
Paradigmes expérimentaux en IRMf

Nathalie George, Anne-Lise Paradis, Jean-Baptiste Poline

LENA – UPR640 CNRS, Salpêtrière
UNAF, SHFJ – CEA, Orsay

Les paradigmes en imagerie cérébrale fonctionnelle :

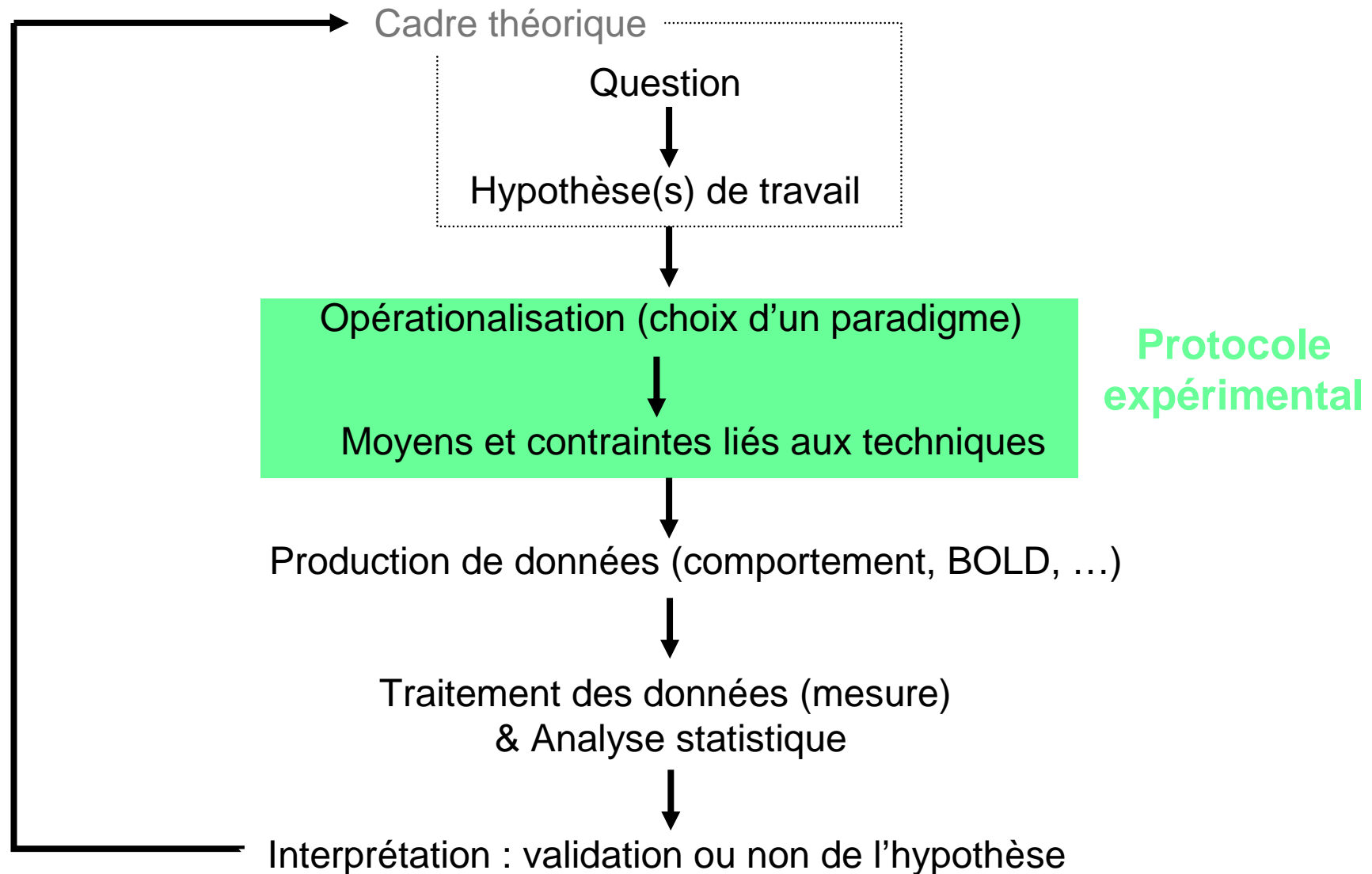
des protocoles de psychologie
expérimentale ...



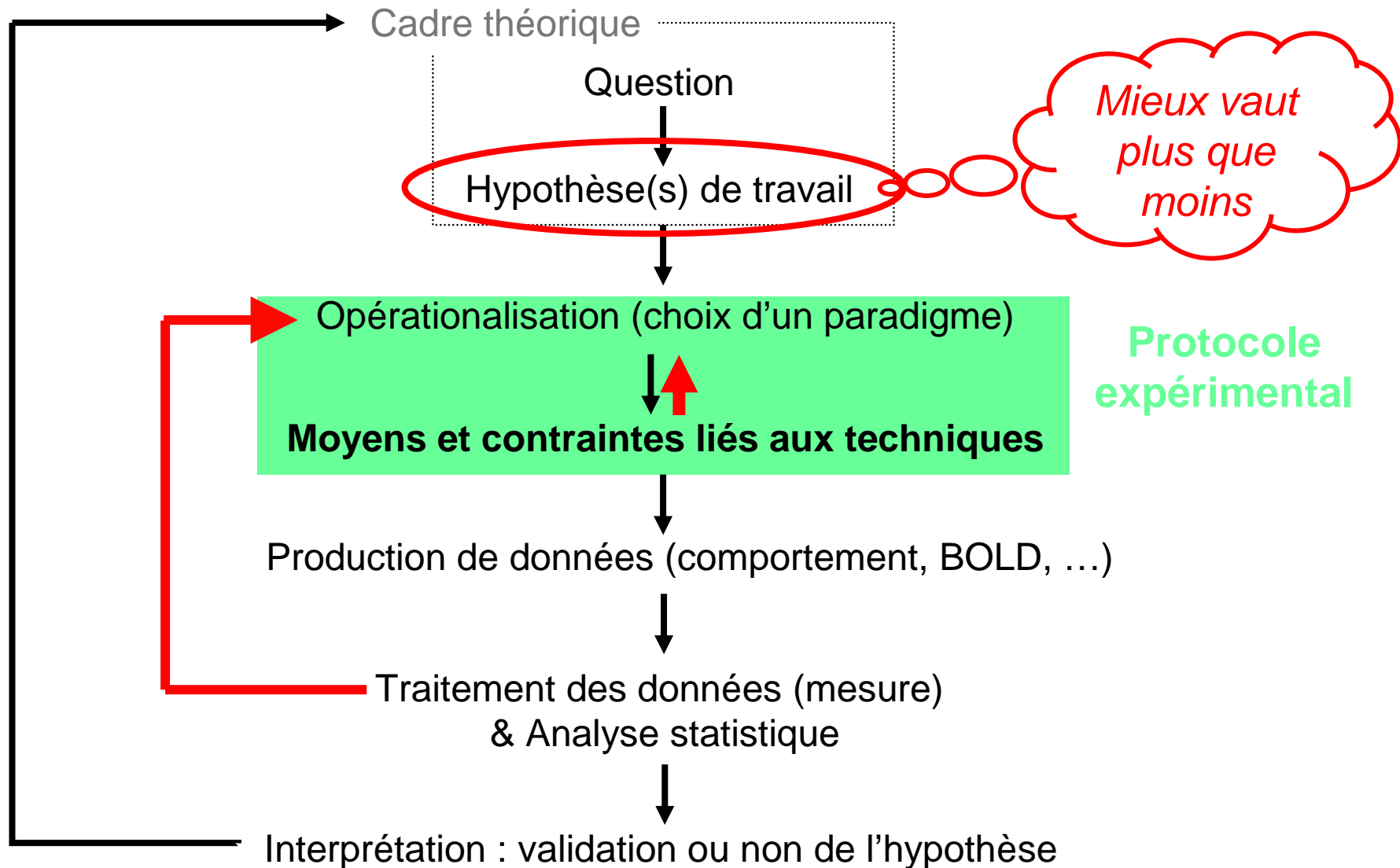
... plus 'quelques' spécificités
liées aux contraintes de la
méthode d'imagerie utilisée



Démarche expérimentale



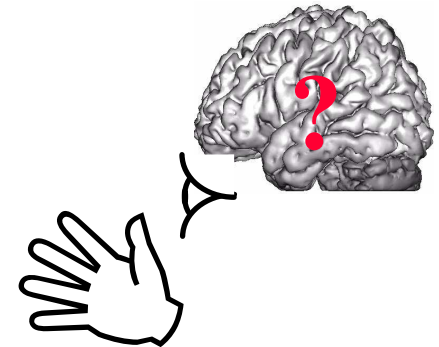
Démarche expérimentale



Conception d'un protocole en imagerie

□ Objectif

- Mettre en évidence **l'activité cérébrale** liée à un processus mental (cognitif, sensori-moteur...)
 - » **Tester** l'activité d'une aire spécifique
 - » **Localiser** les aires impliquées dans la réalisation du processus (exploratoire)

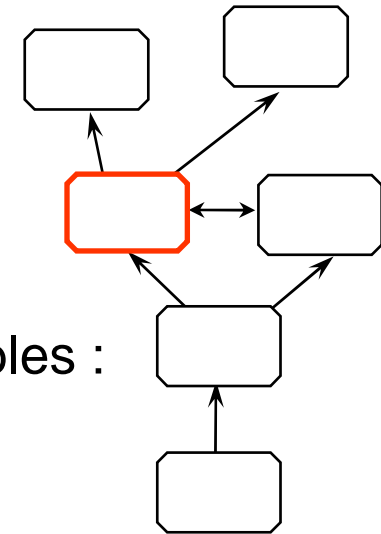


□ Difficulté (générale !)

- Isoler l'activité liée au processus d'intérêt

□ Moyens

- Différentes types de protocoles expérimentaux possibles : fonction des hypothèses sur le processus étudié
 - » choix des conditions expérimentales
 - » choix des paramètres de stimulation (décours temporel)



Choix à expliciter

- ❑ Choix des conditions expérimentales
 - 1- La démarche soustractive: quelles contraintes sur le choix des conditions expérimentales ?
 - » En pratique : stimulus, tâche ou état interne variable
 - » Limites de la démarche soustractive
 - 2- Plan factoriel et Conjonction
 - 3- Dessin paramétrique
- ❑ Choix de la mesure
 - Régions d'intérêt – protocoles « localiseurs »
 - Mesure d'adaptation(fMR-a)
- ❑ Choix des paramètres temporels de la stimulation
 - Protocoles en bloc ou événementiels
 - Fréquence et durée de stimulation : influence sur les mesures
 - Application à la réalisation d'un protocole utilisant le phénomène d'adaptation (paradigme de répétition-suppression)

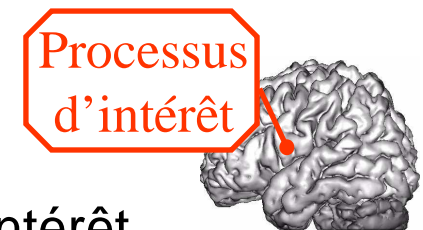
1 - La démarche soustractive

□ Contraintes

- Toutes conditions expérimentales « égales » SAUF processus d'intérêt

» Situation **TEST** impliquant le **processus d'intérêt**

» Situation **CONTRÔLE** n'impliquant pas le processus d'intérêt



□ Hypothèse

- l'activité cérébrale différentielle du contraste TEST - CONTRÔLE est liée au seul processus d'intérêt

La démarche soustractive – *En pratique...*

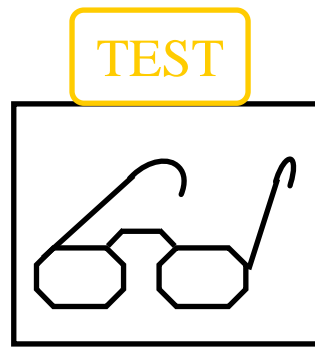
- Stimulus variable, tâche constante

➔ approche « physiologique »

Exemple fictif (1)

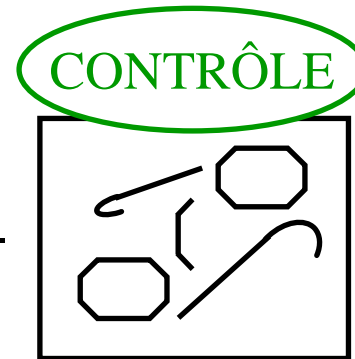
Stimulus variable :

Tâche constante :



Vision passive

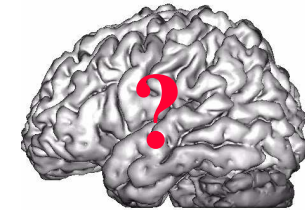
–



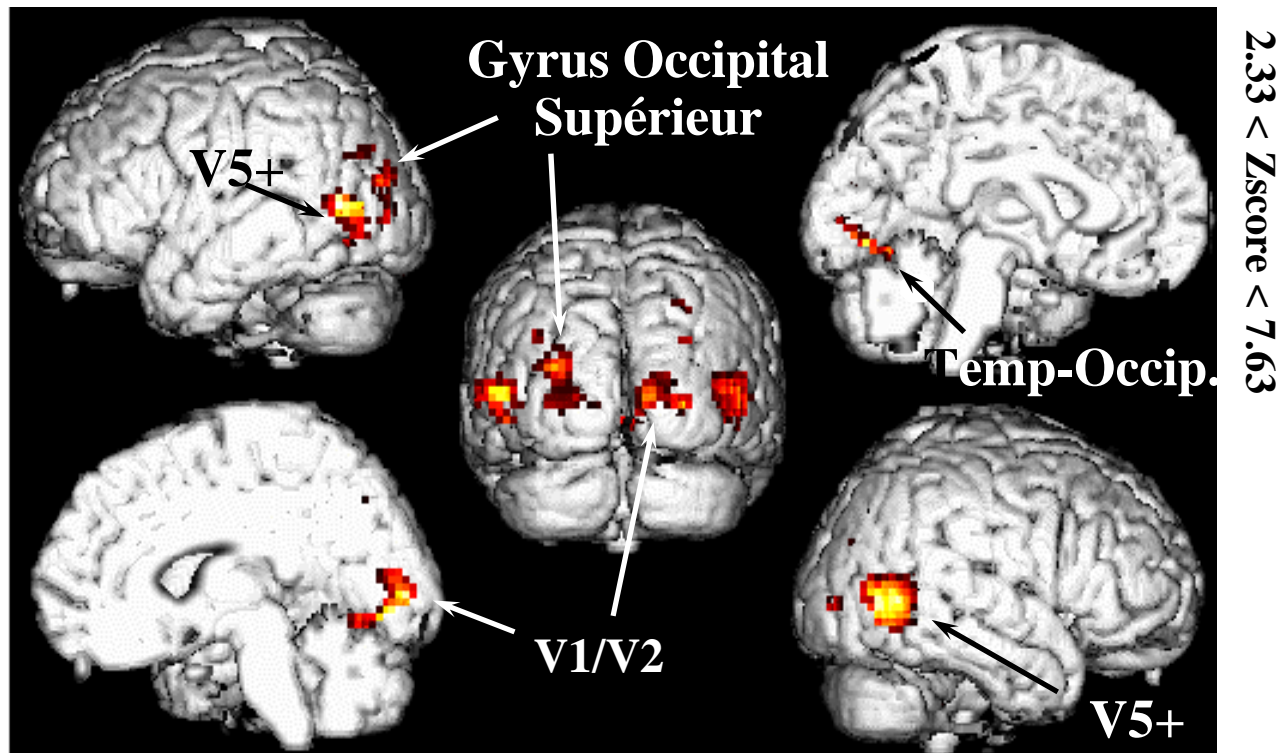
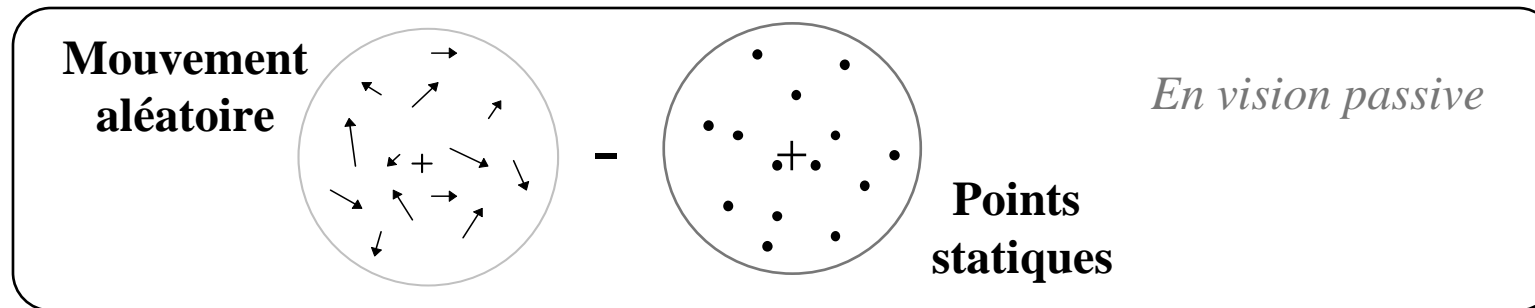
Vision passive

=

Reconnaissance
d'objet



Exemple : Aires du mouvement visuel



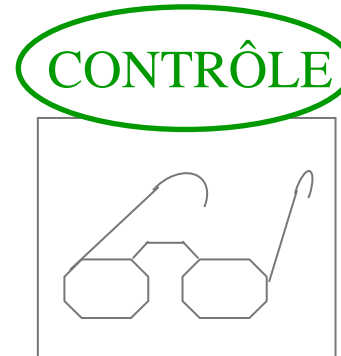
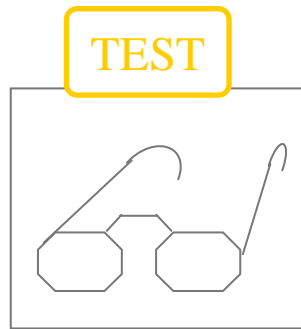
La démarche soustractive – *En pratique...*

- Stimulus constant, tâche variable

➔ approche « cognitive »

Exemple fictif (2)

Stimulus constant :



Dénomination



Tâche variable : Nommer l'objet – Dire «manette» =

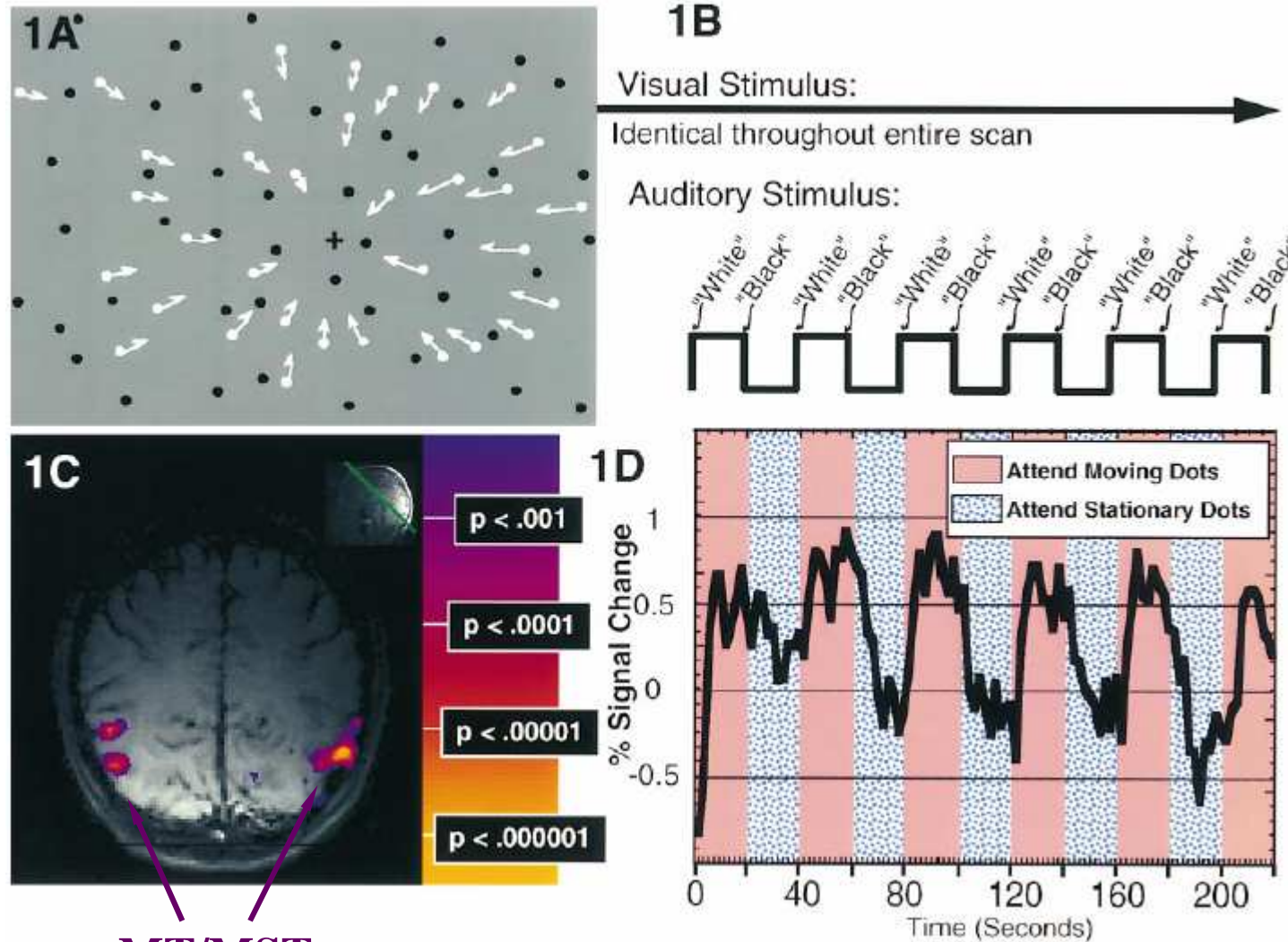
* Tache et consigne

- ❑ Consigne constante d'un sujet à l'autre
 - écrite, compréhensible et réalisable par tous + debriefing...
- ❑ Exemples
 - Fixation passive
 - » 'Ne rien faire', 'Ne pas penser à un dalmatien'
 - » 'Fixer attentivement chaque stimulus'
 - Tâche contraint traitements effectués, voire stratégie des sujets
 - » Tâche explicite ou implicite par rapport au facteur étudié
 - » Traitement conscient / non-conscient
 - » Traitement contrôlé / automatique
 - Compromis précision vs. vitesse de réponse
 - » 'Répondre le plus vite et le plus précisément possible' → ?



Difficulté de la tâche va varier selon le rythme des stimulations:
Cf. aspects temporels du paradigme

Ex: Modulation d'activité par une tâche implicite



MT/MST

O'Craven, 1997 (Neuron)

La démarche soustractive – *En pratique...*

- Stimulus constant, tâche constante

MAIS état interne variable

Exemple fictif (3)

Stimulus constant :

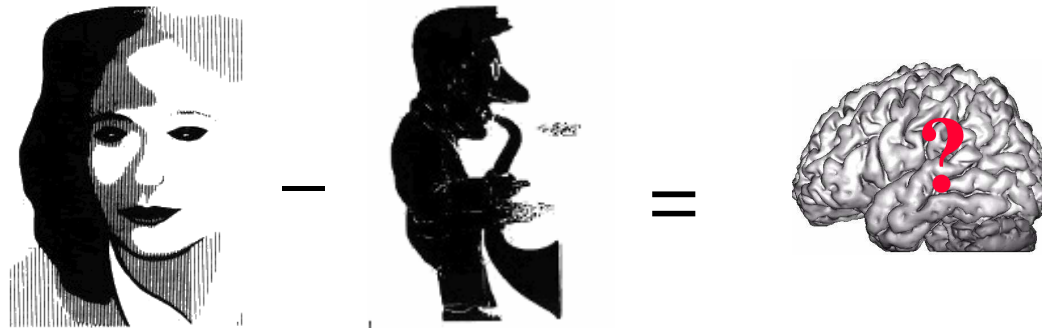


Tâche constante :

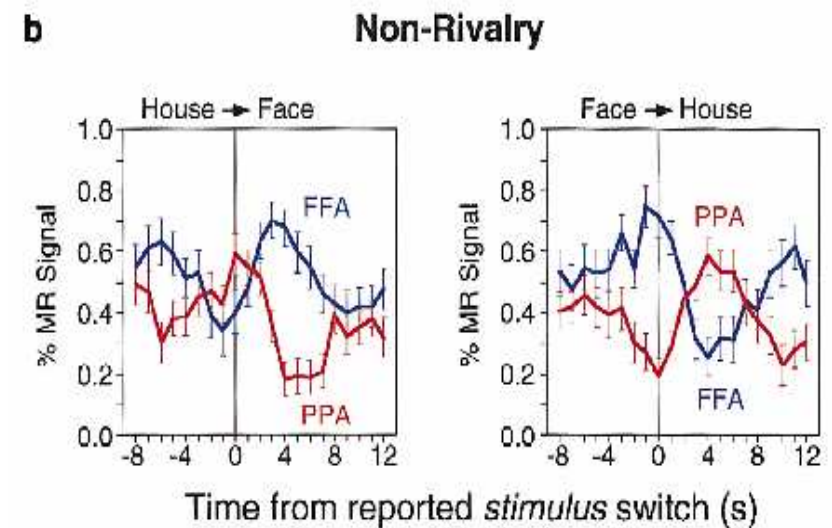
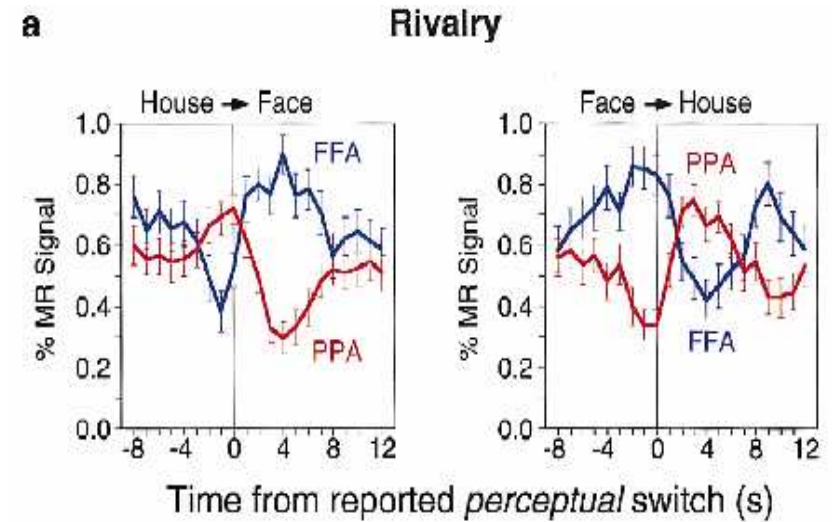
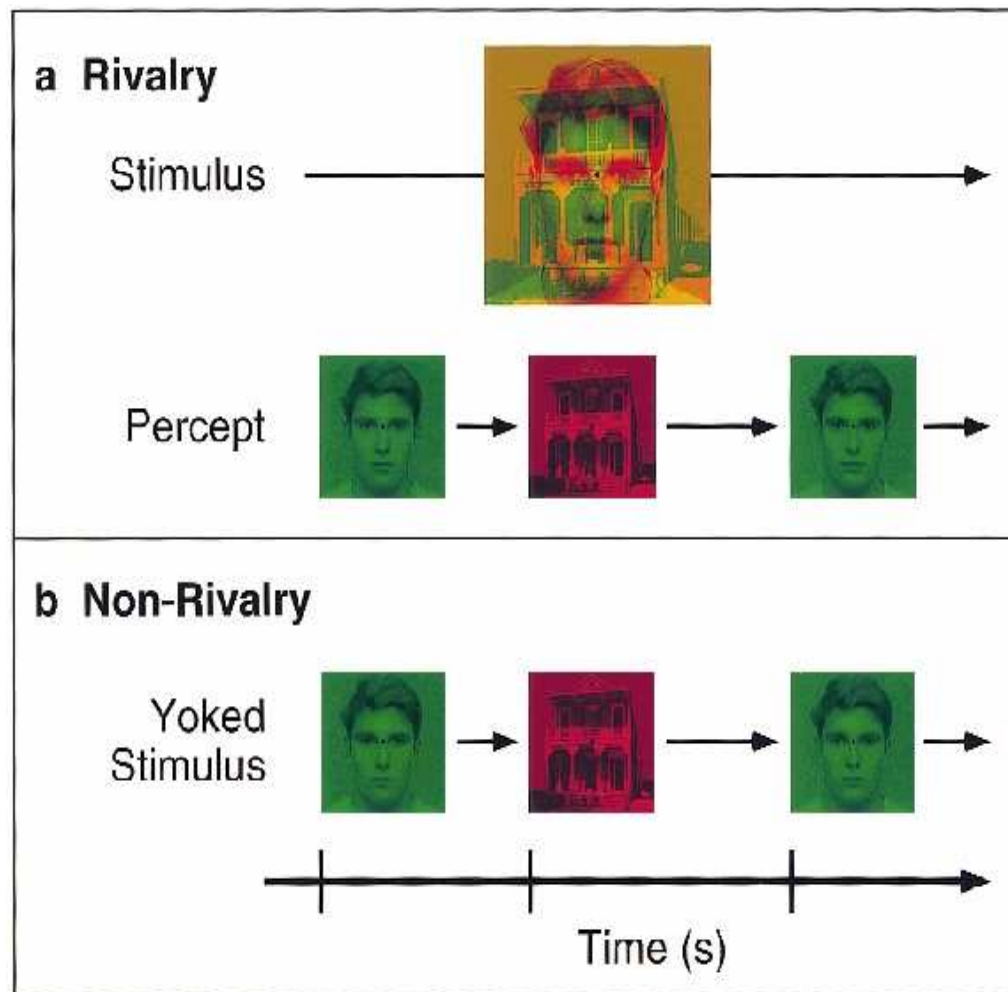
Vision passive

Vision passive

Perception différente :



Rivalité binoculaire



La démarche soustractive – *En pratique...*

- Stimulus constant, tâche constante

MAIS facteur individuel variable

→ Comparaison de groupes

Exemple fictif (4)

TEST

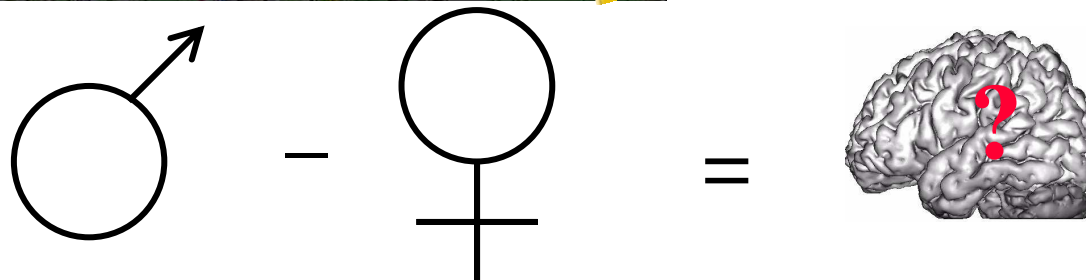
CONTRÔLE

Lecture de cartes
routières !

Stimulus constant :



Groupes différents :



* Choix des sujets, études de groupes

Quelle(s) population(s) étudiée(s) ?

Un groupe ou Plusieurs groupes de sujets ?

Facteurs inter-groupes

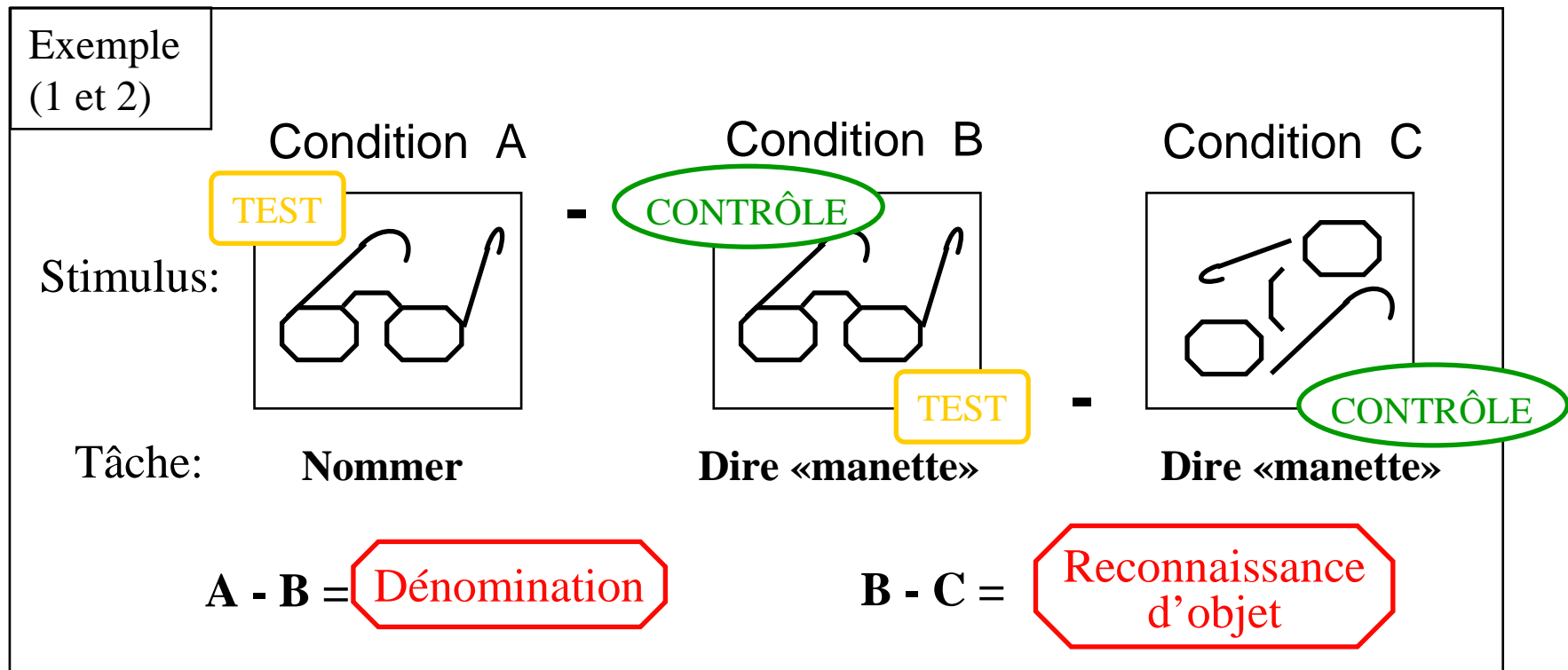
□ Caractériser la représentativité de l'échantillon vis-à-vis de la population parente

- {
- Hypothèse sur la distribution des variations dans la population parente (sujets sains, patients)
 - Échantillonnage aléatoire ou contrôlé
 - » Appariement : âge, sexe, niveau socio-éducatif, etc.

... question de la tâche (commune à différents groupes) ...

Cas particulier : Soustraction en série

- La condition de contrôle d'un contraste est la condition test d'un autre contraste

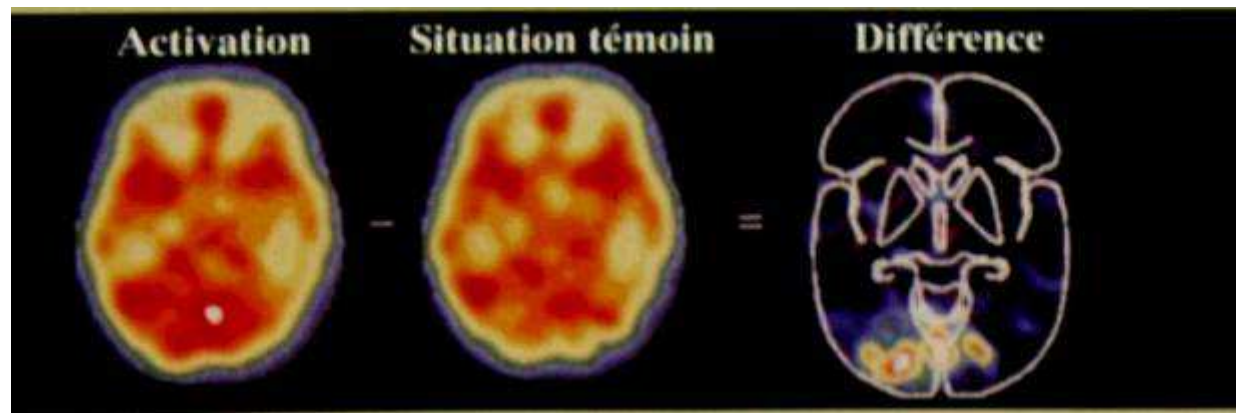


Condition contrôle, état de 'repos' et ligne de base

⚠ Condition contrôle = relative à la condition test

□ Etat de référence ?

– Etat de 'repos' "The only resting brain is the dead brain"



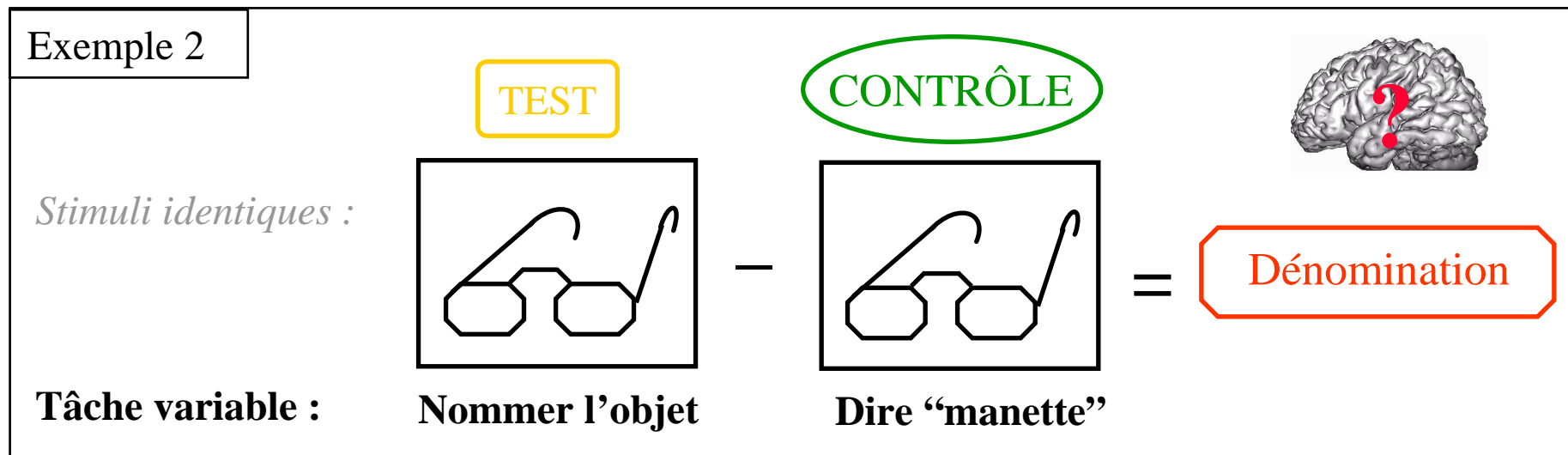
– Ligne de base bas-niveau

» souvent implicite en IRMf, null events

» explicite en MEG-EEG

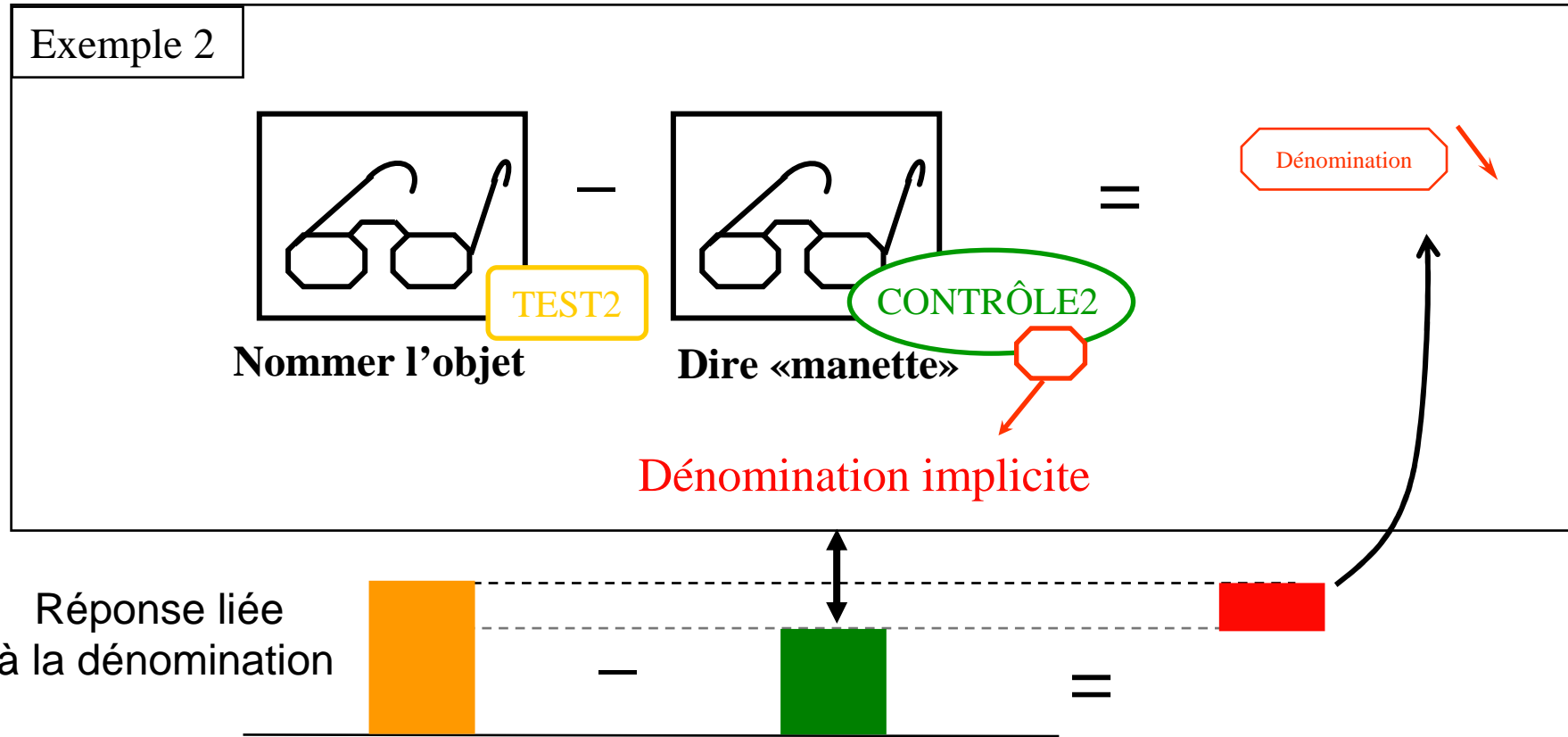
Limitations de la démarche soustractive...

Pour déterminer les aires qui sous tendent la « dénomination », on proposait l'expérience suivante:



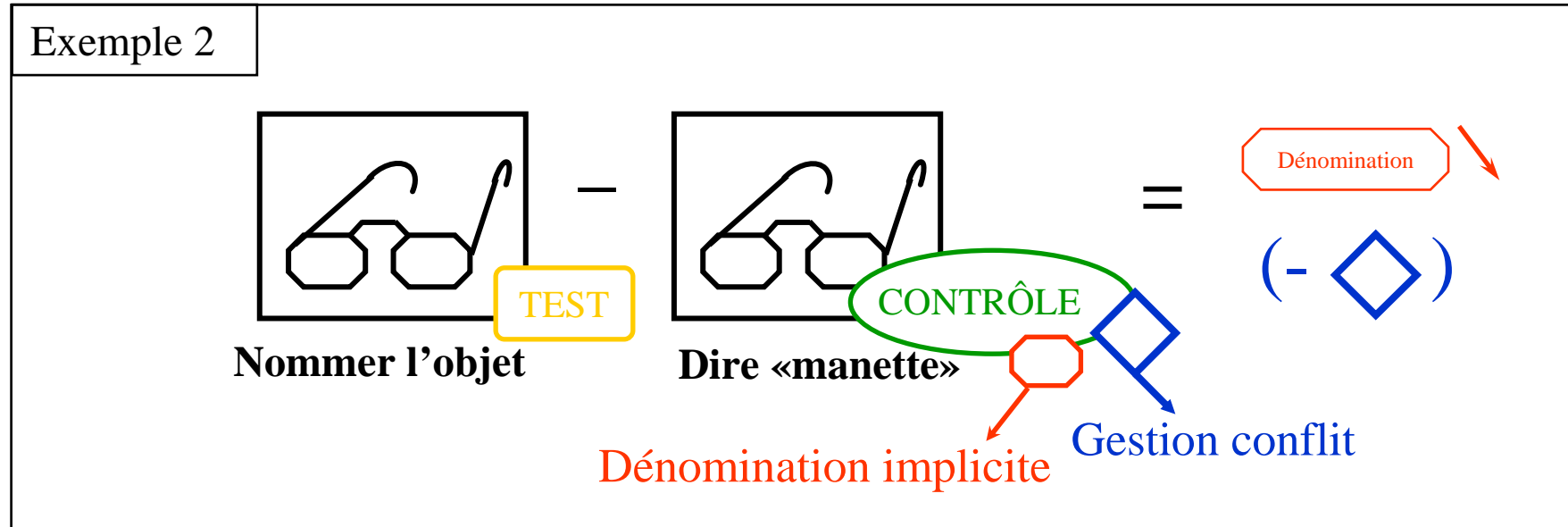
Problème: d'autres processus mentaux que ceux attendus peuvent être réalisés dans la condition de contrôle...

Traitements “cachés” dans la condition CONTRÔLE



- L'activité liée au processus d'intérêt est diminuée...

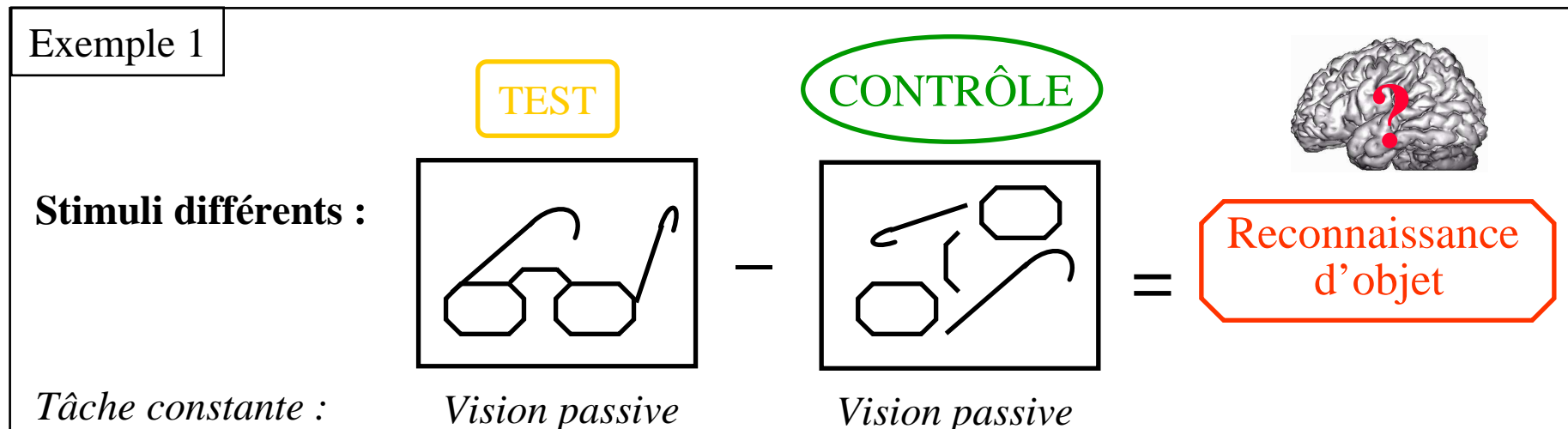
Traitements “cachés” dans la condition CONTRÔLE



- Apparentes “déactivations”

Limitations de la démarche soustractive... bis

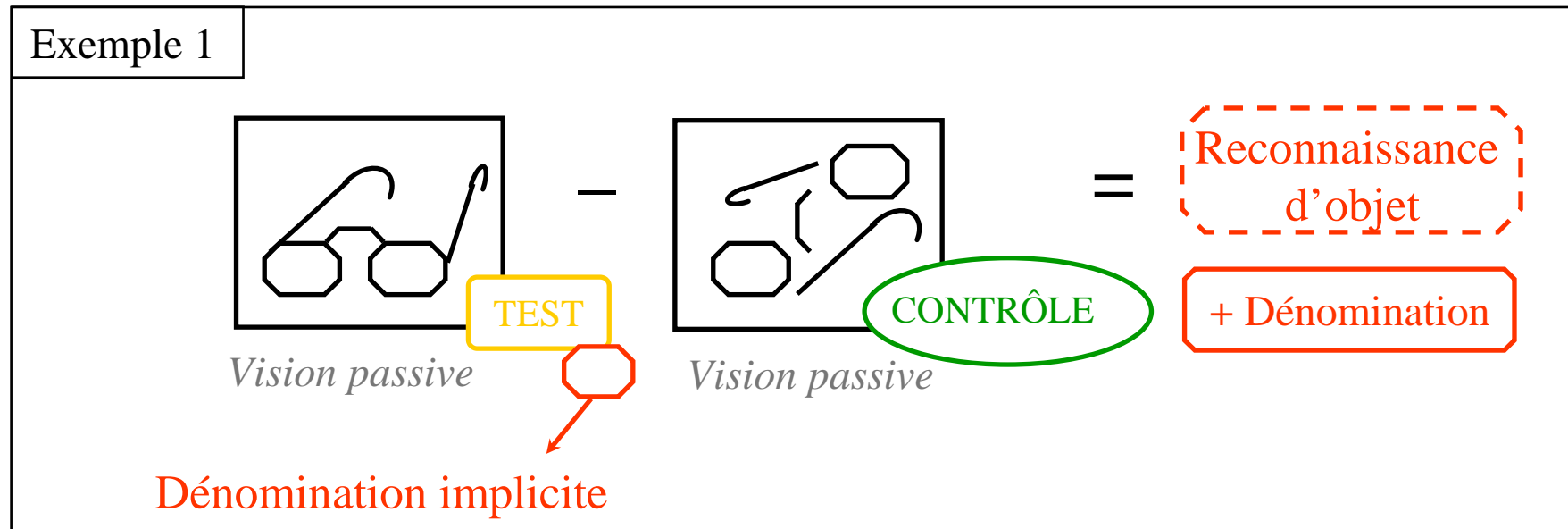
Pour déterminer les aires sous tendant la « reconnaissance d'objet », on propose l'expérience suivante:



Problème: les sujets ne sont pas « passifs »....

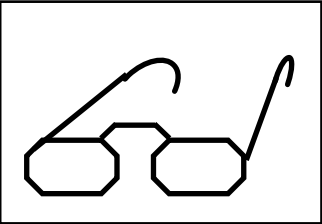
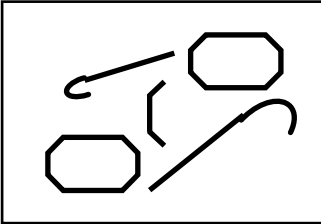
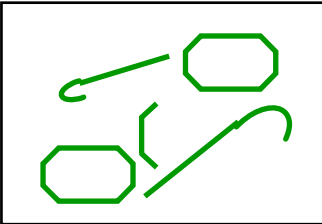
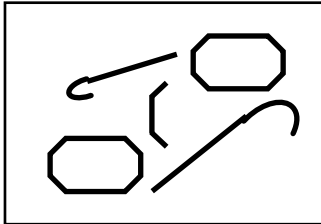


et si, par exemple, ils nommaient mentalement l'objet reconnu dans la condition TEST...

Traitements “cachés” dans la condition TEST



- ❑ L'activité observée n'est pas liée au seul processus d'intérêt...
- ➔ Problème = séparer les processus couplés

→ Solution possible : la conjonction
= effet commun à plusieurs contrastes

Exemple 1		
Contraste 1	 — 	Dénomination & <i>Reconnaissance d'objet</i>
	Nommer l'objet — Vision passive	
Contraste 2	 — 	Dénomination & <i>Traitement de la couleur</i>
	Nommer la couleur — Vision passive	
Contraste 3	 — 	Dénomination & <i>Reconnaissance de mot</i>
	Lire — Vision passive	

Processus d'intérêt caractérisé par la conjonction des contrastes

» les effets marginaux / parasites s'éliminent

Conjonction en IRMf (l'original !):

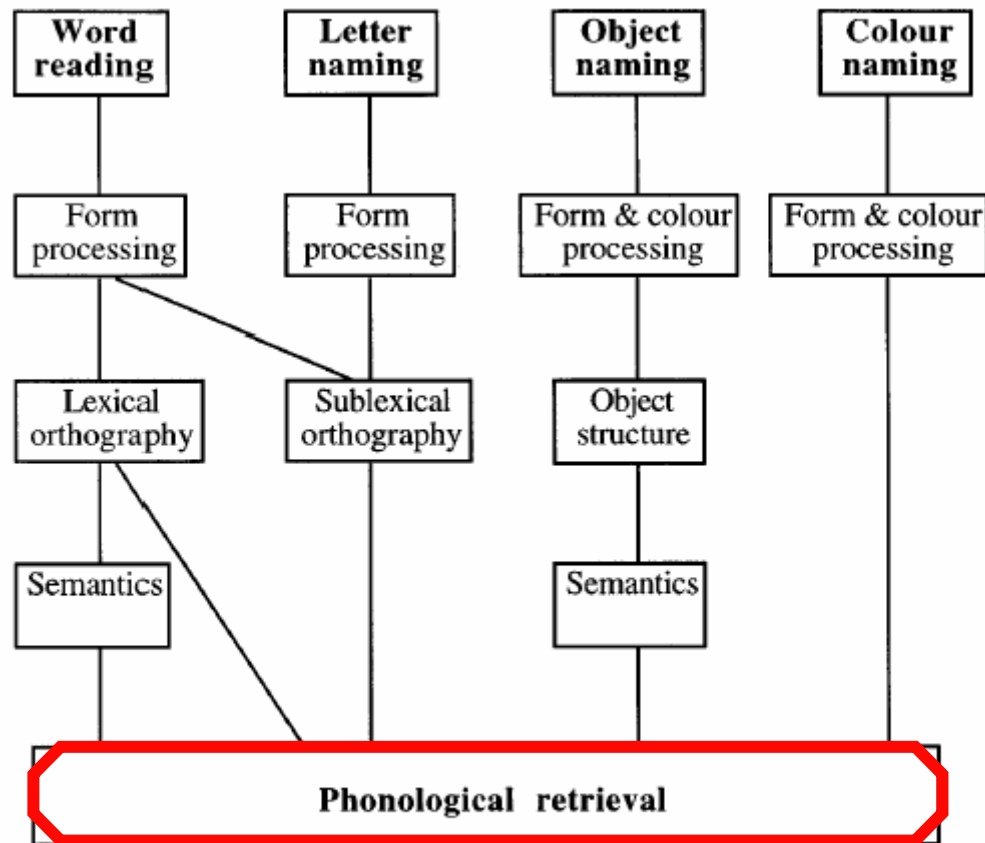


FIG. 2. A cognitive model of the processing components involved in reading, letter naming, object naming, and color naming.

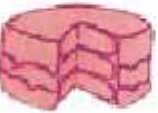



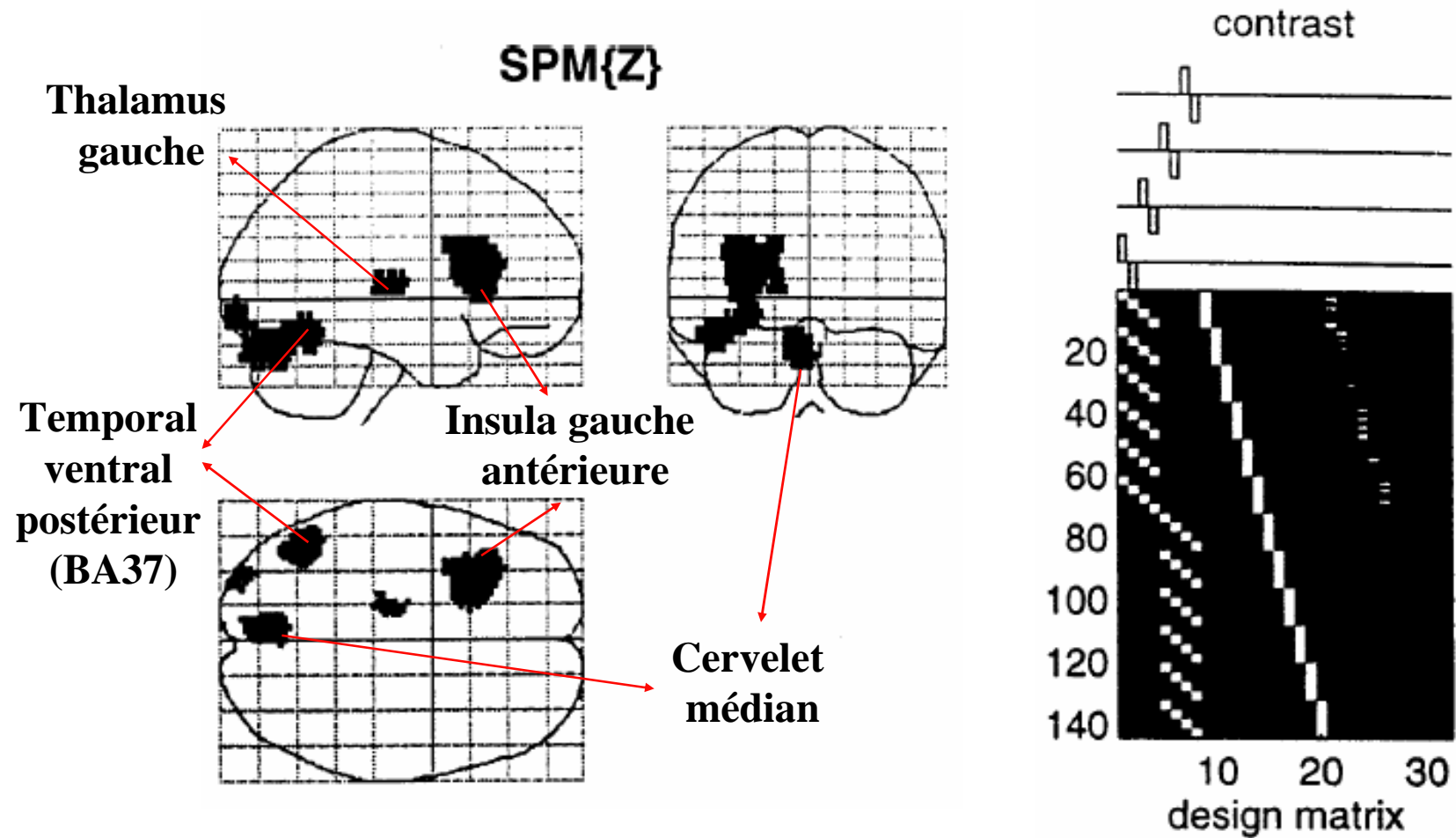
	Name (A)	Say "YES" (C)
Words:	1 badge	2 ᐃᐃᐃᐃᐃ
Letters:	3 x	4 n
Objects:	5 	6 
Colours:	7 	8 

FIG. 3. Illustrations of the stimuli used in the experiment.

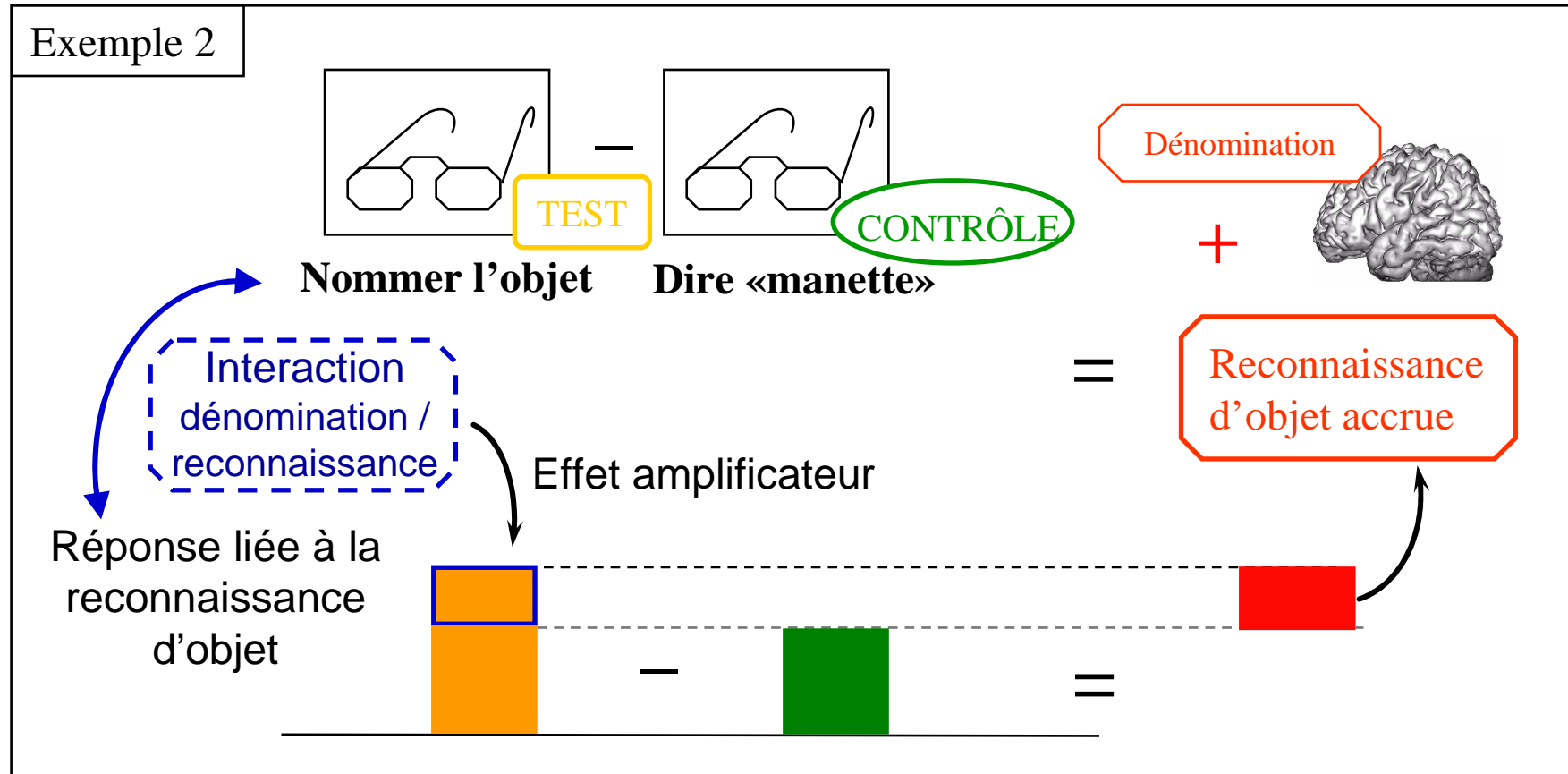
Price *et al.*, 1997 (Neuroimage)

Résultats par conjonction de contrastes



Price *et al.*, 1997 (Neuroimage)

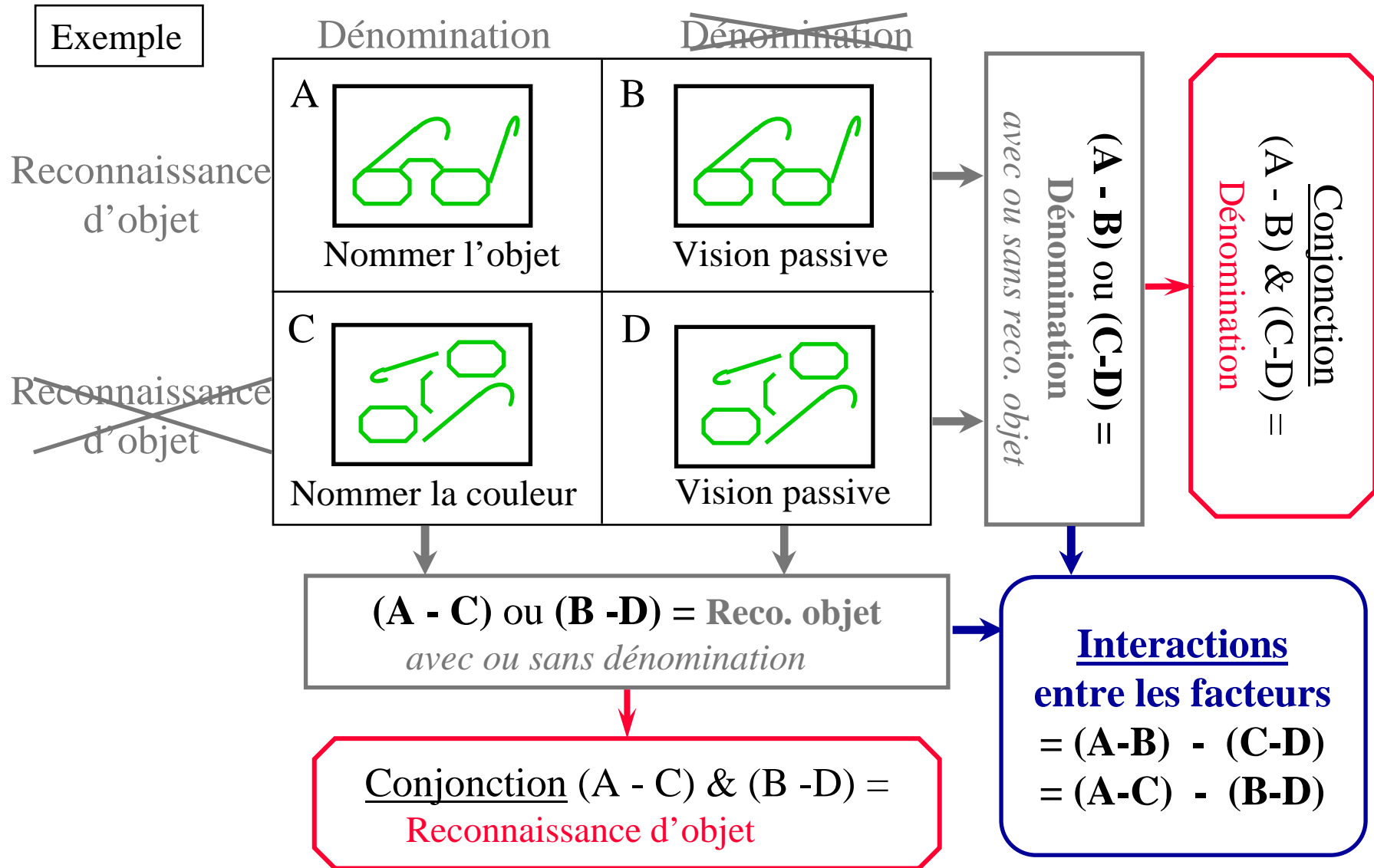
Limitations de la démarche soustractive...bis



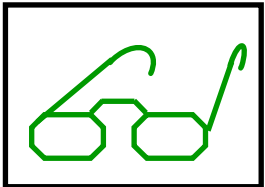
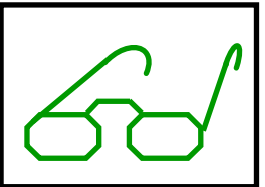
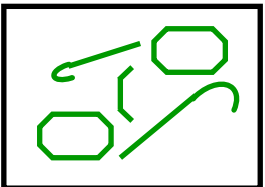
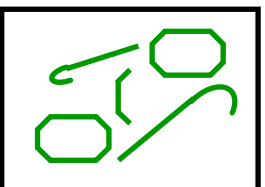
- ❑ L'activité observée n'est pas liée au seul processus d'intérêt...

→ Solution possible :

Dessin factoriel et mesure des interactions



Interprétation des interactions : Attention !

A  Nommer l'objet	B  Vision passive
C  Nommer la couleur	D  Vision passive

**La mesure d'interaction seule
ne permet pas d'identifier
le rôle fonctionnel
de l'aire observée...**

(A-B) - (C-D) *effet (+ ou -) de la dénomination sur la reconnaissance d'objet*

=

(A-C) - (B-D) *effet (+ ou -) de la reconnaissance d'objet sur la dénomination*

Soustraction cognitive

Les traitements implicites et les interactions compliquent l'application de la méthode soustractive

- ❑ L'activité liée à un processus "caché" risque d'entraîner une activité différentielle nulle **ou pire** (activations ou désactivations inattendues) !

Solution :

- Augmenter la distance cognitive entre les conditions
- Multiplier le nombre de contrastes réalisés en sélectionnant des contrastes faisant tous apparaître le processus d'intérêt mais ne partageant aucun processus parasite
- Utiliser une analyse appropriée (!!)

- ❑ Des interactions entre processus risquent d'augmenter artificiellement l'activité attribuée au seul processus d'intérêt

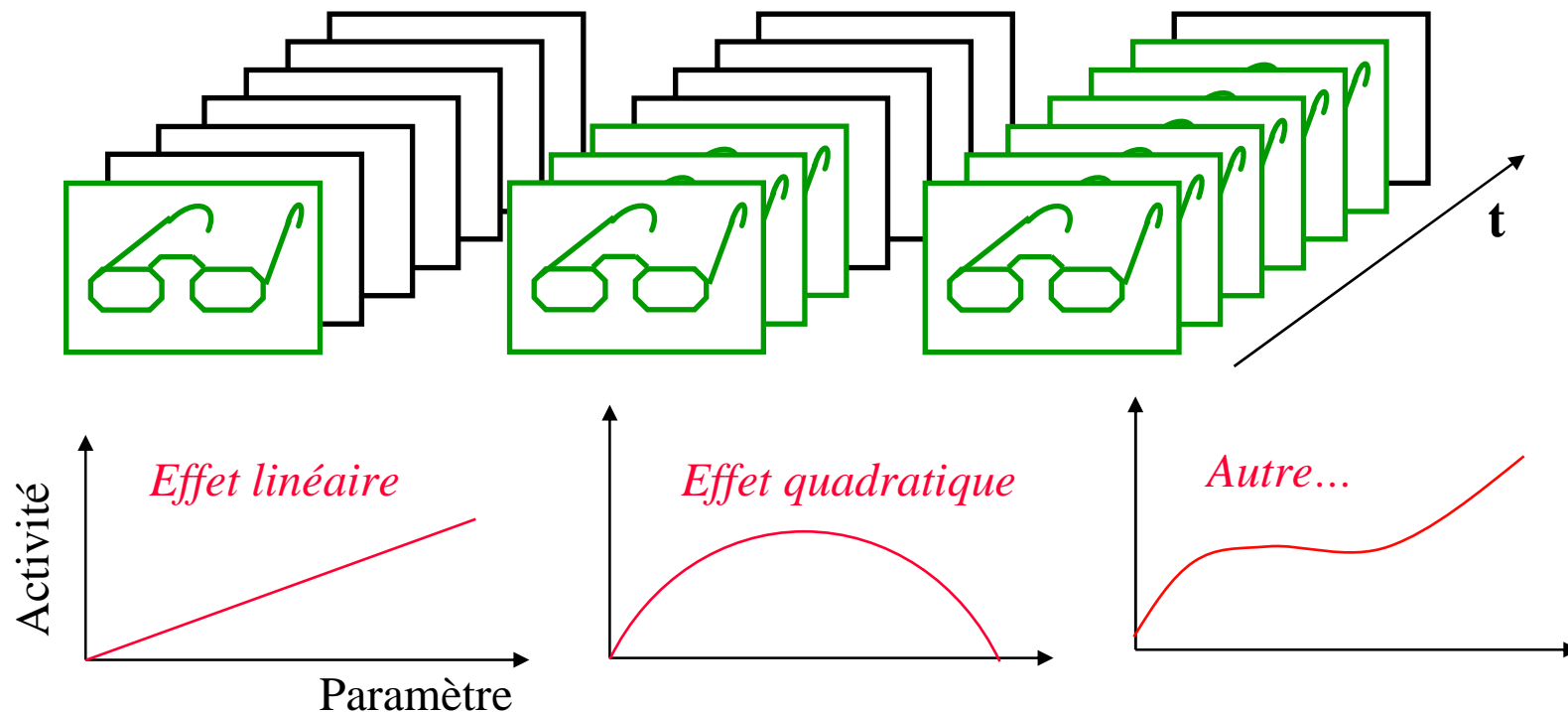
Solution :

- Dessin factoriel (Processus d'intérêt dans différents contextes)
- Mesure d'interactions

Dessin paramétrique

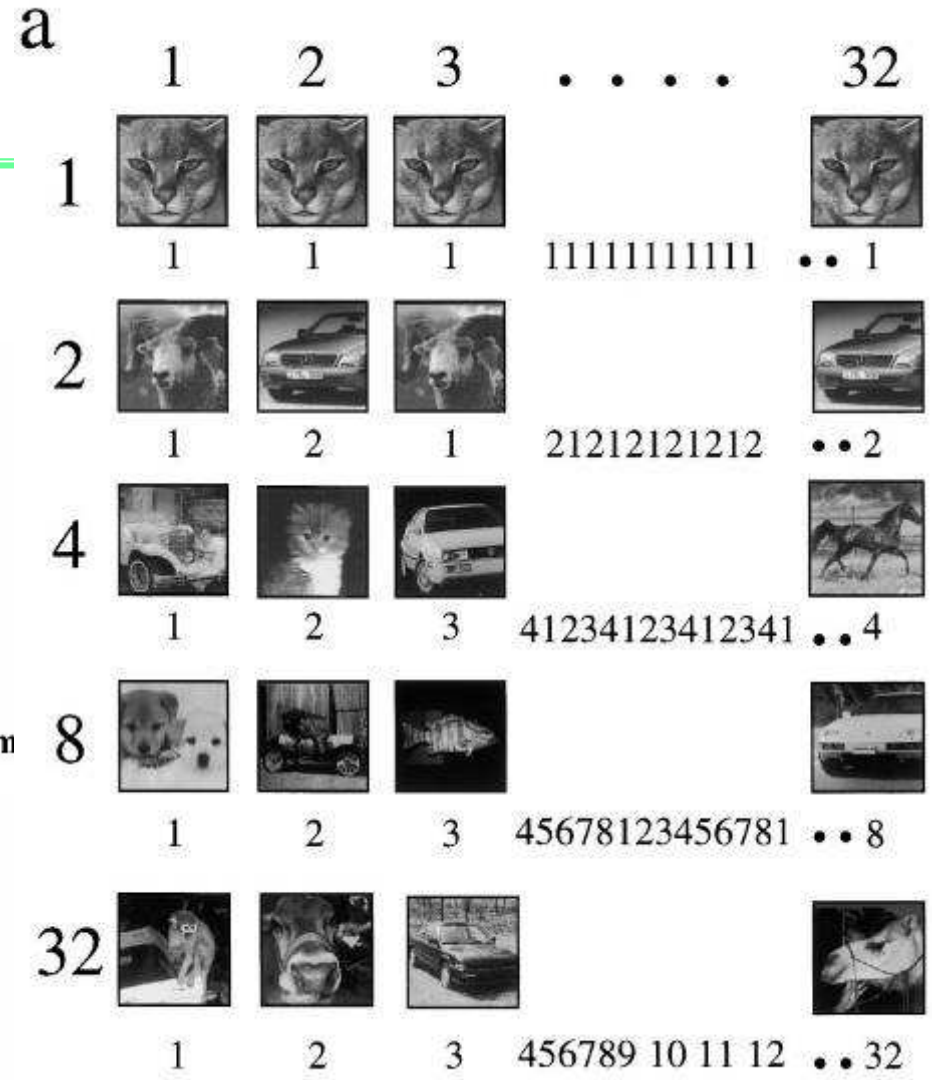
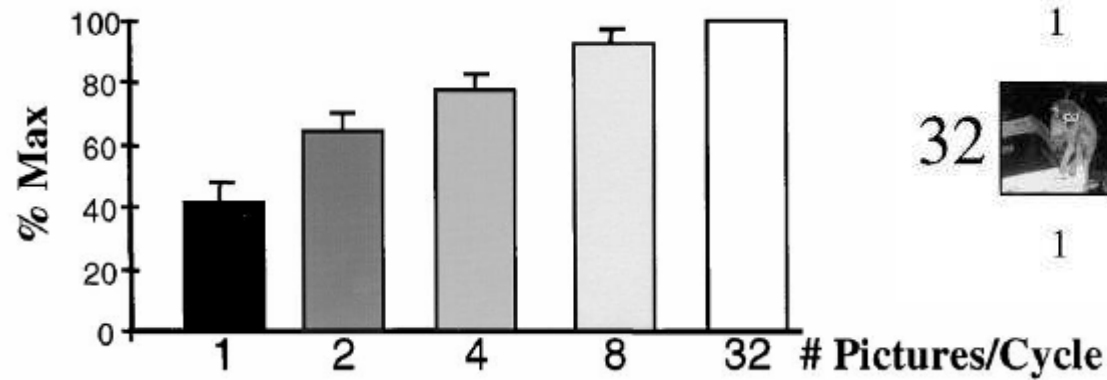
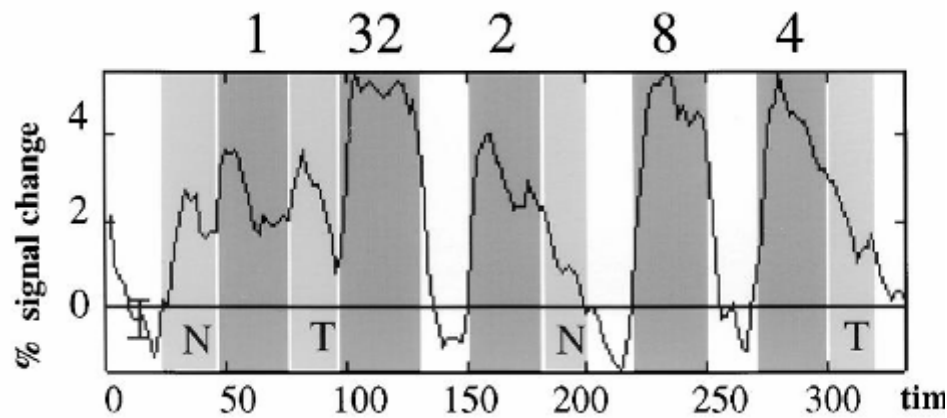
- Principe : rechercher une corrélation entre l'activité et les variations d'un paramètre de la stimulation (e.g. temps de réponse, fréquence de présentation...)

Exemple : Varier la durée de présentation du stimulus



Paramètre = répétition

Activité dans le LOC



Grill-Spector et al. (1999), Neuron.

Dessin paramétrique

□ Avantages

- Pas besoin de trouver une condition contrôle optimale, identique en tous points à la condition test à l'exception du processus d'intérêt
- Permet de séparer des régions répondant différemment à un même stimulus

□ Mais

- Les effets constants restent invisibles sans condition contrôle
- Application limitée aux paramètres quantitatifs et continus
- Multiplication des conditions → durée de manip, (complexité d'analyse)

En résumé

- ❑ Soustraction cognitive
 - » Isoler les processus d'intérêt en faisant varier la tâche, le stimulus ou l'état interne du sujet
 - ❑ Plans factoriels
 - » Étudier les processus dans différents contextes
 - ❑ Dessins paramétriques
 - » 'Convaincants' (mesures répétées), forme du gradient de réponse
- ... Dans tous les cas, identifier au mieux les facteurs d'intérêt ... et les facteurs cachés
- ... Hypothèse sous-spécifiée → analyses et réponses complexes

Versant analyse

- ❑ Le dessin d'un protocole peut être «catégoriel» ou «paramétrique»
- ❑ Les protocoles catégoriels sont analysés par soustraction (contrastes simples, interactions) ou conjonction de contrastes
- ❑ Les protocoles paramétriques sont analysés par corrélation
- ❑ Protocoles catégoriels et paramétriques peuvent être factoriels, autorisant études en conjonction et mesures d'interaction

Choix de la mesure

Le choix des mesures

Quel type de résultats
souhaite-t-on obtenir ?

↙
produire des hypothèses
(à partir de faits
remarquables)
= Approche exploratoire

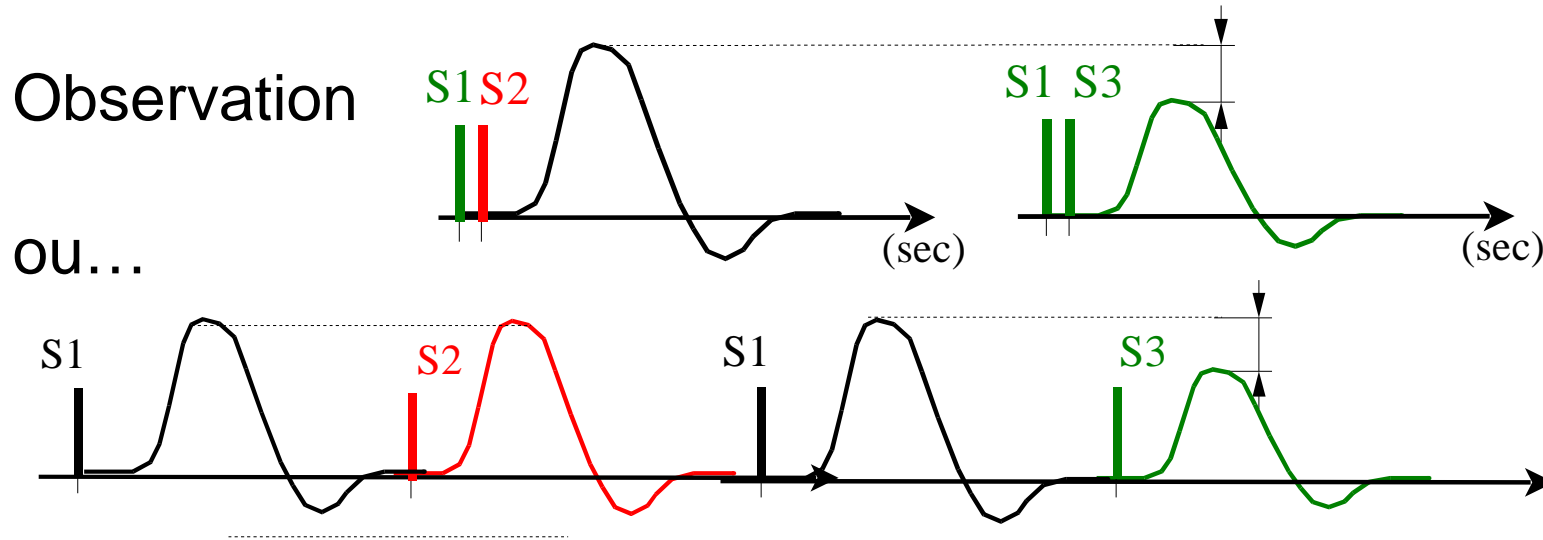
↘
confirmer/infirmer
une hypothèse

- Précédée d'une idée préalable,
plus ou moins explicitée
- Dimensionnalité des données
- Exhaustivité impossible

} ⇒ Choix à faire aussi !

Phénomène d'adaptation et/ou de répétition

□ Observation



OU...

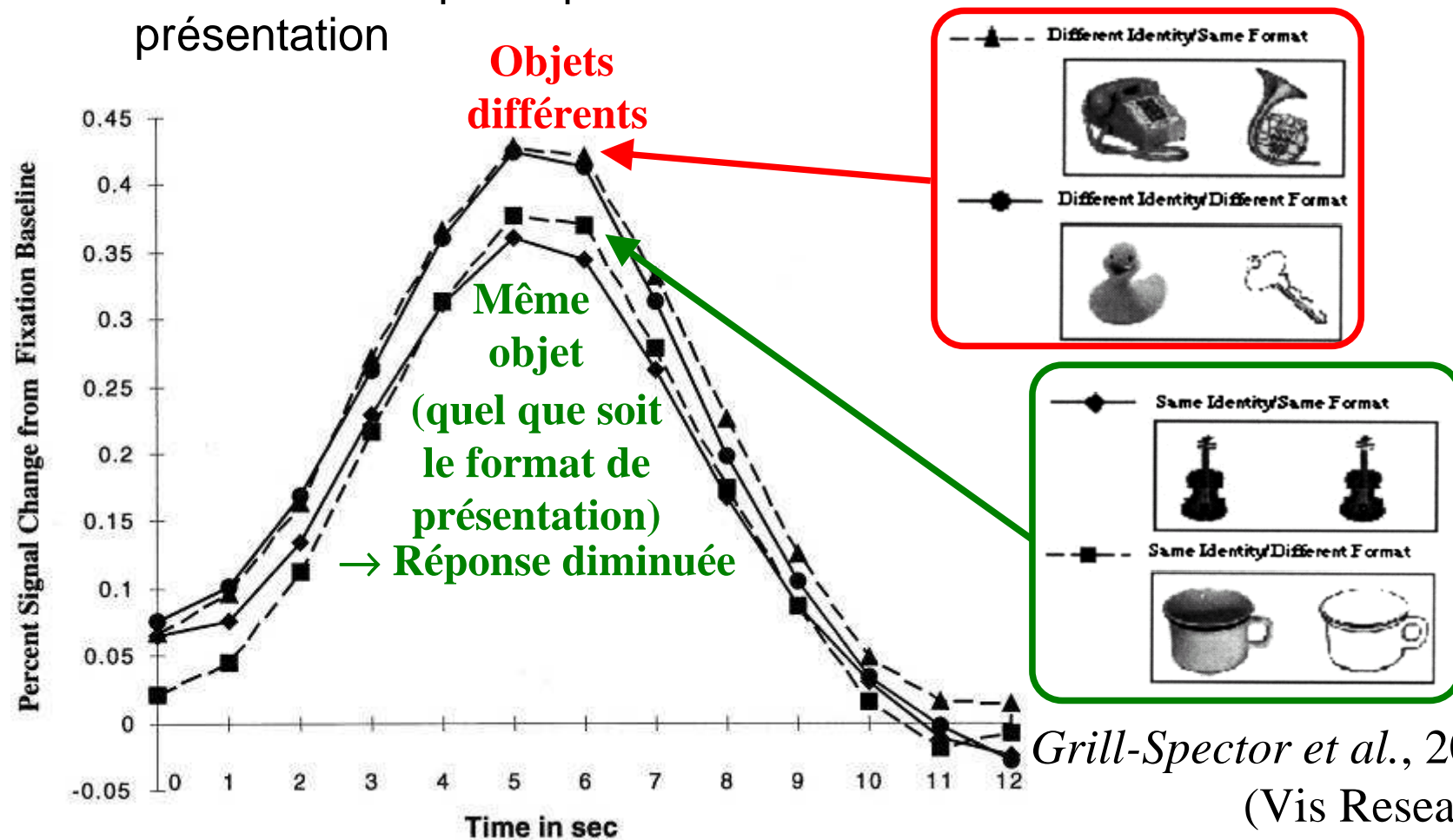
□ Interprétation

- Réponse à une stimulation répétée < Réponse à stimulation primaire
- Une même population de neurones répond à S1 et S3, mais une population différente répond à S2
- ➔ Tester directement le comportement d'une population neurale sous-jacente en IRMf (Grill-Spector *et al.*, 2001)

Miller et al., 1996 (J Neurosci); *Buckner et al.*, 1998 (Neuron)
Malach et al., 1998 (Neuroimage); *Wiggs & Martin*, 1998 (Curr Opin Neurobiol)

Exemple du complexe latéral occipital

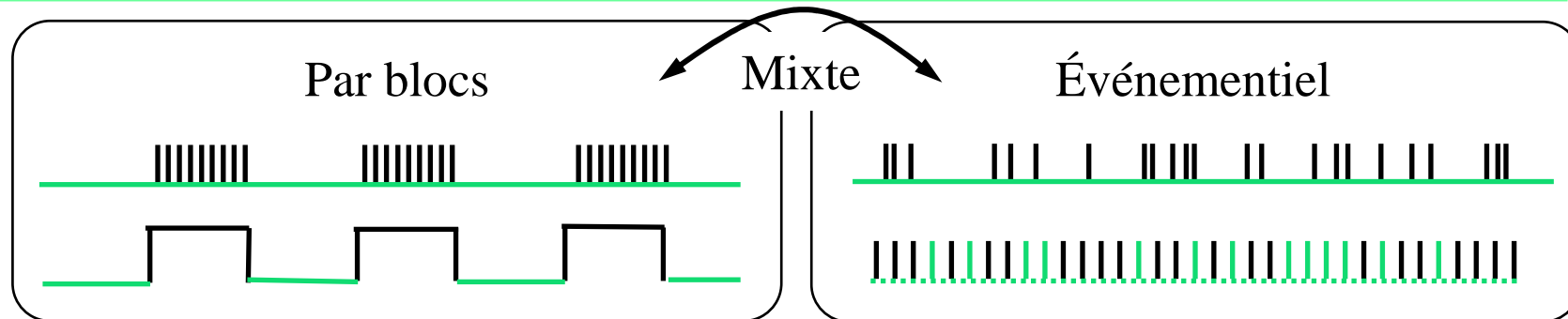
- Dans LOC, la réponse est diminuée quand l'objet est répété
 → traitement spécifique de la forme et non du format de présentation



Grill-Spector et al., 2001
 (Vis Research)

Choix des paramètres temporels de stimulation

Blocs et événements



□ Avec ou sans 'ligne de base' (condition bas-niveau)

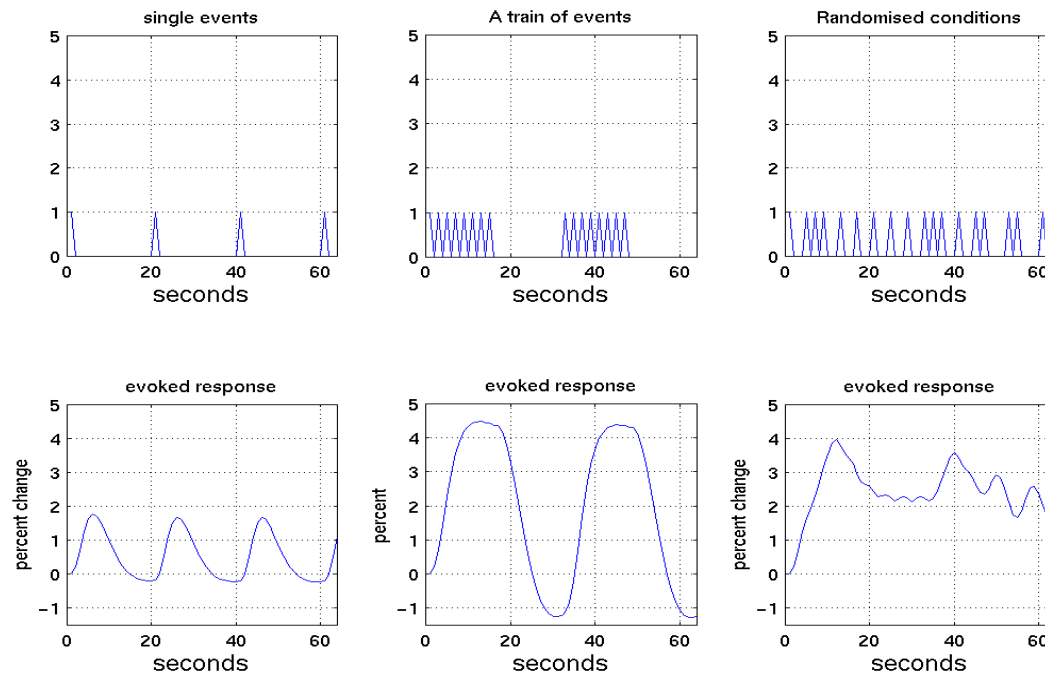
- Minimise les changements de tâches dans un protocole «actif»
- Mais Problème d'habituation
- Meilleur rapport signal / bruit grâce à la sommation des réponses
- N'interdit pas une analyse événementielle !
- Grande souplesse de dessin
- Présentation aléatoire : minimise anticipation & habituation
- Modèle de réponse plus fin,
- Tri des essais *a posteriori* possible
- Estimation de la réponse hémodynamique, information temporelle

Avantage des protocoles par blocs en IRMf

➤ contraste entre conditions car réponse hémodynamique :

➤ pendant les blocs : *sommation de la réponse pour des trains de stimuli du même type*

➤ entre les blocs : *temps suffisant pour que le signal redescende complètement*



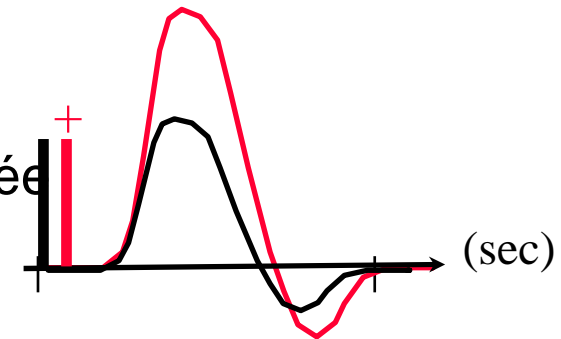
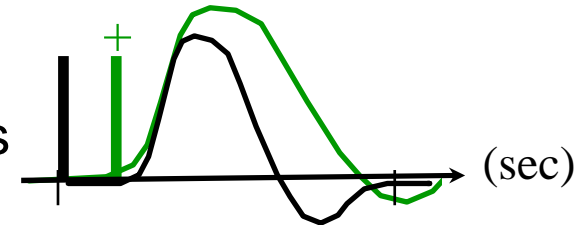
Protocole par blocs
particulièrement avantageux
pour les dessins factoriels car
en présentation aléatoire
augmenter le nombre de
conditions diminue la
probabilité de trains de stimuli
d'un même type

- Notion d'efficacité d'un protocole (Mechelli *et al.* 2003, Neuroimage)

Rythme de stimulation en IRMf

□ Idée

- Les réponses à des stimuli successifs peuvent s'ajouter
- Une présentation rapide accroît la réponse observée
 - » intéressant si la réponse recherchée de faible amplitude

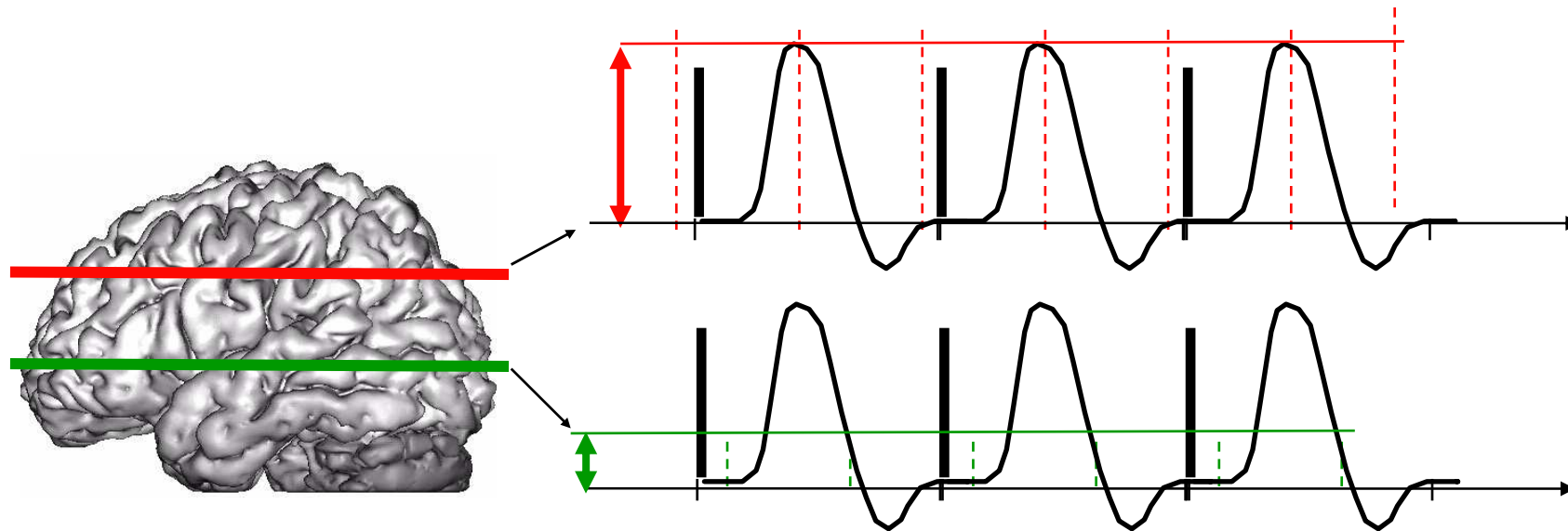


□ mais

- Possible difficulté à réaliser la tâche
- Effets non linéaires
- Composante neuronales tardives peuvent être interrompues par le stimulus suivant
- Période réfractaire neuronale et/ou hémodynamique

Décours temporel de l'acquisition

- Acquisition IRMf = échantillonnage de la réponse
 - » Adapter le TR à la fréquence de stimulation



- » Introduire un délai “aléatoire” entre les stimulations
... mais contrôlé → problème de la mesure (estimation HRF),
ligne de base

Résumé

□ Type de protocole

- Bloc : parfois nécessaire (tâche) + mesure plus sensible en IRMf grâce à la sommation de signal dans un bloc
- Événementiel : dessin expérimental plus souple

□ Fréquence de stimulation

- Retour à la ligne de base
- Rapide : augmente le signal en IRMf, permet + de répétition...
- Long : peut accroître les performances du sujet et révéler des composantes tardives

□ Décours temporel de l'acquisition

- Adapter le pas d'acquisition au décours temporel des stimulations (fréquences max à observer)
- ... ou l'inverse en IRMf

Contraintes éthiques

❑ Réglementation

- Demandes d'autorisation (organisme et CPP)
 - » Définition des populations étudiées
 - » Description du protocole

...

❑ Confort physique (et psychique) des volontaires

- Durée d'expérimentation
- Information préalable
- Debriefing

...

En pratique ...

Identifier les facteurs influant sur les données

- ❑ Facteurs de variations systématiques et prévisibles
 - Introduits par l'expérimentateur
- ❑ Facteurs de variations aléatoires ou imprévisibles
 - liés aux caractéristiques individuelles des sujets, à la tâche, au stimulus...) → les lister au mieux & recueillir par écrit
 - les commentaires des sujets après l'expérience ;
 - des données personnelles susceptibles d'intervenir comme facteurs de variabilité dans les données (latéralité manuelle, oculaire, âge, etc.)
- ❑ Contrôle
 - Maintien constant (→ appariement)
 - Échantillonnage 'aléatoire'
 - » Contrebalancement (ex: main de réponse)
 - » Effets de rang, d'ordre et séquentiels : carrés latins, miroir

Généralisation des résultats ?

- Situation de laboratoire : observation fabriquée \Rightarrow maîtrisée mais artificielle / arbitraire
- État du sujet : fatigue, ennui, motivation, apprentissage, automatisation, habituation, difficulté, performances, attention, etc.



Spécificité de l'imagerie cérébrale fonctionnelle :

- ✧ Nombre de répétitions des stimulations
 - ✧ Temps d'installation
- } \leftrightarrow Durée d'expérience
- ✧ Situations plus contraintes: sujets sans contre-indications, mouvements, clignements des yeux, etc.

Conclusion Générale

- ❑ But: Isoler l'activité liée à un processus mental
- ❑ Variété de dessins expérimentaux → choix à faire!
- ❑ Choix du paradigme en fonction des hypothèses théoriques et des contraintes techniques

Difficulté = Identifier toutes les variables... d'intérêt *et* cachées

- » Adapter la tâche aux populations étudiées
- » ! Conditions contrôles et ligne de base
- » Lister le plus objectivement possible les facteurs de variations supplémentaires – Contrôle et contre-balancement.

Conclusion Générale

❑ Choix des mesures

Assez grande dimensionnalité des données

→ Spécifier au préalable ce que l'on va mesurer et comment : exploratoire, hypothèses a priori...

» Mesures individuelles, de groupe, régions d'intérêt ...

❑ Choix des paramètres temporels

→ Protocoles en bloc et/ou événementiels

Contrainte de répétition / moyennage → synchronisation et reproductibilité dans le temps (mouvements, fatigue...)

» Rythme de stimulation suivant les processus cognitifs et les réponses cérébrales étudiées
+ résolution temporelle de la technique

❑ Bons protocoles !