales de personnes avec autisme (« ABIDE ») qui compte 964 sujets (517 d'entre eux sont des sujets à développement normal et 447 sont autistes) de 16 sites et 19 ensemble de données (DiMartino et al., 2013).

Chacun des sites a respecté différents critères, d'une part dans le diagnostic de l'autisme et d'autre part dans la vérification du développement normal chez les patients. Néanmoins, la plupart des sites ont utilisé l'ADOS (échelle d'évaluation) et l'ADI-R (entretien semi-structuré) dans le diagnostic de l'autisme. Il est possible de consulter les critères de diagnostic spécifiques pour chaque site à l'adresse suivante : fcon_1000.projects.nitrc.org/indi/abide/index.html. Le tableau 1 présente le taux démographique des patients. Le schéma 1 représente un histogramme de la répartition des âges des personnes avec trisomie, des cas-témoins et des participants des données de l'ABIDE.

	Age	VIQ	PIQ
Syndrome de Down (n)	15 – (9 H, 6 F)	11	11
DS moyenne des sujets avec Trisomie +/−	20.2 +/− 6.3 (14–34)	49.2 +/− 12.1	46.2 +/− 5.7
Sujets témoins: (n)	11- (8 H, 6 F)	6	6
DS moyenne des sujets témoins +/−	23.7 +/− 5.9 (15–39)	110.2 +/− 10.8	111.7 +/− 16.2
Valeur-p (Test t bilétéral)	0.14	$4.8 * 10^{-8}$	$2.6 * 10^{-9}$
Sujets témoins (état de repos)	1019	296	296
FCON 1000 :	(374 H, 249 F)		
ADHD 200	(216 H, 180 F)		
DS moyenne	18.3 +/− 5.6 (7–30)	114.9 +/− 13.7	110.2 +/− 14.0
ABIDE (état de repos)	964	781	796
Sujets témoins	(426 H, 91 F)	413	425
Sujet avec autisme	(396 H, 51 F)	368	371
DS moyenne des sujets témoins +/−	16.9 +/− 7.6 (6.5–56.2)	111.6 +/− 13.3	108.2 +/− 13.
DS moyenne des sujets autistes +/−	16.6 +/− 8.1 (7.0–64.0)	104.8 +/− 17.8	105.6 +/− 17.2

Tableau 1 : Présentation des résultats obtenus pour les sujets trisomiques, les sujets avec autisme et les sujets témoins participant à l'étude. L'âge, le QI verbal, le QI performance moyen et la déviation standard (DS) sont présentés pour chaque échantillon. La tranche d'âge est indiquée entre parenthèses.

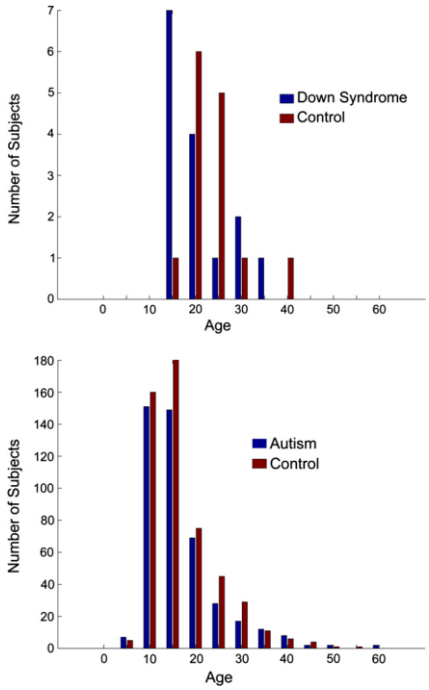

Schéma 1. Classe d'âge des sujets soumis aux analyses. Les résultats obtenus pour les sujets avec trisomie et les sujets témoins sont présentés dans l'histogramme ci-dessus et l'échantillon ABIDE (les deux groupes avec autisme et les sujets témoins) dans l'histogramme du dessous. Chaque histogramme est divisé par tranche d'âge de 5 ans.

2.2. Acquisition de données

Les images ont été obtenues sur un scanner Siemens 3 Tesla Trio équipé d'une antenne tête 12 canaux. Le protocole de scanner avait pour but d'acquérir une séquence anatomique MP-RAGE isotropique de 1 mm de résolution. Grâce à l'imagerie en écho-planaire (TR : 2.0 s, TE = 28 ms, l'imagerie parallèle GRAPPA avec un facteur d'accélération de 2,40 coupes à 3 mm d'épaisseur et une matrice de 64x64), des images ont pu être obtenues pendant que les sujets regardaient des dessins animés de Bugs Bunny (Looney Tunes – Golden collection – volume 1, Warner Home Video) (Anderson et al., 2011c). Les deux groupes ont été amenés à regarder dix extraits d'une durée de 5 minutes chacun, aucun des dessins animés étant été diffusé en entier.

Les 10 extraits suivants ont servi à l'étude, commençant à chaque fois à partir du début: "Le match de base-ball", "Saute qui peut", "Bugs et le taureau", "Quoi de neuf Docteur?", "Bunny et les urnes", "Le lapin de Séville", "Un coin paisible", "Un puma bien frappé", "Bugs Bunny casse-noisettes", et "Conflit de canard". Les composantes auditives et visuelles ont été prises en compte.

Grâce à une captation vidéo directement connectée aux yeux des sujets pendant l'examen, les deux groupes, les sujets–témoins et les patients avec trisomie, présentaient une bonne tolérance face aux dessins animés et sont restés éveillés lors de l'examen. Les données ont été obtenues pour chaque sujet pendant la diffusion des dix extraits de 10 minutes chacun. Le PC de stimulation a été synchronisé dès l'obtention de la première image en IRM du signal BOLD via un faisceau de fibres optiques émis par un scanner capable de rendre précisément la durée de l'examen dès le début de l'enregistrement.

2.3. Prétraitement de l'IRM fonctionnelle

Le prétraitement hors ligne des données IRMf a été effectué à l'aide des logiciels MATLAB (Mathworks, Natick, MA) et SPM8 (Wellcome Trust, Londres). Le premier délai de correction des coupes a été réalisé dans le but d'adapter l'acquisition inter-coupes. . Tous les mouvements qui pouvaient apparaître sur les images ont été corrigés en alignant les images IRMf. Les images IRMf par imagerie BOLD ont été coregistrées avec une séquence MP-RAGE de l'image anatomique de chacun des sujets. Toutes les images ont été normalisées selon la modélisation du cerveau de l'Institut Neurologique de Montréal (Taille de l'image: T1.nii dans le logiciel SMP8) avec contrôle manuel pour que la normalisation soit juste pour tous les sujets. Pour corriger le signal BOLD dû aux bruits physiologiques tel que le rythme cardiaque et la respiration, nous avons eu recours à l'algorithme de régression en utilisant les séries temporelles des voxels dans les tissus mous du visage, le LCS et la substance blanche afin de pouvoir corriger les corrélations artéfactuelles obtenues dans les données BOLD (Fox et al., 2009). Afin de limiter l'introduction d'anticorrélations artéfactuelles dans les données, aucune régression de signal global (GSR) n'a été réalisée (Anderson et al., 2011a; Murphy et al., 2009; Saad et al., 2012).

La régression de signal du cuir chevelu, des tissus mous du visage, du LCS et de la substance blanche a été réalisée après segmentation automatique de la matière grise, de la substance blanche et du LCS des séquences 3D de chaque sujet grâce au logiciel SPM8. Les images segmentées ont été examinées manuellement afin d'identifier correctement les composantes tissulaires. Pour chaque sujet, les séries temporelles du LCS ont été mesurées à partir des ventricules latéraux. Il a été possible d'obtenir ces images grâce à la sélection de voxels provenant de l'image segmentée du LCS de chaque sujet dans les limites des mesures de boîte englobante définie par les coordonnées INM : $-35 < x < 35$, $-60 < y < 60$, $30 < z < 30$. Les séries temporelles de la substance blanche de chaque sujet ont été obtenues à partir de la série temporelle moyenne des voxels dans la limite de deux régions d'intérêt (RI) dans le centre semi-ovale bilatéral (Coordonnées INM: à gauche: $x=-27$, $y = -7$, $z = 30$; à droite: $x=27$, $y =-7$, $z = 30$, chaque région d'intérêt avait un rayon de 10 mm).

Avant de retirer les séries temporelles de la substance blanche, un masque unique a été crée à partir de la carte segmentée de la matière grise de chaque sujet dans le but d'éliminer les voxels contenant de la matière grise. Comme nous l'avons décrit précédemment, un masque de tissu mou à partir des tissus mous du visage et du cuir chevelu a été utilisé. (Anderson et al., 2011a). Les séries temporelles moyennes du tissu mou, du LCS et de la substance blanche ont été utilisées comme régresseurs suivant un modèle linéaire général (utilisation de la fonction du modèle linéaire glmfit.m à l'aide de la boîte à outils Statistics Toolbox de MATLAB) dans les séries temporelles pour lesquelles nous pouvions observer le signal BOLD enregistré pour chaque voxel dans le cerveau. De plus, le meilleur résultat a été déduit des données tirées de la série temporelle de chaque voxel, ce qui nous a permis d'obtenir des images de séries temporelles avec un signal BOLD correct. Les séries temporelles obtenues pour chaque voxel étaient des filtres de bandes-passantes limitées à une fenêtre de fréquence allant de 0,001 Hz à 0,1 Hz Hz (Cordes et al., 2001) et ont notamment été décomposées en la somme d'une tendance linéaire afin de corriger la dérive du scanneur (ou « drift » du scanner). Aucun lissage n'a été réalisé. Ensuite, chaque cadre a été contrôlé lorsque les mouvements des sujets furent trop gênants à l'aide de la procédure rapportée par Power et al., (2012), (2012), et les cadres de calcul DVARS ou la racine carrée moyenne des mouvements des sujets > 0,2 ont été supprimés avant que les résultats de connectivité ne soit analysés.

2.4. Réseaux, sélection d'une RI et regroupements de RI à distance/classes de corrélation.

Une analyse des réseaux neuronaux a été réalisée à l'aide d'une parcellisation du cerveau dans les réseaux fonctionnels publiés par le chercheur Thomas Yeo et al., (2011). Nous avons utilisé une parcellisation du cerveau en sept régions, comme approche métrique pour la segmentation des images et la différenciation des réseaux à haut niveau. La moyenne des séries temporelles a été établie pour tous les voxels dans la limite de chacune des sept régions de chacun des sujets et la transformation de Fisher a été mesurée pour chaque couple de réseaux pour chacun des sujets.

Afin d'obtenir une plus haute résolution spatiale, 7266 régions d'intérêts ont été choisies pour former un treillis qui couvre la matière grise, tel qu'il été défini précédemment (Anderson et al., 2011b, 2011d; Ferguson et Anderson, 2011). La moyenne des RI atteignait une déviation standard de 4.9 +/− 1.3 pour des voxels isotropes de 3 mm. Pour chaque sujet, nous avons établi la moyenne de la série temporelle BOLD prétraitée, à partir des voxels de chacune des 7266 RI.

Les coefficients de corrélation linéaire de Pearson ont été calculés pour chaque paire de voxels afin d'obtenir une matrice de corrélation de 7266x7266 (26 393 745 de connexions par sujet) et toutes les valeurs de coefficient de corrélation ont été converties suivant la transformation Z de Fisher (Fox et al., 2009; Kennedy and Courchesne, 2008; Lowe et al., 1998; Murphy et al., 2009). La même procédure de traitement a été réalisée notamment sur 1019 sujets participant au projet des bases de données « 1000 Functional Connectome » et "ADHD 200", comme décrit précédemment (Anderson et al., 2011b; Ferguson et Anderson, 2011), et 964 sujets faisant partie de las base de données ABIDE. La corrélation moyenne entre chaque paire de RI de cet ensemble de données a été utilisée afin de regrouper les connexions dans un histogramme divisé en différentes classes à partir de la distance euclidienne existante entre les RI et la corrélation moyenne tirée des données où figurent les 1019 sujets.

2.5. Graphiques théoriques des analyses

Nous avons étudié la structure fonctionnelle cérébrale des sujets en établissant tout d'abord la moyenne des matrices de corrélation 7266x7266 des sujets avec trisomie et les deux groupes témoins,séparément. Ensuite, un graphique binaire non-orienté a été calculé ayant un seuil de densité d'arêtes de 7%. Enfin, l'algorithme Infomap a été inclu dans ces analyses afin de séparer les 7266 RI en réseaux ou en communautés (Rosvall et Bergstrom, 2008). Le coefficient de regroupement permet de mesurer le principe de ségrégation et représente la proportion des RI voisines du cerveau d'un individu qui partagent une même connexion. Un graphique binaire 7266 x7266 a été crée pour chaque sujet par le biais de corrélations des seuils absolus situés entre 0,1 et 0,5. La fonction clustering_coef_bu.m trouvée à l'adresse suivante : http://www.brain-connectivitytoolbox.net/ a été utilisée pour calculer le coefficient de regroupement pour chacune des 7266 régions d'intérêt, la moyenne ayant été faite par la suite, pour chaque sujet (Rubinov et Sporns, 2010).

2.6. Synchronisation entre les sujets.

Tous les sujets témoins et les sujets porteurs du syndrome de Down ont été examinés au scanner pendant que chacun d'entre eux regardait les 10 mêmes dessins animés. Dans l'optique de tester le temps nécessaire à d'activation du cerveau dans la phase d'enfermement, nous avons réalisé une analyse sur la synchronisation entre les sujets (Hasson et al., 2004, 2010). La concaténation des séries temporelles de chacune des 7266 régions d'intérêt (RI) a été obtenue pour chacun des sujets regardant trois de ces dessins animés. Quant au coefficient de corrélation, il a été obtenu à partir des régions d'intérêt homologues entre les couples sujets témoins/sujets témoins, sujets témoins/sujets malades et sujets malades/sujets malades. Nous avons ainsi constaté une corrélation importante entre les couples de sujets témoins.

Ces résultats ont pu être obtenus grâce à la somme du test des rangs de Wilcoxon qui établit un lien entre la corrélation des paires de séries temporelles aux séries analogues obtenues en mélangeant l'ordre d'une de ces séries temporelles et un taux de fausses découvertes recevable de $q < 0.05$ dans les régions d'intérêt.

3. Résultats

Les IRM fonctionnelles ont été obtenues pour 16 individus porteurs du syndrome de Down et 14 sujets témoins en bonne santé (50 minutes d'imagerie BOLD, 1550 volumes). Les volontaires avec trisomie étaient plus perturbés par l'IRM que les sujets témoins et ont éprouvé davantage de difficultés à rester calmes pendant les examens. Les mesures des mouvements des sujets se sont avérées bien plus élevées chez les sujets avec trisomie que chez les sujets témoins. Pour réduire ces mouvements et allonger la durée des scanners avec un état cognitif plus homogène (Anderson et al., 2011c), l'ensemble de l'IRMf BOLD a été réalisé pendant que les sujets regardaient des dessins animés de Bugs Bunny. Nous avons calculé les artéfacts de déplacement chimique correspondant à la somme de six types de mouvement différents obtenus en réalignant les images IRMf. Nous avons alors constaté que le déplacement chimique était de 0.18 +/− 0.07 mm chez les sujets avec trisomie et de 0.07 +/− 0.02 mm de 0,07+/- 0,02 mm chez les sujets en bonne santé (valeur p = 0,000016). Les données obtenues pour un sujet malade ont été rejetées car plus de la moitié des images obtenues présentaient des mouvements du cerveau supérieurs à 0,2 mm et avons soumis les 15 autres sujets malades à des analyses ultérieures.

Puisque même les différences les plus fines dans les mouvements de la tête ont été prises en compte dans les résultats différentiels de connectivité fonctionnelle (Power et al., 2012; Satterthwaite et al., 2012; Van Dijk et al., 2012; Yan et al., 2013), nous avons réalisé des corrections supplémentaires des mouvements de la tête en enlevant tous les volumes dès le début, avant et après avoir examiné au scanner l'ensemble des mouvements supérieurs à 0,2 mm et en concaténant les volumes restants (Power et al., 2012). Cette analyse nous a alors amené à exclure une moyenne volumétrique de 513 +/− 221 (740 maximum) chez les sujets avec trisomie et une moyenne volumétrique de 74 +/− chez les sujets sains sur un total volumétrique de 1550. Après avoir effectué une correction des mouvements, le déplacement chimique moyen des sujets avec trisomie était de 0.091 +/− 0.014 mm alors que les mouvements des sujets sains ont été de 0,062++/− 0.012 mm. Bien que la différence entre ces données ait été nettement réduite après correction des mouvements, une différence conséquente demeurait toujours présente.

Nous avons alors analysé les résultats obtenus du groupe de sujets avec trisomie en prenant uniquement en compte les volumes dont les artéfacts de déplacement chimique étaient de moins de 0,1 mm, ce qui a entraîné un déplacement chimique moyen de 0,062 +/- 0,005 mm, ces données étant similaires à celles obtenues pour le groupe de sujets sains (valeur p = 0,68). Cette condition nous a amené à exclure du groupe de sujets malades des volumes de 723 +/- 240 (1188 maximum). Aucune de ces analyses ne révèle de grandes différences dans les résultats compris entre 0,1 et 0,2, le seuil de correction requis pour le syndrome de Down. Ces résultats nous permettent donc d'affirmer que nous avons identifié avec succès les périodes de temps où les sujets ne bougeaient pas pendant l'IRM et que le seuil requis de 0,2 a été utilisés afin d'obtenir les résultats ci-dessous pour le groupe de sujets avec trisomie et pour le groupe de sujets sains.

3.1. Augmentation de la synchronie entre les réseaux dans le syndrome de Down

Nous commencé par évaluer les différences de synchronie existantes entre les réseaux à haut niveau. La définition de ces réseaux a été fondée sur la méthode de parcellisation du cerveau en 7 réseaux développée par le chercheur Thomas Yeo et al., (2011). Une série temporelle moyenne a été réalisée pour chacun des sujets à partir des voxels comprenant chacun des 7 réseaux du cerveau (après suppression des volumes dus aux mouvements de la tête) et la corrélation établie par la transformation de Fisher a été mesurée entre les séries temporelles de chaque couple de réseaux. Ces résultats sont illustrés dans le schéma 2. Pour chaque cas, nous avons pu observer une plus grande synchronie chez les sujets porteurs du syndrome de Down par rapport aux sujets sains. Même après la correction de multiples comparaisons dans 14 des 21 paires de réseaux avec un taux de fausses découvertes important $q < 0.05$ à travers 21 mesures, cette synchronie était toujours aussi importante. Une étude de cohorte chez les sujets avec autisme nous a permis de démontrer un modèle différent des anomalies de la synchronisation entre les réseaux. Des différences ont uniquement été détectées en mode par défaut et en paires de réseaux de l'attention (RMD/réseau de l'attention ventrale et RMD/réseau front pariétal). Bien que l'échantillon fût plus grand, les anomalies observées chez les sujets avec autisme étaient d'une magnitude moindre par rapport aux anomalies observées chez les sujets avec trisomie et étaient bien plus similaires aux résultats obtenus pour les sujets témoins.

Néanmoins, il est probable que la sensibilité à ces anomalies chez les sujets avec autisme soit limitée à cause de la variabilité inter-site des méthodes techniques d'analyse et des sujets.

Il peut arriver que ces données varient en fonction des techniques d'analyse puisque les résultats pour les sujets avec autisme ont été obtenus pendant que les sujets passaient les examens à l'état de repos alors que les sujets avec trisomie étaient en train de regarder des dessins animés. Les résultats des deux corrections de mouvements de 0,1mm et 0,2 mm sont montrés dans un nuage de points afin d'illustrer que le faible degré de mouvements restant après correction influençait peu les résultats. Ces résultats indiquent une augmentation de la synchronisation largement répandue entre les réseaux neuronaux chez les personnes avec trisomie, sans que nous puissions faire de grandes différences entre l'organisation temporelle de leurs réseaux. Une fois la corrélation anormalement élevée entre les réseaux étudiée, une comparaison post-hoc des QI a été réalisée afin d'évaluer si ces résultats étaient liés au QI comme mesure d'un handicap cognitif. Inversement, la synchronisation entre les réseaux liée aux résultats du test de QI des sujets avec trisomie ($r = -0.67$, valeur $p = 0.024$, test t bilatéral; voir schéma 3). Aucun lien n'a été constaté entre la corrélation des réseaux neuronaux et le QI verbal. Malgré tout, nous estimons que ce lien reste un élément intéressant à explorer, étant donné que cette analyse a été élaborée à partir du sous-ensemble d'un échantillon de sujets porteurs du syndrome de Down assez réduit ($n = 11$).

De plus, aucun lien n'a été constaté que ce soit entre le QI verbal ou le QI de performance chez les sujets avec autisme et entre la corrélation des réseaux neuronaux de chacune des 21 paires de réseaux examinées, tout comme aucune différence dans ces paires de réseaux, liée à l'âge des sujets, n'a été détectée. L'analyse qui nous a permis d'obtenir ces résultats était fondée sur la corrélation entre l'âge et les réseaux neuronaux que ce soit chez les sujets avec trisomie ou chez les sujets témoins. Les valeurs p de la corrélation entre l'âge et la synchronisation des réseaux variaient de 0,2 à 0,8 chez les deux groupes. Aucune autre covariation n'a été examinée pour établir une corrélation avec les résultats obtenus.

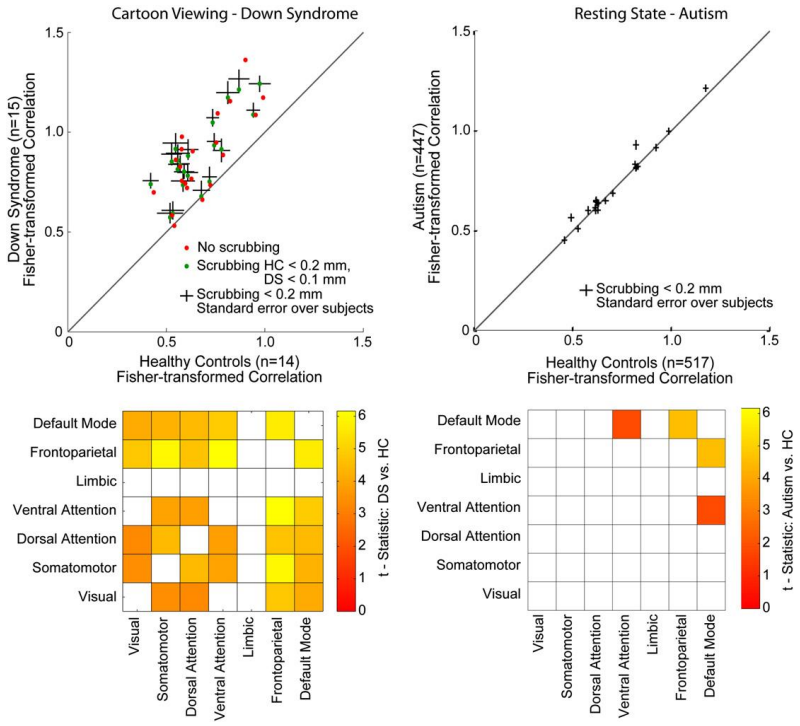

Schéma 2. Différences de connectivité inter-réseaux. Pour chaque sujet, les séries temporelles moyennes ont été obtenues à partir de voxels comprenant 7 réseaux du cerveau qui ne se chevauchent pas et le coefficient de corrélation de la transformation de Fisher a aussi été mesuré entre les séries temporelles pour chaque paire de réseaux neuronaux. En haut à gauche : présentation des valeurs de corrélation moyenne pour les groupes témoins et les groupes avec trisomie pour chaque paire de zones cérébrales. Les lignes verticales et horizontales montrent l'erreur type de cette moyenne obtenue d'un sujet à l'autre pour chaque paire de réseaux. La ligne en diagonal montre la valeur y = la valeur x. Les cercles verts présentent les résultats de la corrélation moyenne inter-réseau à partir d'un seuil de 0,1 mm afin de pouvoir supprimer les mouvements occasionnés par les sujets avec trisomie et les cercles rouges présentent des résultats analogues sans qu'un mouvement quelconque n'ait été supprimé. En haut à droite : présentation d'un nuage de points similaire d'une synchronie entre les réseaux des patients issus de l'ensemble de données ABIDE. Les lignes verticales et horizontales montrent l'erreur type de cette moyenne obtenue d'un sujet à l'autre pour chaque paire de réseaux. En bas à gauche : une augmentation importante (présentée en couleur) de la synchronie entre les réseaux a été trouvée pour 14 des 21 paires de réseaux à l'aide du TFD d'une valeur Q < 0,05 pour chaque paire de réseaux. Les scores-T pour un test t bilatéral de chaque paire de réseaux sont présentés sur l'échelle de couleurs. En bas : une augmentation importante (présentée en couleur) de la synchronie entre les réseaux a été obtenue pour deux paires de réseaux seulement chez un échantillon de sujets autistes.

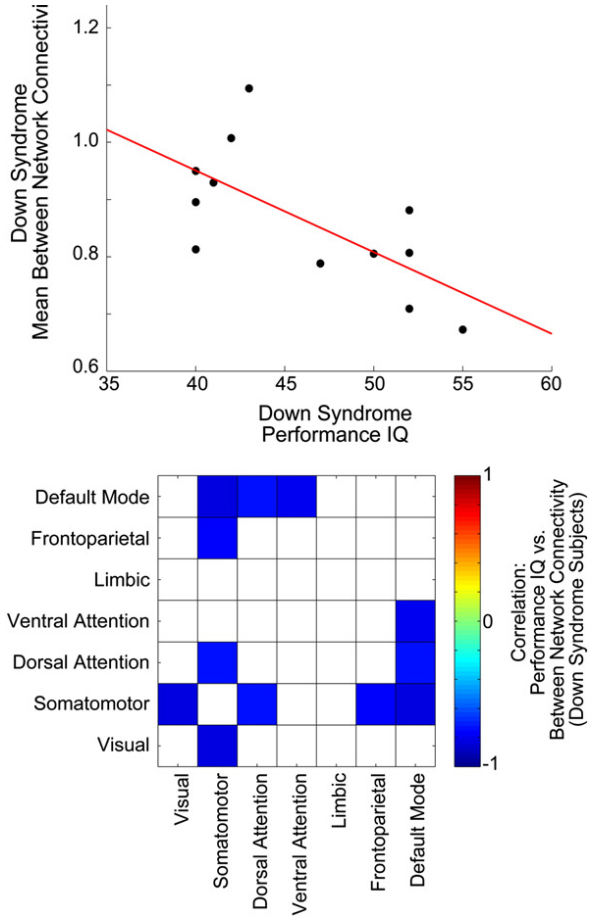

Schéma 3. Relation inversée des corrélations entre les réseaux de neurones et le QI performance chez les sujets avec trisomie. En haut : le nuage de points présentant la corrélation moyenne entre les réseaux par la transformation de Fisher (moyenne faite pour toutes les paires de réseaux) comparé à la performance QI des sujets porteur du syndrome de Down. En bas: Corrélations importantes entre les aires de réseaux des sujets témoins et la performance QI des sujets avec trisomie avec un taux de fausses découvertes de valeur q < 0,05 parmi toutes les paires de réseaux.

3.2. Distribution spatiale des différences de connectivité

Afin d'évaluer plus précisément la distribution spatiale des différences de connectivité chez les sujets avec trisomie, nous avons obtenus des séries temporelles pour chacune des 7266 régions d'intérêt (RI) en couvrant la matière grise d'une résolution spatiale de 5 mm (Anderson et al., 2011b, 2011d). Nous avons également calculé, deux par deux, les corrélations entre chaque couple de régions d'intérêt chez chacun des sujets, en utilisant la transformation de Fisher. Les tendances générales des différences de connectivité liées à la distance entre les régions et la force de corrélation d'un grand échantillon indépendant de sujets témoins (Ferguson et Anderson, 2011) sont présentées dans le schéma 4 entre les groupes de sujets témoins et les groupes de sujets porteurs du syndrome de Down. A titre de comparaison, des résultats similaires ont aussi été établis à partir d'un échantillon de 964 sujets (447 sujets avec autisme et 517 sujets sains) grâce à l'ensemble de données ABIDE qui fournit les IRM fonctionnelles à l'état de repos de ces 964 sujets. Les graphiques situés ci-dessus (schéma 3) Fig. 3, les classes bleues présentent un ensemble de "connexions"" pour lesquelles, la corrélation moyenne était plus élevée chez les sujets témoins, alors que les classes rouges présentent des ensembles de "connexions" pour lesquelles, la corrélation moyenne était plus élevée chez les groupes de patients (avec autisme ou avec trisomie).

Toutes les paires de régions figurent dans les graphiques ci-dessus, seules les paires de régions dont les valeurs-p patients/sujets témoins obtenues dans le test t bilatéral étaient inférieures à $p < 0,001$ figurent dans les graphiques plus bas. Une mesure de corrélation entre deux RI ne signifie pas forcément que ces deux RI soient liées par une connexion structurelle puisque la synchronisation peut aussi être le résultat d'un même input provenant d'autres régions du cerveau. Nous précisons que des paires de RI sont appelées "connexions" dans l'analyse présentée plus bas. Les connexions ont été rassemblées dans des classes sur la base de la distance euclidienne exprimée en millimètres entre les RI et la corrélation moyenne parmi les 1019 sujets sains qui font partie des ensembles de données «1000 Functional Connectome» et de l'ensemble de données ADHD 200(Ferguson et Anderson, 2011). Ces connexions ont été obtenues grâce à une méthode de prétraitement identique. Cette approche a permis non seulement de réduire le nombre de comparaisons à réaliser mais a également permis d'évaluer les tendances générales de la connectivité liée à de courtes/longues connexions à distance et des connexions anticorrélées/fortement corrélées.

Les classes ont été définies à partir des acquisitions IRMf au repos alors que les mesures des sujets avec trisomie/sujets témoins ont été obtenues à partir des données collectées pendant qu'ils regardaient des dessins animés. De cette manière, il est susceptible que des différences récurrentes de connectivité fonctionnelle soient présentes lors du visionnage de dessins animés avec une hypothèse nulle selon laquelle, ces différences affecteraient les deux groupes de manière identique. Il est possible que les données obtenues pour les sujets témoins de base de données ABIDE et les sujets témoins de la base de données ADHD 200 se chevauchent. Ainsi, les affectations de fréquences ont été calculées à la fois avec et sans les sujets faisant partie de la base de données ADHD 200 avec un minimum de différences afin de ne pas affecter les résultats montrés sur le schéma 4.

Par rapport aux sujets témoins, l'échantillon de patients avec trisomie présentait trois différences essentielles. 1. De courtes connexions à distance (distance inférieure à 4 cm entre les RIs) présentaient une connectivité fonctionnelle plus élevée chez les sujets avec trisomie. 21. Un petit nombre de fortes et lognues connexions à distance (équivalant à 6 et 12 cm entre les RI) étaient plus faible chez les sujets avec trisomie que chez les sujets témoins 3.Les RI « anticorrélées » présentaient une anti-corrélation plus faible chez les patients que chez les sujets témoins. Une distribution similaire des anomalies de connectivité a été observée chez les sujets avec autisme. Ces données ont été obtenues à partir d'un échantillon de 964 sujets collectées dans l'ensemble de données ABIDE et d'après les mêmes étapes de prétraitement, avec cependant, quelques différences notoires. Toutes les informations ont été obtenues à l'état de repos, sans qu'aucune tâche ne soit réalisée. La cohérence de ces observations s'appuie fortement sur des résultats précédemment inscrits dans un ensemble de données unique bien plus restreint (Anderson et al., 2011d). Pour les sujets avec autisme, les classes de couleurs des connexions à corrélation positive dans les ensembles de données FCON 1000 et ADHD 200 étaient moins corrélées et les connexions « anticorrélées » étaient encore moins « anticorrélées ». Une corrélation accrue a été observée chez les sujets porteurs du syndrome de Down parmi les connexions qui étaient relativement courtes à distance (inférieure à 5 cm), cette corrélation n'ayant pas été observée chez les sujets avec autisme.

Parmi les structures cérébrales les plus fréquemment associées aux connexions qui permettent de relever les différences chez les sujets porteurs du syndrome de Down figuraient : le cortex préfrontal médian, le précuneus antérieur, le sillon intrapariétal, la tête du noyau caudé, le putamen et le thalamus. Nous avons pu alors rendre compte de la forte coïncidence existante entre les résultats vus en mode par défaut des sujets avec autisme et les sujets avec trisomie. Les anomalies de connexions chez les sujets avec trisomie se situent le plus fréquemment dans le cortex préfrontal alors que chez les sujets avec autisme, ces anomalies se situent davantage dans le lobe temporal, pariétal et insulaire du cerveau. Le schéma 5 montre la distribution spatiale des connexions les plus anormales des deux échantillons, les sujets avec trisomie et les sujets avec autisme. Nous devons préciser que les résultats obtenus pour les premiers ont été obtenus durant le visionnage de dessins animés alors que pour les seconds, les résultats ont été obtenus au repos.

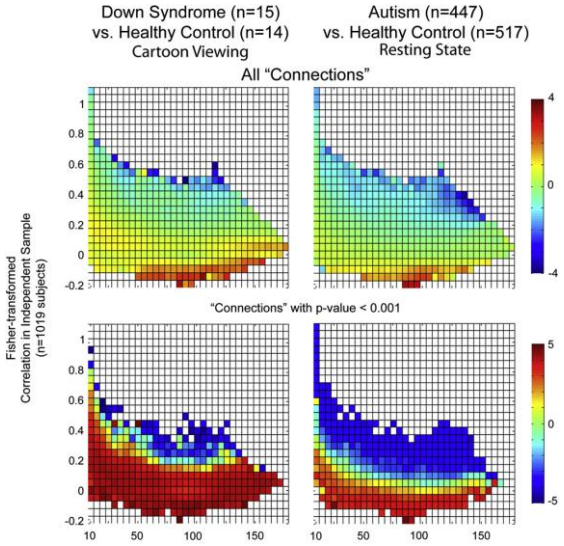

Schéma 4 Différences de connectivité fonctionnelle antre les deux groupes par rapport à la distance Euclidienne et la force de corrélation des connexions. 26,3 millions de "connexions" ont été regroupées dans des classes selon la distance entre les RI estimée en millimètres et la corrélation moyenne des connexions sur un échantillon de 1019 sujets inscrits dans les ensembles de données «1000 Functional Connectome» et "ADHD 200". Dans chaque classe figure le T-score moyen (test t bilatéral) entre les sujets avec trisomie et les sujets témoins (à gauche) ou entre les sujets avec autisme et les sujets témoins (à droite). En haut: le T-score moyen entre les groupes de toutes les "connexions" inclues dans la classe. En bas: le T-score moyen entre les groupes de toutes les “connexions" de la classe avec une valeur $p < 0.001$.

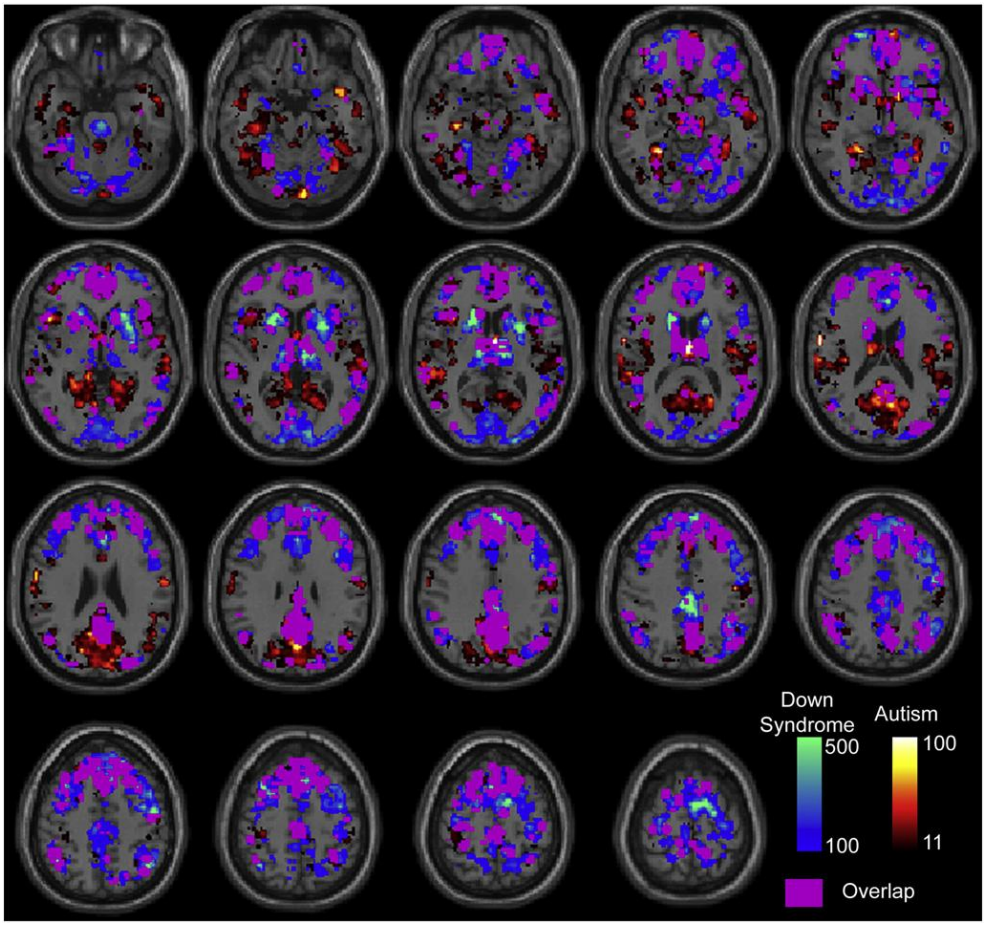

Schéma 5 Distribution spatiale des différentes "connexions" entre les sujets témoins et les patients (dont la valeur p <0.001). L'échelle de couleurs montre le nombre des connexions importantes limitées par une région d'intérêt donnée. Pour les 10 premières RI, les couleurs chaudes correspondent aux RI des sujets avec autisme et les couleurs froides aux RI des sujets avec trisomie. La couleur magenta correspond aux RI communes aux deux groupes. Ces images ont été obtenues sous forme de radiologies, les résultats du sujet étant transposé sur l'image de droite.

3.2. Architecture de la communauté des réseaux

Nous avons ensuite réalisé une analyse des réseaux cérébraux à l'aide de la théorie des graphes et avons repris les mêmes 7266 nœuds qu'au départ. Un graphe a été obtenu pour chacun des sujets dans lequel une arête (ou arc) entre deux nœuds a été ajoutée dans le cas où la corrélation de transformation de Fisher entre les nœuds était supérieure à 0,1 (seuil minimum fixé) ou 0,5 (seuil maximum fixé).

Le coefficient de regroupement, une méthode qui permet de mesurer la proportion des arêtes contenant un nœud en dehors de toutes les arêtes possibles contenant le nœud, a été obtenu pour chaque nœud. Le coefficient de regroupement moyen entre les nœuds était plus élevé chez les sujets avec trisomie que chez les sujets témoins (Seuil minimum fixé: Sujets avec trisomie: 0,636 +/− 0,024, sujets sains: 0,543 +/− 0,019, valeur p = 0,007; seuil maximum fixé: sujets avec trisomie: 0,344 +/− 0,013, sujets sains: 0,277 +/− 0,014, valeur p = 0,002). On a obtenu une matrice de corrélation 7266x7266 pour chaque sujet et avons alors fait une moyenne des deux groupes, sujets porteurs du syndrome de Down et sujets témoins séparément, afin d'obtenir une matrice de corrélation moyenne pour chacun des deux groupes pendant que tous regardaient des dessins animés. Une matrice similaire a été construite à partir de 1019 sujets témoins à l'état de repos, faisant partie des ensemble de données FCON 1000 et ADHD 200. Une parcellisation du cerveau a été réalisée à l'aide de l'algorithme Infomap (Power et al., 2011; Rosvall et Bergstrom, 2008) pour chacun des sujets des deux groupes.

L' image 6 montre les 7 communautés les plus peuplées (qui couvrent presque tout le cerveau) pour chacun des trois échantillons. Bien qu'il existe des différences entre les échantillons des deux groupes d'étude, l'ensemble des structures communautaires des réseaux restent similaires. Dans l'échantillon de contrôle le plus petit, les réseaux de l'attention visuelle et dorsale se situent dans une seule et même communauté, sans doute parce que les informations ont été obtenues pendant que les sujets regardaient des dessins animés lorsqu'une synchronisation était notable dans le cortex visuel et le cortex pariétal en réponse aux stimuli visuels (cf: les dessins animés). Pour les deux échantillons de contrôle, le cortex préfrontal, le cortex cingulaire postérieur et le carrefour temporo-pariétal en mode par défaut font partie de la même communauté. Dans le plus petit échantillon de contrôle, le rôle de l'attention dans le réseau fronto-pariétal ventral n'a pu être résolu. Cependant, dans le cas des sujets avec trisomie, la structure du réseau en question est nettement plus simplifiée, les communautés étant définies grâce à leur proximité au niveau local. Les noyaux postérieurs en mode par défaut (c'est-à-dire la jonction temporo-pariétale, le cortex cingulaire postérieur et la partie latérale du lobe temporal) ne sont pas visibles, et le réseau neuronal de l'attention n'a pu être défini comme faisant partie d'une communauté de réseaux.

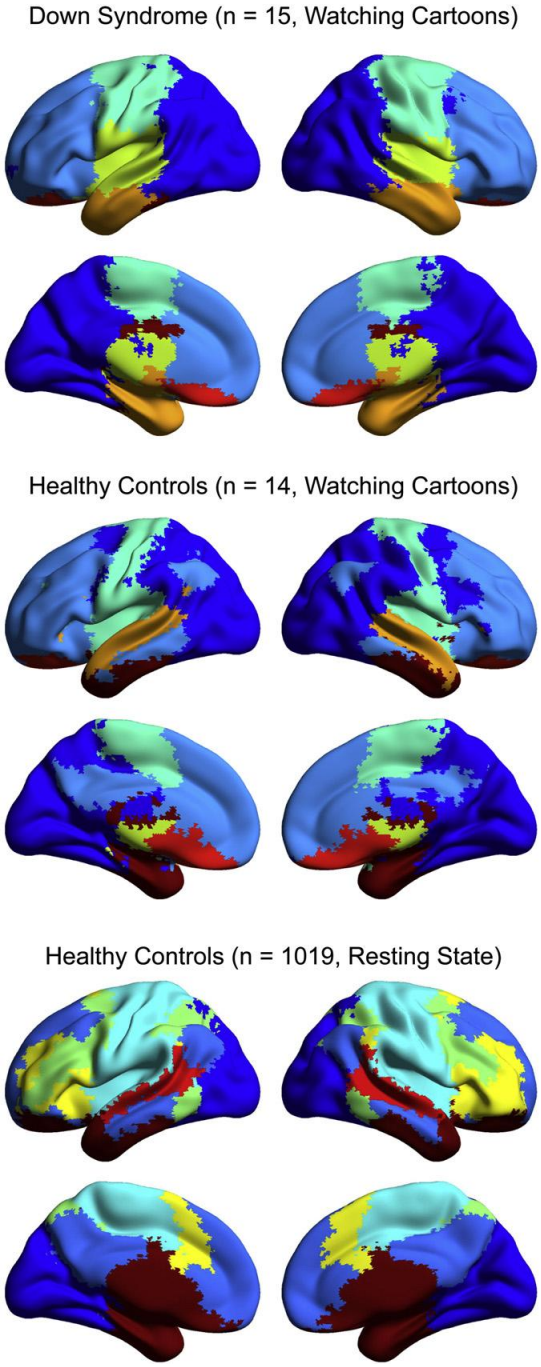

Image 6: Parcellisation du cerveau dans les communautés fonctionnelles chez les sujets avec trisomie, les sujets sains et un large échantillon de sujets témoins. Les données pour les sujets avec trisomie et les sujets sains ont été obtenues pendant que chacun d'entre eux regardait des dessins animés, alors que les données du large échantillon de sujets témoins ont été obtenues à partir des données des sujets au repos pendant de courtes périodes de temps. Pour chacune des images, le seuil était fixé à 7 réseaux. Toutefois, les régions apparaissant en rouge et en brun sur les images sont des compilations de plusieurs réseaux neuronaux.

3.4. Synchronisation neuronale entre les sujets témoins

Grâce aux IRM cérébrales obtenues pendant que les sujets regardaient les mêmes dessins animés d'une durée de 10 minutes dans le même ordre, le stimulus étant été programmé dès le début des scanners, nous avons pu faire des comparaisons supplémentaires entre les deux groupes sur le temps relatif d'activation cérébrale face aux stimuli. Nous avons mesuré les séries temporelles pendant la diffusion des dix dessins animés pour chacune des 7266 régions qui entraient dans l'analyse de la connectivité, puis la synchronisation neuronale entre des couples de sujets. Puisque les stimuli étaient le seul point commun entre les deux groupes, les aires cérébrales qui présentaient une synchronisation entre les sujets participent probablement au traitement des stimuli visuels. Hasson et al., 2004, 2008). Dans l'image 7, nous montrons les régions qui ont été sensiblement synchronisées à travers 91 groupes de 14 sujets témoins et 105 groupes de 15 sujets avec trisomie. Cette synchronie était très claire dans le cortex visuel primaire et le cortex visuel secondaire, l'aire de Wernicke et l'aire de Broca, impliquée elle aussi dans le traitement du langage et les régions du cerveau responsable de l'attention (sillon intrapariétal, lobe temporel et les aires rétinotopiques). Letest de la somme des rangs de Wilcoxon a permis de déterminer une synchronisation importante chez les sujets appariés en fonction de la corrélation des mêmes RI des sujets avec trisomie et les sujets témoins. Cette synchronisation a pu être comparée à la corrélation des versions floues des mêmes séries temporelles et corrigées par la suite, afin de la soumettre à de multiples comparaisons grâce au taux de fausses découvertes $q < 0,05$ à travers les RI. Le cerveau des sujets avec trisomie était moins synchronisé au cerveau des autres sujets avec trisomie ou sujets témoins que ne l'était le cerveau des sujets témoins aux autres sujets témoins. De cette manière, même si l'analyse de connectivité fonctionnelle a montré une plus grande synchronie des réseaux chez les sujets avec trisomie que chez les sujets témoins, celle-ci n'a pas provoqué davantage de réactions capables d'être reproduites face aux stimuli à travers les sujets. En revanche, ces informations indiquent que les réponses du cerveau des sujets avec trisomie face aux stimuli sont plus vulnérables et plus idiosyncrasiques.

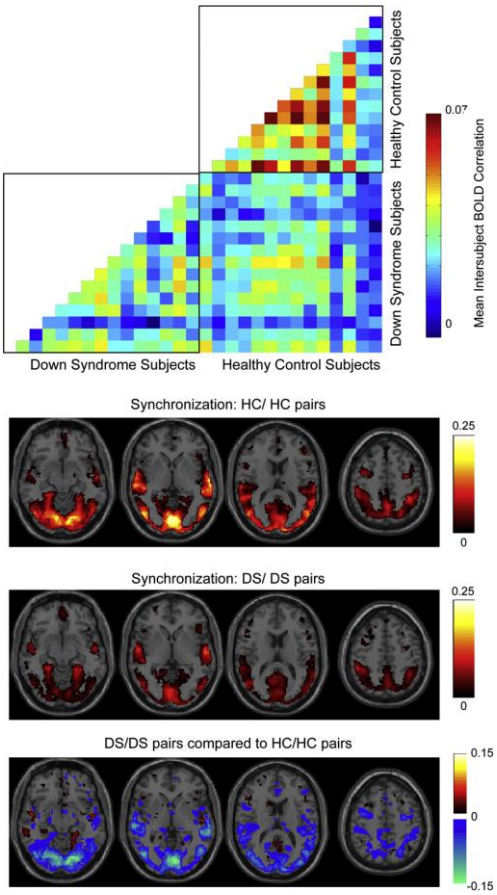

Image 7: Synchronisation entre les sujets face aux stimuli visuels En haut: synchronisation entre chaque sujet apparié. L'ensemble des séries temporelles qui a duré 50 minutes a été corrélé dans chacune des 7266 RI et la corrélation moyenne entre les sujets de la transformation de Fisher a été établie à travers toutes les RI pour chaque sujet apparié, dont le résultat est illustré en couleur dans le graphique. En bas: présentation de la corrélation importante entre les sujets parmi les couples sujets témoins/sujets témoins et sujets avec trisomie/sujets avec trisomie ainsi que les différences entre les deux groupes de sujets appariés, définies grâce au test de la somme des rangs de Wilcoxon. Un taux recevable de fausses découvertes (FDR, $q < 0,05$) a été autorisé pour toutes les valeurs p utiles à la mesure de la synchronisation entre les sujets à partir de toutes les régions et de tous les sujets appariés. Une corrélation minimale liée à des valeurs p inférieures à ce seuil a été retenue comme un seuil de corrélation important. Les régions dont la corrélation moyenne entre les couples de sujets était plus grande que la valeur de corrélation ont été considérées comme importantes et sont illustrées en couleurs sur les images. L'échelle de couleurs illustre la corrélation de la transformation de Fisher chez tous les couples de sujets pour une région donnée.

4. Explications

Les images BOLD ont été obtenues pour des groupes de sujets avec trisomie et de sujets de témoins à développement normal pendant que chacun d'eux regardaient des dessins animés. Les patients porteurs du syndrome de Down montraient des degrés plus élevés de synchronie entre les réseaux à haut niveau ainsi qu'entre la plupart des régions où l'on retrouve de la matière grise. Parmi les plus longues connexions entre les régions du cerveau séparées de plus de 6 cm, les sujets avec trisomie ont émis une plus faible connexion, uniquement dans un sous-ensemble relativement petit des régions les plus corrélées, que cette corrélation soit positive ou négative. Indépendamment de la distance qui sépare les différentes régions du cerveau, des couples de régions qui manifestaient une anticorrélation dans un large échantillon de contrôle, manifestaient également une corrélation accrue (anticorrélation réduite) chez les personnes avec trisomie. Des différences similaires ont été constatées dans un grand échantillon de sujets avec autisme et de sujets témoins, mais dans une moindre mesure. De plus, les sujets avec autisme ne présentaient pas la synchronie accrue à faible portée qui a pu être observée chez les sujets avec trisomie. Cette augmentation généralisée de la synchronie au niveau du cerveau ne concordait pas avec un surcroît de réceptivité plus uniforme ou solide aux stimuli visuels.

En revanche, l'activité temporelle cérébrale des sujets avec trisomie était moins corrélée à celles des autres sujets avec trisomie ou d'autres sujets témoins qu'elle ne l'était pour les sujets témoins. La corrélation entre les réseaux n'était pas la même chez les groupes de sujets avec trisomie et les sujets avec autisme. Nous avons pu observer une synchronie accrue entre les réseaux à haut niveau des sujets porteurs du syndrome de Down pour chaque couple de réseaux, alors que cette synchronisation était manifestement plus grande chez les sujets avec autisme mais uniquement entre le mode par défaut et les réseaux réceptifs qui supportent l'attention exogène tels que le réseau fronto-pariétal ventral et le réseau fronto-pariétal dorsal. La variabilité inter-site dans l'ensemble de données ABIDE peut réduire la sensibilité, les anomalies étant bien plus similaires aux sujets témoins qu'aux sujets avec trisomie. Une précédente analyse des données de l'ABIDE a montré la présence de plusieurs sources de variabilité entre les sites, sans toutefois corroborer les principales conclusions relatives à la prédominance de l'hypo-connectivité de la connectivité entre les hémisphères du cerveau et la connectivité cortico-corticale (DiMartino et al., 2013).

Nos résultats développent ces conclusions et démontrent que la connectivité des réseaux est le plus souvent anormale entre le réseau par défaut du cerveau et les réseaux de l'attention et que des connexions corrélées négativement au cerveau sont plus faibles chez les sujets avec autisme. Cette connectivité entre les réseaux de neurones dont les anomalies étaient réduites aux réseaux interne vs externe de l'attention est étrange, étant donné les anomalies bien définies de la connectivité du réseau par défaut chez les sujets avec autisme (Assaf et al., 2010; Kana et al., 2009; Kennedy and Courchesne, 2008; Lombardo et al., 2010; Mason et al., 2008; Monk et al., 2009;Weng et al., 2009), et l'échec de désactivation du réseau par défaut pendant les tests d'évaluation de l'attention. Compte tenu de l'anticorrélation entre le réseau par défaut et le réseau de l'attention (Fox et al., 2005), ces résultats laissent à penser que la plus faible ségrégation de la qualité intrinsèque des réseaux attentionnels internes et externes est un marqueur propre aux anomalies de connectivité chez les sujets avec autisme. Ces résultats apportent une première évaluation des caractéristiques des anomalies de la connectivité des réseaux cérébraux des sujets avec trisomie et représentent une des premières spécificités de la connectivité fonctionnelle chez les patients présentant de graves troubles des fonctions comportementales et cognitives. L'imagerie médicale structurelle préalable et les observations cliniques chez les sujets avec trisomie ont permis d'identifier les anomalies du volume cérébral de l'hippocampe (Pinter et al., 2001), du cortex cingulaire, (White et al., 2003), et du lobe temporal (White et al., 2003), ainsi que le volume du vermis du cervelet où les réductions de volume ont été associées aux troubles de l'exécution du mouvement (Rigoldi et al., 2009).

Nous avons également découvert que le cortex cingulaire semble être surprésenté parmi les connexions présentant sensiblement une connectivité fonctionnelle différente entre les groupes (Figure 5), bien que, d'après nos résultats, les régions les plus souvent impliquées étaient la tête du noyau caudé, le putamen et les thalamus. Ces observations présentent non seulement des similarités mais aussi des différences entre les aires où les anomalies de la connectivité cérébrale chez les sujets avec autisme sont plus importantes et les aires d'association du cortex cérébral en mode par défaut et les réseaux attentionnels des sujets témoins sont davantage impliquées (Anderson et al., 2011d), avec une participation toute particulière des régions comprenant les fonctions relationnelles du cerveau (Gotts et al., 2012). Il a notamment été constaté que la connectivité corticostriée est anormale chez les sujets avec autisme à cause d'une connectivité accrue dans les projections corticostriées (Di Martino et al., 2011).

La distribution des anomalies de la connectivité fonctionnelle vient aussi corréler les études comportementales des anomalies constatées chez les sujets porteurs du syndrome de Down. La forte implication des anomalies de connectivité dans le cortex préfrontal concorde avec les résultats d'analyse de l'Arizona Cognitive Test Battery (ACTB), un test conçu spécialement pour l'étude des capacités cognitives des personnes avec trisomie, où les mesures neuropsychologiques analysant l'activité du cortex préfrontal, font partie des principales anomalies diagnostiquées chez les sujets atteints de Trisomie 21(Edgin et al., 2010). Les mesures de la capacité d'inhibition de réponses se sont également avérées fortement anormales, les métriques d'inhibition étant corrélées aux bilans médicaux des parents et les fonctions cérébrales des patients (Edgin et al., 2010). Néanmoins, le rôle de l'inhibition dans le montage de tests neuropsychologiques semble être indirectement lié, voire pas lié du tout, à des anomalies généralisées dans les corrélations négatives que nous pouvons observer dans la connectivité fonctionnelle. Les anomalies de la synchronisation neuronale dans le syndrome de Down se reflètent dans une version simplifiée des réseaux à haut niveau qui correspond à notre échantillon de sujets témoins. Quelques différences sont susceptibles d'être liées à l'acquisition d'images grâce aux stimuli visuels, mais les deux groupes témoins montrent des réseaux normaux de connectivité fonctionnelle dont les régions cérébrales clés sont distribuées, alors que l'organisation des réseaux cérébraux des sujets avec trisomie se caractérise par une architecture lobaire dominée par les relations de connectivité locale.

Ce phénomène pourrait être dû à l'absence de corrélations négatives, ou trop faibles, entre les régions cérébrales ou bien à une diminution de fortes corrélations fortes à distance. Si ces communautés constituent des domaines fonctionnels du cortex cérébral, ce serait un signe indiquant la capacité réduite des sujets avec trisomie à assimiler l'information dans des régions cérébrales distantes en des réseaux cohérents, avec une diminution de la ségrégation des réseaux de grande échelle du cortex associatif (Fair et al., 2007). Bien que les sujets porteurs du syndrome de Down présentaient globalement davantage de réseaux synchronisés, cette synchronie ne semblait pas s'adapter aux stimuli extérieurs. Malgré l'augmentation de la synchronie entre les réseaux de neurones, les sujets avec trisomie présentaient une synchronie réduite face au contenu des dessins animés, par rapport aux autres sujets. Ainsi, l'activité intrinsèque mesurée du cerveau relevait davantage de l'idiosyncrasie et montrait peu de signes liés au traitement du contenu des dessins animés vers les réseaux à haut niveau des sujets avec trisomie.

Cette conclusion a été tirée de l'observation des patients avec trisomie, qui, face aux dessins animés, n'étaient pas correctement synchronisés entre eux. De même après comparaison avec les sujets témoins, la synchronisation relevée chez les sujets témoins était plus faible que celle relevée chez les autres sujets témoins Ces résultats n'appuient pas directement une hypothèse dominante de la neuropathologie du syndrome de Down et de l'augmentation des ratios d'inhibition et d'excitation. Le modèle murin de la Trisomie 21, Ts65Dn, montre une faible potentialisation à long terme due à une activation limitée des récepteurs NMDA, avec un effet de sauvetage de la PLT lorsque l'inhibition est supprimée par un récepteur GABAa antagoniste (Belichenko et al., 2004; Kleschevnikov et al., 2004). Il est cependant difficile de comparer directement nos résultats aux observations électrophysiologiques dans le modèle murin car, d'un part cela mènerait sans doute à des conclusions divergentes des effets aigus face aux effets chroniques et d'autre part car nous comptabilisions des données qui couvrent un large ensemble de régions cérébrales et non pas des microcircuits. Au moins une étude a prouvé une hyperconnectivité dans le modèle murin Ts65Dn dans la région CA3 de l'hippocampe (Hanson et al., 2007).

Nous n'avons pas analysé les connexions du cerveau spécifiques à l'hippocampe. De plus, nous ne possédons pas de résolution spatiale suffisante pour éclairer un éventuel débat sur les microcircuits de l'hippocampe, mais aborder le traitement thérapeutique du syndrome de Down en freinant l'inhibition dans les circuits costico-striataux aiderait à connaître l'étendue de l'augmentation de la connectivité locale observée, qui serait causée par de faibles connexions inhibitrices corticocorticales dans le néocortex. Nos résultats pourraient correspondre à une déficience de l'inhibition à longue distance, dans la mesure où les régions corrélées négativement reflètent à un certain niveau les projections inhibitrices et non le retrait de l'excitation. Le schéma 2 ci-dessous présente un résumé de ces résultats. Nos données semblent correspondre avec une hypothèse de déficience des circuits de neurones inhibitoires dans le syndrome de Down qui se manifeste sans doute par une réduction de l'anticorrélation des régions cérébrales, une plus faible différenciation de ces régions cérébrales et une augmentation globale de synchronie. Une telle hypothèse semble cadrer avec une prévalence accrue de l'épilepsie chez les sujets avec trisomie (McVicker et al., 1994). Néanmoins, la déficience de l'inhibition est le seul mécanisme possible afin de tirer des conclusions sur la connectivité fonctionnelle que nous pouvons observer.

La réduction de l'anticorrélation dans les régions cérébrales semble également due à une diminution de l'inhibition, à un retrait de l'excitation ou aux effets d'un réseau complexe d'inputs communs. Une interprétation claire de ces résultats nécessitera une preuve corroborante tirée d'autres méthodes des modèles à la fois humain et animal telles que les mesures électrophysiologiques directes. Les augmentations généralisées de la connectivité chez les sujets porteurs du syndrome de Down forment une étape préliminaire, malgré la forte implication des mécanismes neuropathologiques des déficiences intellectuelles. Nous avons remarqué qu'une plus grande importance des mouvements des sujets durant les examens était sans doute due à une connectivité artéfactuelle plus grande au niveau local et une réduction d'une longue connectivité à distance (Power et al.,2012). De plus, il a été régulièrement constaté que les cerveaux des sujets avec trisomie présentaient un volume intracrânien plus petit comparé aux cerveaux des sujets à développement normal. (Aylward et al., 1999; Kesslak et al., 1994; Raz et al., 1995).

Ce constat pourrait être dû au fait que, lors de la réalisation de la normalisation spatiale du cerveau à partir du cerveau de référence du MNI (Montreal Neurological Institute), le volume moyen de chaque voxel de départ dans l'acquisition des images en résonance magnétique sera calculé en prenant en compte les voxels voisins. Ce calcul sera rendu possible grâce à la formation d'une nette expansion durant la normalisation spatiale. Néanmoins, nous pouvons observer une connectivité accrue quelques centimètres plus loin et entre les réseaux à haut niveau où il est peu probable que le calcul moyen du volume soit pertinent. Nous avons pris soin de corriger rigoureusement les mouvements des sujets en corrigeant une première fois les mouvements, en prenant en compte la régression des paramètres du mouvement et en corrigeant ensuite le recueil de données faussées par les mouvements des sujets durant l'acquisition. Une correction encore plus précise chez les groupes porteurs du syndrome de Down ne semblait pas modifier les résultats obtenus. La conception expérimentale de l'IRMf a notamment aidé à atténuer les effets du mouvement des sujets grâce à l'acquisition de longues séquences d'imagerie pour chaque sujet et a permis d'exclure les données faussées par les mouvements du patient tout en retenant un grand nombre de volume par sujet pour les analyses. D'autres études, utilisant des méthodes électrophysiologiques ou des techniques d'imagerie où il n'est pas nécessaire de procéder à une normalisation, pourrait contribuer à confirmer dans quelle mesure la connectivité locale augmente chez les sujets porteurs du syndrome de Down et qu'il est possible de la mesurer.

Nos données posent des hypothèses supplémentaires qui pourraient être soumises à des tests, à l'aide de techniques électrophysiologiques. L'idée serait de partir de l'activation retardée du lobe temporal afin d'aboutir à une stimulation naturelle. La tranche d'âge des deux cohortes, sujets porteurs du syndrome de Down et sujets témoins, est relativement large pour cette étude, allant de l'adolescence à l'âge adulte. Une taille réduite de l'échantillon limite la possibilité à détecter les différences de connectivité liées à l'âge et présente à chaque stade de développement des sujets avec trisomie. Pour chacune des 21 paires de réseaux comprises dans notre échantillon, aucune différence dans la corrélation inter-réseaux n'est due à l'âge, que ce soit chez les sujets avec trisomie ou les sujets témoins. Néanmoins, des différences au cours du développement dans la connectivité ne sont pas exclues dans notre étude et devront être soumises à une étude supplémentaire. Dans le but de réaliser de plus longs examens sans perturber les sujets, nous acquérons des images pendant que les sujets regardent des dessins animés. Etant donné que les inputs auditifs et visuels étaient présents lors de l'acquisition d'images, il y a de fortes chances pour qu'ils subissent des changements systématiques dans la connectivité fonctionnelle et soient non seulement associés à la synchronisation des inputs audiovisuels mais également à une plus grande synchronisation de la co-activation des régions impliquées dans l'attention et le langage.

Nous avons alors exploité ces différences dans l'évaluation de la synchronisation entre les sujets. Cependant, quelques précautions s'imposent dans la comparaison directe des moments de repos et les moments d'acquisition des images à cause des similitudes que présentent les différences systématiques de connectivité fonctionnelle. Dans un précédent rapport, ces différences étaient suffisamment importantes pour qu'un classeur puisse distinguer les images de la connectivité fonctionnelle acquises à l'état de repos et avec les stimuli visuels pendant une durée d'examen de cinq minutes. (Anderson et al., 2011c). Nous constatons que les sujets porteurs du syndrome de Down peuvent avoir des réactions différentes face au contenu des dessins animés qui influent sur les résultats de connectivité, présentés ci-dessus. Bien que ce constat ne serait pas à exclure pendant l'acquisition d'images à l'état de repos, étant donné qu'un « état de repos » est en lui-même une tâche qui peut être réalisée de différentes manières, car cette tâche présente moins de contraintes et est plus facile à caractériser. Même avec un échantillon réduit de 15 sujets avec trisomie, nous pouvons nettement apercevoir d'importantes anomalies de connectivité.

Etant donné que les sujets porteurs du syndrome de Down ont un niveau de fonctionnement plus réduit que la plupart des autres populations cliniques étudiées, il est probable que les anomalies de la connectivité que nous observons ne soient pas propres au syndrome de Down mais propres à des conséquences en aval des anomalies génétiques corrélées et/ou responsables de la gravité de la dysfonction cognitive. . La relation inverse entre le QI de performance et la synchronie cérébrale nous amène à penser que les anomalies de synchronie neuronale ne sont que des artéfacts du mouvement de la tête, de la respiration ou de l'étiologie vasculaire. Des études menées auprès de personnes présentant des déficits intellectuels pourraient permettre d'évaluer si une augmentation de la synchronie neuronale est propre à la pathophysiologie du syndrome de Down.

Tableau 2 : **Conclusions de la présente étude et des résultats du modèle murin Ts65Dn du syndrome de Down.**
Connectivité en IRM (humains) - modèle murin Ts65Dn
Faibles connexions à distance - Activation réduite des récepteurs NMDA. Faibles connexions négatives (Toutes distances) - PLT réduite Augmentation des faibles connexions à distance (1–5 cm) - Augmentation du ratio inhibition/excitation Architecture simplifiée des réseaux - Rétablissement de la PLT grâce aux GABAA antagonistes, hyperconnectivité de la région CA3 (hippocampe)

Connaissances

Ce projet a été mené grâce aux subventions d'instituts nationaux de la santé enregistrées sous les nombres: R01HD67731 et K08MH092697, des fondations "Flamm Family Foundation", "Morrel Family Foundation" et "Ben B. and Iris M. Margolis Foundation".

Le contenu de ce projet relève de l’entière responsabilité de ses auteurs et ne présente pas nécessairement les positions officielles de l'Institut National de la Santé Mentale ou des instituts nationaux de la santé. La liste des sources de financement des bases de données comprenant "1000 Functional Connectome Project" est disponible sur le site: fcon_1000.projects.nitrc.org/fcpClassic/FcpTable.html et la liste des sources de financement pour la base de données "ADHD200 Dataset" est disponible sur le site: fcon_1000.projects.nitrc.org/indi/adhd200/index.html. Les sources de financement de la base de données ABIDE dataset peuvent être consultées à l'adresse: fcon_1000.projects.nitrcc.org/indi/abide.

Bibliographie

Anderson, J.S., Ferguson, M.A., Lopez-Larson, M., Yurgelun-Todd, D. Topographic maps of multisensory attention. Actes de l'académie Américaine des sciences, vol. 107, 2010,p. 20110-20114.

Anderson, J.S., Druzgal, T.J., Lopez-Larson, M., Jeong, E.K., Desai, K., Yurgelun-Todd, D. Network anticorrelations, global recession and phase-shifted soft tissue correction. Human Brain Mapping, vol. 32, 2011a, p. 919–934.

Anderson, J.S., Ferguson, M.A., Lopez-Larson, M., Yurgelun-Todd, D., Connectivity gradients between the default mode and attention control networks. Brain Connection, vol. 1, 2011b, p. 147–157.

Anderson, J.S., Ferguson,M.A., Lopez-Larson,M., Yurgelun-Todd, D. Reproducibility of single-subject functional connectivity measurements. AJNR. American Journal of Neuroradiology, vol. 32, 2011c, p. 548–555.

Anderson, J.S., Nielsen, J.A., Froehlich, A.L., Dubray, M.B., Druzgal, T.J., Cariello, A.N., Cooperrider, J.R., Zielinski, B.A., Ravichandran, C., Fletcher, P.T., Alexander, A.L., Bigler, E.D., Lange, N., Lainhart, J.E.Functional connectivity magnetic resonance imaging classification of autism. Brain, vol. 134, 2011d, p. 3742–3754.

Assaf, M., Jagannathan, K., Calhoun, V.D., Miller, L., Stevens, M.C., Sahl, R., O'Boyle, J.G., Schultz, R.T., Pearlson, G.D. Abnormal functional connectivity of default mode sub-networks in autism spectrum disorder patients. NeuroImage, vol. 53, 2010, p. 247–256.

Aylward, E.H., Li, Q., Honeycutt, N.A., Warren, A.C., Pulsifer, M.B., Barta, P.E., Chan, M.D., Smith, P.D., Jerram, M., Pearlson, G.D. MRI volumes of the hippocampus and amygdala in adults with Down's syndrome with and without dementia. The American Journal of Psychiatry, vol. 156, 1999, p. 564–568.

Babiloni, C., Albertini, G., Onorati, P., Muratori, C., Buffo, P., Condoluci, C., Sara, M., Pistoia, F., Vecchio, F., Rossini, P.M. Cortical sources of EEG rhythms are abnormal in Down syndrome. Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology, vol. 121, 2010, p. 1205–1212.

Beacher, F., Simmons, A., Daly, E., Prasher, V., Adams, C., Margallo-Lana, M.L., Morris, R., Lovestone, S., Murphy, K., Murphy, D.G. Hippocampal myo-inositol and cognitive ability in adults with Down syndrome: an in vivo proton magnetic resonance spectroscopy study. Archives of General Psychiatry, vol. 62, 2005, p. 1360–1365.

Beacher, F., Daly, E., Simmons, A., Prasher, V., Morris, R., Robinson, C., Lovestone, S., Murphy, K., Murphy, D.G. Brain anatomy and ageing in non-demented adults with Down's syndrome: an in vivo MRI study. Psychological Medicine, vol. 40, 2010, p. 611–619.

Belichenko, P.V., Masliah, E., Kleschevnikov, A.M., Villar, A.J., Epstein, C.J., Salehi, A., Mobley, W.C. Synaptic structural abnormalities in the Ts65Dn mouse model of Down Syndrome. The Journal of Comparative Neurology, vol. 480, 2004, p. 281–298.

Biswal, B., Yetkin, F.Z., Haughton, V.M., Hyde, J.S. Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI. Magnetic Resonance in Medicine, vol. 34, 1995, p. 537–541.

Castellanos, F.X., Margulies, D.S., Kelly, C., Uddin, L.Q., Ghaffari, M., Kirsch, A., Shaw, D., Shehzad, Z., Di Martino, A., Biswal, B., Sonuga-Barke, E.J., Rotrosen, J., Adler, L.A., Milham, M.P. Cingulate-precuneus interactions: a new locus of dysfunction in adult attention-deficit/hyperactivity disorder. Biological Psychiatry, vol. 63, 2008, p. 332–337.

Church, J.A., Fair, D.A., Dosenbach, N.U., Cohen, A.L., Miezin, F.M., Petersen, S.E., Schlaggar, B.L. Control networks in paediatric Tourette syndrome show immature and anomalous patterns of functional connectivity. Brain, vol.132, 2009, p. 225–238.

Cocchi, L., Harrison, B.J., Pujol, J., Harding, I.H., Fornito, A., Pantelis, C., Yucel, M. Functional alterations of large-scale brain networks related to cognitive control in obsessive - compulsive disorder. Human Brain Mapping, vol. 33, 2011, p. 1089–1106.

Corbetta, M., Shulman, G.L. Control of goal-directed and stimulus-driven attention in the brain. Nature Reviews Neuroscience, vol. 3, 2002, p. 201–215.

Cordes, D., Haughton, V.M., Arfanakis, K., Carew, J.D., Turski, P.A., Moritz, C.H., Quigley, M.A., Meyerand, M.E. Frequencies contributing to functional connectivity in the cerebral cortex in “resting-state” data. AJNR. American Journal of Neuroradiology, vol. 22, 2001, p.1326–1333.

Damoiseaux, J.S., Rombouts, S.A., Barkhof, F., Scheltens, P., Stam, C.J., Smith, S.M., Beckmann, C.F.. Consistent resting-state networks across healthy subjects. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, vol. 103, 2006, p. 13848–13853.

Di Martino, A., Kelly, C., Grzadzinski, R., Zuo, X.N., Mennes, M., Mairena, M.A., Lord, C., Castellanos, F.X., Milham, M.P. Aberrant striatal functional connectivity in children with autism. Biological Psychiatry, vol. 69, 2011, p. 847–856.

DiMartino, A., Yan, C.-G., Li, Q., Denio, E., Castellanos, F.X., Alaerts, K., Anderson, J.S., Assaf, M., Bookheimer, S.Y., Dapretto, M., Deen, B., Delmonte, S., Dinstein, I., Ertl-Wagner, B., Fair, D.A., Gallagher, L., Kennedy, D.P., Keown, C.L., Keysers, C.,Lainhart, J.E., Lord, C., Luna, B., Menon, V., Minshew, N., Monk, C.S., Mueller, S.,Müller, R.-A., Nebel, M.B., Nigg, J.T., O'Hearn, K., Pelphrey, K.A., Peltier, S.J., Rudie,J.D., Sunaert, S., Thioux, M., Tyszka, J.M., Uddin, L.Q., Verhoeven, J.S., Wenderoth,N., Wiggins, J.L., Mostofsky, S.H., Milham, M.P. The autism brain imagingdata exchange: towards large-scale evaluation of the intrinsic brain architecture in autism. Molecular Psychiatry (Article en cours de publication).

Edgin, J.O., Mason, G.M., Allman, M.J., Capone, G.T., Deleon, I., Maslen, C., Reeves, R.H., Sherman, S.L., Nadel, L. Development and validation of the Arizona Cognitive Test Battery for Down syndrome. Journal of Neurodevelopmental Disorders, vol. 2, 2010, p. 149–164.

Fair, D.A., Dosenbach, N.U., Church, J.A., Cohen, A.L., Brahmbhatt, S., Miezin, F.M., Barch, D.M., Raichle, M.E., Petersen, S.E., Schlaggar, B.L. Development of distinct control networks through segregation and integration. Actes de l'Académie américaine des sciences, vol. 104, 2007, p. 13507–13512.

Fair, D.A., Posner, J., Nagel, B.J., Bathula, D., Dias, T.G., Mills, K.L., Blythe, M.S., Giwa, A., Schmitt, C.F., Nigg, J.T. Atypical default network connectivity in youth with attention-deficit/hyperactivity disorder. Biological Psychiatry, vol. 68, 2010, p. 1084–1091.

Ferguson, M.A., Anderson, J.S. Dynamical stability of intrinsic connectivity networks. NeuroImage, vol. 59, 2011, p. 4022–4031.

Fox, M.D., Snyder, A.Z., Vincent, J.L., Corbetta, M., Van Essen, D.C., Raichle, M.E. The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks. Actes de l'Académie américaine des sciences, vol. 102, 2005, p. 9673–9678.

Fox, M.D., Corbetta, M., Snyder, A.Z., Vincent, J.L., Raichle, M.E. Spontaneous neuronal activity distinguishes human dorsal and ventral attention systems. Actes de l'Académie américaine des sciences, vol. 103, 2006, p. 0046–10051.

Fox, M.D., Zhang, D., Snyder, A.Z., Raichle, M.E. The global signal and observed anticorrelated resting state brain networks. Journal of Neurophysiology, vol. 101, 2009, p. 3270–3283.

Gotts, S.J., Simmons, W.K., Milbury, L.A.,Wallace, G.L., Cox, R.W., Martin, A. Fractionation of social brain circuits in autism spectrum disorders. Brain, vol. 135, 2012, p. 2711–2725.

Haier, R.J., Head, K., Head, E., Lott, I.T. Neuroimaging of individuals with Down's syndrome at-risk for dementia: evidence for possible compensatory events. NeuroImage, vol. 39, 2008, p. 1324–1332.

Hanson, J.E., Blank, M., Valenzuela, R.A., Garner, C.C., Madison, D.V. The functional nature of synaptic circuitry is altered in area CA3 of the hippocampus in a mouse model of Down's syndrome. The Journal of Physiology, vol. 579, 2007, p. 53–67.

Hasson, U., Nir, Y., Levy, I., Fuhrmann, G., Malach, R. Intersubject synchronization of cortical activity during natural vision. Science, vol. 303, 2004, p. 1634–1640.

Hasson, U., Furman, O., Clark, D., Dudai, Y., Davachi, L. Enhanced intersubject correlations during movie viewing correlate with successful episodic encoding. Neuron, vol. 57, 2008, p. 452–462.

Hasson, U., Malach, R., Heeger, D.J. Reliability of cortical activity during natural stimulation. Trends in Cognitive Sciences, vol.14, 2010, p. 40–48.

Jacola, L.M., Byars, A.W., Chalfonte-Evans, M., Schmithorst, V.J., Hickey, F., Patterson, B., Hotze, S., Vannest, J., Chiu, C.Y., Holland, S.K., Schapiro, M.B. Functional magnetic resonance imaging of cognitive processing in young adults with Down syndrome. American Journal on Intellectual and Developmental Disabilities, vol. 116, 2011, p. 344–359.

Jarrold, C., Baddeley, A.D., Hewes, A.K. Verbal short-term memory deficits in Down syndrome: a consequence of problems in rehearsal? Journal of Child Psychology and Psychiatry et Allied Disciplines, vol. 41, 2000, p. 233–244.

Just, M.A., Cherkassky, V.L., Keller, T.A., Minshew, N.J. Cortical activation and synchronization during sentence comprehension in high-functioning autism: evidence of underconnectivity. Brain, vol. 127, 2004, p. 1811–1821.

Kana, R.K., Keller, T.A., Cherkassky, V.L., Minshew, N.J., Just, M.A. Atypical frontalposterior synchronization of Theory of Mind regions in autism during mental state attribution. Social Neuroscience, vol. 4, 2009, p. 135–152.

Kaufman, A.S. Kaufman Brief Intelligence Test: KBIT. American Guidance Service, Circle Pines, Minnesota, 1990.

Kennedy, D.P., Courchesne, E. The intrinsic functional organization of the brain is altered in autism. NeuroImage, vol. 39, 2008, p. 1877–1885.

Kennedy, D.P., Redcay, E., Courchesne, E. Failing to deactivate: resting functional abnormalities in autism. Actes de l'Académie américaine des sciences, vol. 103, 2006, p. 8275–8280.

Kesslak, J.P., Nagata, S.F., Lott, I., Nalcioglu, O. Magnetic resonance imaging analysis of age-related changes in the brains of individuals with Down's syndrome. Neurology, vol. 44, 1994, p. 1039–1045.

Kleschevnikov, A.M., Belichenko, P.V., Villar, A.J., Epstein, C.J., Malenka, R.C., Mobley, W.C. Hippocampal long-term potentiation suppressed by increased inhibition in the Ts65Dn mouse, a genetic model of Down syndrome. The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience, vol. 24, 2004, p. 8153–8160.

Lamar, M., Foy, C.M., Beacher, F., Daly, E., Poppe, M., Archer, N., Prasher, V., Murphy, K.C., Morris, R.G., Simmons, A., Lovestone, S., Murphy, D.G. Down syndrome with and without dementia: an in vivo proton magnetic resonance spectroscopy study with implications for Alzheimer's disease. NeuroImage, vol. 57, 2011, p. 63–68.

Lombardo, M.V., Chakrabarti, B., Bullmore, E.T., Sadek, S.A., Pasco, G., Wheelwright, S.J., Suckling, J., Baron-Cohen, S. Atypical neural self-representation in autism. Brain, vol. 133, 2010, p. 611–624.

Losin, E.A., Rivera, S.M., O'Hare, E.D., Sowell, E.R., Pinter, J.D. Abnormal fMRI activation pattern during story listening in individuals with Down syndrome. American Journal on Intellectual and Developmental Disabilities, vol. 114, 2009, p. 369–380.

Lowe, M.J., Mock, B.J., Sorenson, J.A. Functional connectivity in single and multislice echoplanar imaging using resting-state fluctuations. NeuroImage, vol. 7, 1998, p. 119–132.

Mann, D.M. The pathological association between Down syndrome and Alzheimer disease. Mechanisms of Ageing and Development, vol. 43, 1998, p. 99–136.

Martin, G.E., Klusek, J., Estigarribia, B., Roberts, J.E. Language characteristics of individuals with Down syndrome. Topics in Language Disorders, vol. 29, 2009, p. 112–132.

Mason, R.A., Williams, D.L., Kana, R.K., Minshew, N., Just, M.A. Theory of Mind disruption and recruitment of the right hemisphere during narrative comprehension in autism. Neuropsychologia, vol. 46, 2008, p. 269–280.

McVicker, R.W., Shanks, O.E., McClelland, R.J. Prevalence and associated features of epilepsy in adults with Down's syndrome. The British Journal of Psychiatry, vol. 164, 1994, p.528–532.

Menghini, D., Costanzo, F., Vicari, S. Relationship between brain and cognitive processes in Down syndrome. Behavior Genetics, vol. 41, 2011, p. 381–393.

Monk, C.S., Peltier, S.J., Wiggins, J.L., Weng, S.J., Carrasco, M., Risi, S., Lord, C. Abnormalities of intrinsic functional connectivity in autism spectrum disorders. NeuroImage, vol. 47, 2009, p. 764–772.

Muller, R.A., Shih, P., Keehn, B., Deyoe, J.R., Leyden, K.M., Shukla, D.K. Underconnected, but how? A survey of functional connectivity MRI studies in autism spectrum disorders. Cerebral Cortex, vol. 21, 2011, p. 2233–2243.

Murphy, K., Birn, R.M., Handwerker, D.A., Jones, T.B., Bandettini, P.A. The impact of global signal regression on resting state correlations: are anti-correlated networks introduced? NeuroImage, vol. 44, 2009, p. 893–905.

Pinter, J.D., Brown, W.E., Eliez, S., Schmitt, J.E., Capone, G.T., Reiss, A.L. Amygdala and hippocampal volumes in children with Down syndrome: a high-resolution MRI study. Neurology, vol. 56, 2001, p.972–974.

Power, J.D., Cohen, A.L., Nelson, S.M., Wig, G.S., Barnes, K.A., Church, J.A., Vogel, A.C., Laumann, T.O., Miezin, F.M., Schlaggar, B.L., Petersen, S.E. Functional network organization of the human brain. Neuron, vol. 72, 2011, p. 665–678.

Power, J.D., Barnes, K.A., Snyder, A.Z., Schlaggar, B.L., Petersen, S.E. Spurious but systematic correlations in functional connectivity MRI networks arise from subject motion. NeuroImage, vol. 59, 2012, p. 2142–2154.

Raichle, M.E., Snyder, A.Z. A default mode of brain function: a brief history of an evolving idea. NeuroImage, vol. 37, 2007, p. 1083–1090 (débat p. 1097–1089).

Raichle, M.E., MacLeod, A.M., Snyder, A.Z., Powers, W.J., Gusnard, D.A., Shulman, G.L. A default mode of brain function. Actes de l'Académie américaine des sciences, vol. 98, 2001, p. 676–682.

Raz, N., Torres, I.J., Briggs, S.D., Spencer, W.D., Thornton, A.E., Loken, W.J., Gunning, F.M., McQuain, J.D., Driesen, N.R., Acker, J.D. Selective neuroanatomic abnormalities in Down's syndrome and their cognitive correlates: evidence from MRI morphometry. Neurology, vol. 45, 1995, p. 356–366.

Rigoldi, C., Galli, M., Condoluci, C., Carducci, F., Onorati, P., Albertini, G. Gait analysis and cerebral volumes in Down's syndrome. Functional Neurology, vol. 24, 2009, p. 147–152.

Rosvall, M., Bergstrom, C.T. Maps of random walks on complex networks reveal community structure. Actes de l'Académie américaine des sciences, vol. 105, 2008, p. 1118–1123.

Rubinov, M., Sporns, O. Complex network measures of brain connectivity: uses and interpretations. NeuroImage, vol. 52, 2010, p. 1059–1069.

Saad, Z.S., Gotts, S.J., Murphy, K., Chen, G., Jo, H.J., Martin, A., Cox, R.W. Trouble at rest: how correlation patterns and group differences become distorted after global signal regression. Brain Connection, vol. 2, 2012, p. 25–32.

Satterthwaite, T.D., Wolf, D.H., Loughead, J., Ruparel, K., Elliott, M.A., Hakonarson, H., Gur, R.C., Gur, R.E. Impact of in-scanner head motion on multiple measures of functional connectivity: relevance for studies of neurodevelopment in youth. NeuroImage, vol. 60, 2012, p. 623–632.

Seeley, W.W., Menon, V., Schatzberg, A.F., Keller, J., Glover, G.H., Kenna, H., Reiss, A.L., Greicius, M.D. Dissociable intrinsic connectivity networks for salience processing and executive control. Journal of Neuroscience, vol. 27, 2007, p. 2349–2356.

Shehzad, Z., Kelly, A.M., Reiss, P.T., Gee, D.G., Gotimer, K., Uddin, L.Q., Lee, S.H., Margulies, D.S., Roy, A.K., Biswal, B.B., Petkova, E., Castellanos, F.X., Milham, M.P. The resting brain: unconstrained yet reliable. Cerebral Cortex, vol. 19, 2009, p. 2209–2229.

Shin, M., Besser, L.M., Kucik, J.E., Lu, C., Siffel, C., Correa, A. Prevalence of Down syndrome among children and adolescents in 10 regions of the United States. Pediatrics, vol. 124, 2009, p.1565–1571.

Shonk, T., Ross, B.D. Role of increased cerebral myo-inositol in the dementia of Down syndrome. Magnetic Resonance in Medicine: Official Journal of the Society of Magnetic Resonance in Medicine / Society of Magnetic Resonance in Medicine, vol. 33, 1995, p. 858–861.

Silverman, W. Down syndrome: cognitive phenotype. Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews, vol. 13, 2007, p. 228–236.

Teipel, S.J., Alexander, G.E., Schapiro, M.B., Moller, H.J., Rapoport, S.I., Hampel, H. Age-related cortical grey matter reductions in non-demented Down's syndrome adults determined by MRI with voxel-based morphometry. Brain: A Journal of Neurology, vol. 127, 2004, p. 811–824.

Van Dijk, K.R., Sabuncu, M.R., Buckner, R.L. The influence of head motion on intrinsic functional connectivity MRI. NeuroImage, vol. 59, 2012, p. 431–438.

Virji-Babul, N., Moiseev, A., Moiseeva, N., Sun, W., Ribary, U., Lott, I. Altered brain dynamics during voluntary movement in individuals with Down syndrome. NeuroReport, vol. 22, 2011, p. 358–364.

Weng, S.J., Wiggins, J.L., Peltier, S.J., Carrasco, M., Risi, S., Lord, C., Monk, C.S. Alterations of resting state functional connectivity in the default network in adolescents with autism spectrum disorders. Brain Research, vol. 1313, 2009, p. 202–214.

White, N.S., Alkire, M.T., Haier, R.J. A voxel-based morphometric study of nondemented adults with Down Syndrome. NeuroImage, vol. 20, 2003, p. 393–403.

Yan, C.G., Cheung, B., Kelly, C., Colcombe, S., Craddock, R.C., Di Martino, A., Li, Q., Zuo, X.N., Castellanos, F.X., Milham, M.P. A comprehensive assessment of regional variation in the impact of head micromovements on functional connectomics. NeuroImage, vol. 76, 2013, p. 183–201.

Yeo, B.T., Krienen, F.M., Sepulcre, J., Sabuncu, M.R., Lashkari, D., Hollinshead, M., Roffman, J.L., Smoller, J.W., Zollei, L., Polimeni, J.R., Fischl, B., Liu, H., Buckner, R.L. The organization of the human cerebral cortex estimated by intrinsic functional connectivity. Journal of Neurophysiology, vol. 106, 2011, p.125–1165.