

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la
Propriété Intellectuelle
Bureau international



(10) Numéro de publication internationale
WO 2018/153762 A1

(43) Date de la publication internationale
30 août 2018 (30.08.2018)

(51) Classification internationale des brevets :
G16H 50/20 (2018.01) *A61B 5/0484* (2006.01)

INSTITUT NATIONAL DE LA SANTE ET DE LA RE-
CHERCHE MEDICALE [FR/FR] ; 101, rue de Tolbiac,
75013 PARIS 13 (FR).

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/EP2018/053726

(72) Inventeurs : **WENDLING, Fabrice** ; LTSI Inserm U1099,
Bat. 22, 263 Avenue du Général Leclerc, 35042 RENNES
(FR). **HASSAN, Mahmoud** ; LTSI Inserm U1099, Bat. 22,
263 Avenue du Général Leclerc, 35042 RENNES (FR).

(22) Date de dépôt international :
14 février 2018 (14.02.2018)

(25) Langue de dépôt : français

(74) Mandataire : **VIDON BREVETS & STRATÉGIE** ;
90333, B, Technopôle Atalante, 16B rue de Jouanet, 35703
Rennes Cedex 7 (FR).

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
1751585 27 février 2017 (27.02.2017) FR
1756378 06 juillet 2017 (06.07.2017) FR

(81) États désignés (*sauf indication contraire, pour tout titre de
protection nationale disponible*) : AE, AG, AL, AM, AO,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA,
CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ,
EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR,

(71) Déposants : **UNIVERSITE DE RENNES 1** [FR/FR] ; 2
rue du Thabor - CS 46510, 35065 RENNES CEDEX (FR).

(54) Title: METHOD, DEVICE AND PROGRAM FOR DETERMINING AT LEAST ONE CEREBRAL NETWORK INVOLVED IN CARRYING OUT A GIVEN PROCESS

(54) Titre : PROCÉDÉ, DISPOSITIF ET PROGRAMME POUR DÉTERMINER AU MOINS UN RÉSEAU CÉRÉBRAL IMPLIQUÉ DANS UNE RÉALISATION D'UN PROCESSUS DONNÉ

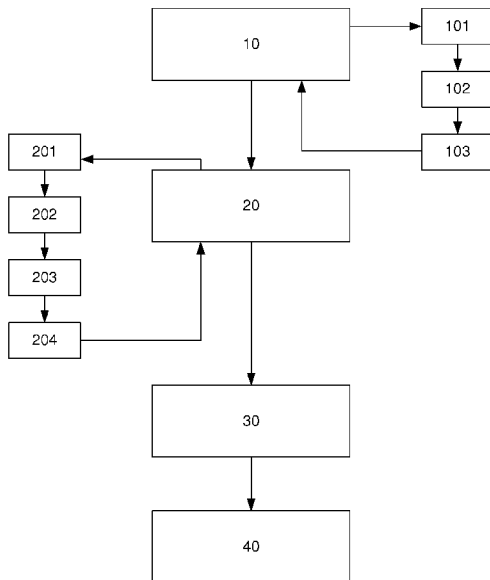
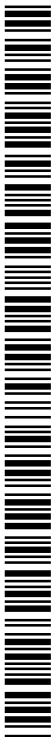


Figure 7

(57) Abstract: The invention relates to a method for determining an item of data representing a cerebral marker, said item of data being obtained based on at least one cerebral network involved in carrying out a given task, the method being implemented by means of an electronic device comprising means for obtaining encephalographic activity data. Such a method comprises: - a step (10) of processing encephalographic activity data, delivering at least one functional connectivity matrix representative of connectivity between cortical sources derived from said encephalographic activity data, each coefficient of said matrix being representative of a connectivity between two cortical sources; - a step (20) of statistically analysing said at least one functional conductivity matrix, delivering a probability matrix of the presence of at least one cerebral network; - a step (30) of characterising said at least one cerebral network based on said at least one functional connectivity matrix and said statistical analysis, delivering at least one cerebral network matrix, and - a step (40) of obtaining a cerebral marker depending on said at least one cerebral network matrix.

(57) Abrégé : L'invention se rapporte à un procédé de détermination d'une donnée représentative d'un marqueur cérébral, ladite donnée étant obtenue à partir d'au moins un réseau cérébral impliqué dans la réalisation d'une tâche donnée, le procédé étant mis en œuvre par l'intermédiaire d'un dispositif électronique comprenant des moyens d'obtention de données d'activités encéphalographiques. Un tel procédé comprend : - une étape de traitement (10) des données d'activités encéphalographiques, délivrant au moins une matrice de connectivité fonctionnelle représentative d'une connectivité entre des sources corticales issues desdites données d'activités encéphalographiques, chaque coefficient de ladite matrice



WO 2018/153762 A1

HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) États désignés (*sauf indication contraire, pour tout titre de protection régionale disponible*) : ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasién (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), européen (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée:

- avec rapport de recherche internationale (Art. 21(3))
- avec revendications modifiées (art. 19(1))

étant représentatif d'une connectivité entre deux sources corticales; - une étape d'analyse statistique (20) de ladite au moins une matrice de connectivité fonctionnelle délivrant une matrice probabiliste de présence d'au moins un réseau cérébral; - une étape de caractérisation (30) dudit au moins un réseau cérébral à partir de ladite au moins une matrice de connectivité fonctionnelle et de ladite analyse statistique, délivrant au moins une matrice de réseau cérébral; - une étape d'obtention (40) d'un marqueur cérébral en fonction de ladite au moins une matrice de réseau cérébral.

Procédé, dispositif et programme pour déterminer au moins un réseau cérébral impliqué dans une réalisation d'un processus donné

1. Domaine

L'invention se rapporte à un procédé ainsi qu'un dispositif permettant de déterminer l'implication de réseaux cérébraux dans la mise en œuvre de processus. Plus particulièrement, l'invention se rapporte à un dispositif et à un procédé de détermination d'une corrélation entre la mise en œuvre d'un processus (ou d'une tâche) donné(e) et l'activation et/ou la connexion de réseaux cérébraux. Encore plus précisément, l'invention quantifie le niveau d'interaction entre les réseaux cérébraux (la connectivité fonctionnelle) lors de l'a mise en œuvre d'une tâche donnée.

2. Art Antérieur

On pense que les déficits cognitifs de la maladie de Parkinson sont liés à une connectivité cérébrale fonctionnelle altérée. A ce jour, les changements liés aux fonctions cognitives de la maladie de Parkinson n'ont jamais été explorés avec un EEG dense dans le but d'établir une relation entre le degré de déficience cognitive, d'une part, et les altérations de la connectivité fonctionnelle de réseaux cérébraux, d'autre part.

3. Résumé de l'invention

La technique proposée ne pose pas ces problèmes de l'art antérieur. Plus particulièrement, elle apporte une solution simple à la problématique préalablement identifiée. Plus particulièrement, l'invention se rapporte à un procédé de détermination d'une donnée représentative d'un marqueur cérébral, ladite donnée étant obtenue à partir d'au moins un réseau cérébral impliqué dans la réalisation d'une tâche donnée, le procédé étant mis en œuvre par l'intermédiaire d'un dispositif électronique comprenant des moyens d'obtention de données d'activités encéphalographiques. Selon l'invention, ce procédé comprend la succession des étapes suivantes :

- une étape de traitement des données d'activités encéphalographiques, délivrant au moins une matrice de connectivité fonctionnelle représentative d'une connectivité entre des sources corticales issues desdites données d'activités encéphalographiques, chaque coefficient de ladite matrice étant représentatif d'une connectivité entre deux sources corticales ;
- une étape d'analyse statistique de ladite au moins une matrice de connectivité fonctionnelle délivrant une matrice probabiliste de présence d'au moins un réseau cérébral ;
- une étape de caractérisation dudit au moins un réseau cérébral à partir de ladite au moins une matrice de connectivité fonctionnelle et de ladite analyse statistique, délivrant au moins une matrice de réseau cérébral ;

- une étape d'obtention d'un marqueur cérébral en fonction de ladite au moins une matrice de réseau cérébral.

Selon un mode de réalisation particulier, ladite étape d'obtention d'un marqueur cérébral (*EWCI*) en fonction de ladite au moins une matrice de réseau cérébral comprend la mise en œuvre de la formule suivante :

$$EWCI = \left(\sum_i^N W_i \right) \times 100$$

dans laquelle :

N représente le nombre d'arêtes du réseau cérébral ;

W_i représente le poids de l'arête i dans le réseau cérébral.

Selon un mode de réalisation particulier, ladite étape de traitement des données d'activités encéphalographiques comprend :

- une étape de prétraitement de signaux issus d'un dispositif électronique surfacique de mesure de signaux encéphalographiques, en fonction d'au moins un paramètre de prétraitement ;
- une étape de détermination d'une pluralité de sources corticales produisant lesdits signaux encéphalographiques ;
- une pluralité d'étapes d'analyse de connectivités par paire qui comprend, pour chaque paire de sources corticales, au moins une étape de détermination d'une connectivité entre le deux sources de ladite paire ;

ladite étape de traitement des données d'activités encéphalographiques délivrant une matrice carrée, dite de connectivité fonctionnelle, comprenant, pour chaque source corticale une valeur de connectivité avec l'ensemble des autres sources corticales préalablement déterminées.

Selon une caractéristique particulière, ladite étape d'analyse statistique de ladite au moins une matrice de connectivité fonctionnelle comprend, pour une matrice de connectivité fonctionnelle courante, la mise en œuvre d'une méthode d'analyse statistique basée sur les réseaux, dite méthode NBS.

Selon un mode de réalisation particulier, ladite étape d'analyse statistique de ladite au moins une matrice de connectivité fonctionnelle comprend, pour une matrice de connectivité fonctionnelle courante :

- une étape d'analyse de covariance de chaque coefficient de la matrice de connectivité fonctionnelle courante, délivrant une matrice probabiliste, dans laquelle chaque coefficient est représentatif d'une probabilité p de rejet de l'hypothèse nulle pour une arête d'un réseau cérébral associé audit coefficient de la matrice de connectivité fonctionnelle courante ;
- une étape d'application d'un seuil T de formation de composant sur chaque coefficient p de ladite matrice probabiliste, délivrant une matrice seuillée ;

- une étape d'obtention d'une taille de composants, représentatif du nombre d'arêtes dudit réseau cérébral, à partir de ladite matrice seuillée ;
- une étape d'obtention, à l'aide de tests de permutations, de la taille maximale des composants aléatoirement définis ;
- 5 - une étape d'acceptation lorsque la taille maximale des composants aléatoirement définis diffère de la taille de composants préalablement obtenus d'un seuil d'acceptation prédéfinis.

Selon une caractéristique particulière, le seuil T de formation de composant est compris entre 0,01 et 0,001.

Selon un mode de réalisation particulier, le seuil T de formation de composant est égal à 0,005.

10 Selon un autre aspect, l'invention porte également sur un dispositif électronique de détermination d'une donnée représentative d'un marqueur cérébral, ladite donnée étant obtenue à partir d'au moins un réseau cérébral impliqué dans la réalisation d'une tâche donnée, le dispositif comprenant des moyens d'obtention de données d'activités encéphalographiques. Selon l'invention, un tel dispositif comprend :

- des moyens de traitement des données d'activités encéphalographiques, délivrant au moins une
15 matrice de connectivité fonctionnelle représentative d'une connectivité entre des sources corticales issues desdites données d'activités encéphalographiques, chaque coefficient de ladite matrice étant représentatif d'une connectivité entre deux sources corticales ;
- des moyens d'analyse statistique de ladite au moins une matrice de connectivité fonctionnelle délivrant une matrice probabiliste de présence d'au moins un réseau cérébral ;
- 20 - des moyens de caractérisation dudit au moins un réseau obtenu à partir de ladite au moins une matrice de connectivité fonctionnelle et de ladite analyse statistique, délivrant au moins une matrice de réseau cérébral ;
- des moyens d'obtention d'un marqueur statistique en fonction de ladite au moins une matrice de réseau cérébral.

25 Selon une implémentation préférée, les différentes étapes des procédés selon l'invention sont mises en œuvre par un ou plusieurs logiciels ou programmes d'ordinateur, comprenant des instructions logicielles destinées à être exécutées par un processeur de données d'un module relais selon l'invention et étant conçu pour commander l'exécution des différentes étapes des procédés.

30 En conséquence, l'invention vise aussi un programme, susceptible d'être exécuté par un ordinateur ou par un processeur de données, ce programme comportant des instructions pour commander l'exécution des étapes d'un procédé tel que mentionné ci-dessus.

Ce programme peut utiliser n'importe quel langage de programmation, et être sous la forme de code source, code objet, ou de code intermédiaire entre code source et code objet, tel que dans une forme partiellement compilée, ou dans n'importe quelle autre forme souhaitable.

L'invention vise aussi un support d'informations lisible par un processeur de données, et
5 comportant des instructions d'un programme tel que mentionné ci-dessus.

Le support d'informations peut être n'importe quelle entité ou dispositif capable de stocker le programme. Par exemple, le support peut comporter un moyen de stockage, tel qu'une ROM, par exemple un CD ROM ou une ROM de circuit microélectronique, ou encore un moyen d'enregistrement magnétique, par exemple une disquette (floppy disc) ou un disque dur.

10 D'autre part, le support d'informations peut être un support transmissible tel qu'un signal électrique ou optique, qui peut être acheminé via un câble électrique ou optique, par radio ou par d'autres moyens. Le programme selon l'invention peut être en particulier téléchargé sur un réseau de type Internet.

Alternativement, le support d'informations peut être un circuit intégré dans lequel le programme est incorporé, le circuit étant adapté pour exécuter ou pour être utilisé dans l'exécution du procédé en
15 question.

Selon un mode de réalisation, l'invention est mise en œuvre au moyen de composants logiciels et/ou matériels. Dans cette optique, le terme "module" peut correspondre dans ce document aussi bien à un composant logiciel, qu'à un composant matériel ou à un ensemble de composants matériels et logiciels.

Un composant logiciel correspond à un ou plusieurs programmes d'ordinateur, un ou plusieurs
20 sous-programmes d'un programme, ou de manière plus générale à tout élément d'un programme ou d'un logiciel apte à mettre en œuvre une fonction ou un ensemble de fonctions, selon ce qui est décrit ci-dessous pour le module concerné. Un tel composant logiciel est exécuté par un processeur de données d'une entité physique (terminal, serveur, passerelle, routeur, etc.) et est susceptible d'accéder aux ressources matérielles de cette entité physique (mémoires, supports d'enregistrement, bus de
25 communication, cartes électroniques d'entrées/sorties, interfaces utilisateur, etc.).

De la même manière, un composant matériel correspond à tout élément d'un ensemble matériel (ou hardware) apte à mettre en œuvre une fonction ou un ensemble de fonctions, selon ce qui est décrit ci-dessous pour le module concerné. Il peut s'agir d'un composant matériel programmable ou avec processeur intégré pour l'exécution de logiciel, par exemple un circuit intégré, une carte à puce, une carte à
30 mémoire, une carte électronique pour l'exécution d'un micrologiciel (firmware), etc.

Chaque composante du système précédemment décrit met bien entendu en œuvre ses propres modules logiciels.

Les différents modes de réalisation mentionnés ci-dessus sont combinables entre eux pour la mise en œuvre de l'invention.

4. Dessins

D'autres caractéristiques et avantages de l'invention apparaîtront plus clairement à la lecture de la description suivante d'un mode de réalisation préférentiel, donné à titre de simple exemple illustratif et non limitatif, et des dessins annexés, parmi lesquels :

- la figure 1 présente globalement la mise en œuvre de la méthode dans laquelle l'invention s'inscrit ;
- la figure 2 présente les résultats d'analyses basées sur la fréquence et sur les réseaux ;
- la figure 3 illustre les sous-réseaux de connexions fonctionnelles montrant une différence significative entre les trois groupes à alpha 2 avec $T = 0,01$;
- la figure 4 illustre l'analyse des arêtes des réseaux et montre une différence significative entre les trois groupes à l'alpha 1. les sous-réseaux de connexions fonctionnelles montrant une différence significative entre les trois groupes à l'alpha 2 avec $T = 0,001$;
- la figure 5 est un diagramme d'association entre le score cognitif et l'indice de connectivité pour les A) G1, G2 et G3 et B) G1 et G2 ;
- la figure 6 décrit un dispositif de mise en œuvre de la technique proposée ;
- la figure 7 illustre de manière générale, le procédé de l'invention.

5. Description

5.1. Rappels du principe

L'invention se rapporte à un procédé et à un dispositif pour identifier des réseaux cérébraux altérés associés à des phénotypes cognitifs de la maladie de Parkinson (et d'autres maladies) en utilisant des données d'EEG dense enregistrées au repos, les yeux fermés. L'invention a pour but de construire au moins un marqueur statique qui sera probablement utilisé par un autre procédé ou dispositif pour identifier la présence ou l'absence de signes précoces d'une apparition de la maladie. Les inventeurs ont recherché une solution permettant de synthétiser, dans un index donné, le degré de connectivité fonctionnelle de réseaux cérébraux mis en œuvre durant l'exécution d'une tâche donnée, qui peut dans le cadre de la présente être une tâche nécessitant une action de la part de l'individu ou bien une tâche consistant à rester immobile, sans effectuer d'action, c'est-à-dire se trouver dans un état de repos. Pour construire cet index représentatif (indice de connectivité, marqueur cérébral), ils mettent en œuvre un certain nombre de phases de calcul et d'étapes de traitement qui sont décrites par la suite. D'une manière générale, en relation avec la figure 7, l'invention se rapporte à un procédé de détermination d'une donnée

représentative d'un marqueur cérébral, la donnée étant obtenue à partir d'au moins un réseau cérébral impliqué dans la réalisation d'une tâche donnée, le procédé comprenant :

- une étape de traitement (10) des données d'activités encéphalographiques, délivrant au moins une matrice de connectivité fonctionnelle représentative d'une connectivité entre des sources corticales issues desdites données d'activités encéphalographiques, chaque coefficient de la matrice étant représentatif d'une connectivité entre deux sources corticales ;
- une étape d'analyse statistique (20) des matrices de connectivité fonctionnelle délivrant une matrice probabiliste de présence d'au moins un réseau cérébral ;
- une étape de caractérisation (30) des réseaux cérébraux à partir des matrices de connectivité fonctionnelle et de l'analyse statistique (20), délivrant au moins une matrice de réseau cérébral ;
- une étape d'obtention (40) d'un marqueur cérébral en fonction des matrices de réseau cérébral.

Dans la mise en œuvre de cette technique, l'étape de traitement des données encéphalographiques, qui est décrite par la suite, comprend :

- une étape de prétraitement (101) de signaux issus d'un dispositif électronique surfacique de mesure de signaux encéphalographiques, en fonction d'au moins un paramètre de prétraitement ; un tel dispositif est par exemple un dispositif d'électroencéphalographie à haute densité ;
- une étape de détermination (102) d'une pluralité de sources corticales produisant lesdits signaux encéphalographiques ; il s'agit de la mise en œuvre d'un algorithme de reconstruction de sources corticales pour déterminer l'origine du signal enregistré ;
- une pluralité d'étapes d'analyse (103) de connectivités par paire qui comprend, pour chaque paire de sources corticales, au moins une étape de détermination d'une connectivité entre les deux sources de la paire ;

L'étape de traitement des données d'activités encéphalographiques délivre une matrice carrée, dite de connectivité fonctionnelle, comprenant, pour chaque source corticale une valeur de connectivité avec l'ensemble des autres sources corticales préalablement déterminées.

L'étape d'analyse statistique (20), mise en œuvre, mise en œuvre à partir des matrices de connectivité fonctionnelle, comprend quant à elle, pour une matrice de connectivité fonctionnelle courante :

- une étape d'analyse (201) de covariance (ANCOVA) de chaque coefficient de la matrice de connectivité fonctionnelle courante, délivrant une matrice probabiliste, dans laquelle chaque coefficient est représentatif d'une probabilité p de rejet de l'hypothèse nulle pour une arête d'un réseau cérébral associé audit coefficient de la matrice de connectivité fonctionnelle courante ;
- une étape d'application (202) d'un seuil T de formation de composant sur chaque coefficient p de

ladite matrice probabiliste, délivrant une matrice seuillée ;

- une étape d'obtention (203) d'une taille de composants, représentatif du nombre d'arêtes dudit réseau cérébral, à partir de ladite matrice seuillée ;
- une étape d'obtention (204), à l'aide de tests de permutations, de la taille maximale des composants aléatoirement définis ;
- une étape d'acceptation lorsque la taille maximale des composants aléatoirement définis diffère de la taille de composants préalablement obtenus d'un seuil d'acceptation prédéfinis.

Cette analyse statistique permet d'éliminer les données qui seraient non représentative de la présence d'un réseau cérébral. Ces différentes étapes permettent au final de caractériser les réseaux cérébraux qui sont issus de l'exécution de la tâche (dans le cas présent une tâche de repos) puis à l'aide des réseaux caractérisés, de calculer le marqueur cérébral associé à ces réseaux (l'indice de connectivité).

5.2. Description d'un cas d'application.

Les perturbations pathologiques du cerveau se limitent rarement à une seule région. Les dysfonctionnements locaux se propagent souvent via des voies axonales et affectent d'autres régions, entraînant des altérations de réseau à grande échelle. Ces dernières années, l'identification d'altérations des réseaux fonctionnels et structurels à partir de données de neuro-imagerie est devenue l'une des perspectives les plus prometteuses dans la recherche des maladies cérébrales. En effet, la neuro-imagerie facilite l'examen des mécanismes pathophysiologiques *in vivo*, et les résultats issus de précédentes études démontrent que la topologie du réseau cérébral a tendance à former des réponses neuronales aux dommages. Dans les approches de théorie des graphes, les réseaux cérébraux sont caractérisés par des ensembles de nœuds (régions cérébrales) connectés par des arêtes. Une fois que les nœuds et les arêtes sont définis à partir des données de neuro-imagerie, les propriétés topologiques de réseau (organisation) peuvent être étudiées par des métriques de théorie des graphes et la connectivité fonctionnelle par des statistiques basées sur le réseau. En utilisant différentes techniques de neuro-imagerie (imagerie par résonance magnétique fonctionnelle -IRMf-, magnéto/électro-encéphalographie -MEG/EEG-), ces approches combinées sont utilisées pour caractériser les changements fonctionnels associés à des états tels que la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson, la maladie de Huntington, l'épilepsie, la schizophrénie, l'autisme et autres.

La maladie de Parkinson est la deuxième maladie neurodégénérative la plus courante après la maladie d'Alzheimer et touche plus de 1 % des personnes âgées de plus de 60 ans. En plus des symptômes moteurs typiques, les déficits cognitifs sont courants dans la maladie de Parkinson. Ils sont cependant hétérogènes dans leur présentation clinique et leur progression. La détection précoce et l'évaluation

quantitative de ces déficits cognitifs sont un problème clinique crucial, non seulement pour caractériser la maladie mais également sa progression. Plusieurs études ont précédemment rapporté des altérations de l'organisation du réseau cérébral et de la connectivité fonctionnelle associées aux déficits cognitifs de la maladie de Parkinson en utilisant l'IRMf, la MEG et l'EEG standard. Jusqu'ici, les changements liés aux fonctions cognitives de la connectivité cérébrale de la maladie de Parkinson n'avaient jamais été explorés avec un EEG dense dans le but d'établir une relation entre i) le degré de déficience cognitive, d'une part, et ii) les altérations spatialement localisées de la connectivité fonctionnelle de réseaux cérébraux, d'autre part.

Les inventeurs ont enregistré un EEG dense, au repos, les yeux fermés, d'individus atteints de la maladie de Parkinson dont le profil cognitif a été identifié par une analyse de groupement des résultats d'une vaste batterie de tests neuropsychologiques. L'objectif principal des inventeurs consiste à détecter des altérations dans ces réseaux fonctionnels en fonction de la gravité de la déficience cognitive. Pour ce faire, la connectivité fonctionnelle est examinée en utilisant un procédé de « connectivité de source EEG ». Par rapport aux études par IRMf de la connectivité fonctionnelle, un avantage unique de ce procédé est que les réseaux peuvent être directement identifiés au niveau du cortex cérébral à partir d'enregistrements d'EEG du cuir chevelu, qui consistent en la mesure directe de l'activité neuronale, contrairement aux signaux dépendants du niveau d'oxygène dans le sang (BOLD). La principale hypothèse des inventeurs est que la connectivité EEG est progressivement altérée quand la déficience cognitive empire. Plus spécifiquement, les inventeurs ont supposé que les paramètres d'organisation de réseau cérébral différaient en fonction de l'état cognitif des individus et que la connectivité fonctionnelle serait plus altérée chez les individus ayant des déficits cognitifs que les individus cognitivement intacts ou ayant des déficits cognitifs moindres. De cette supposition, les inventeurs ont cherché à construire un index (un indice) qui peut être utilisé pour quantifier cette connectivité fonctionnelle. Ainsi, l'intérêt des procédés proposés et décrits est d'une part la capacité à identifier des réseaux caractéristiques sur des populations d'individus, et d'autre part, à partir de ces réseaux, de calculer un indice, le indice étant un résultat pour caractériser la connectivité fonctionnelle des réseaux. Les procédés proposés utilisent la détermination de réseaux fonctionnels, à partir de données enregistrées à partir d'un individu, et des procédés d'analyse de similitude et de différence sur ces réseaux. L'indice de connectivité qui est calculé sur ces réseaux permet d'obtenir une valeur caractéristique à partir du poids d'un grand nombre de connexions sur les paires des réseaux : l'indice de connectivité est donc considéré comme étant le marqueur cérébral, d'origine statistique, lié à la mise en œuvre de la tâche donnée pour un individu. Des explications détaillées sont données ci-dessous, en fonction de modes de réalisation spécifiques.

Selon un exemple de mise en œuvre de la technique proposée, décrit par la suite, trois groupes d'individus atteints de la maladie de Parkinson (N=124) avec différents phénotypes cognitifs issus d'une

analyse de groupement entraînée par données, sont étudiés : G1) individus cognitivement intacts (N=63), G2) individus avec une déficience cognitive légère (N=46), et G3) individus avec une déficience cognitive sévère (N=15). Des réseaux cérébraux fonctionnels sont identifiés en utilisant un procédé de détermination de connectivité de source d'EEG dense. Une connectivité fonctionnelle par paire est calculée pour 68 régions cérébrales dans différentes bandes de fréquence d'EEG. Des statistiques de réseau cérébraux sont obtenues à la fois au niveau global (topologie de réseau) et au niveau local (connexions inter-régionales). L'indice de connectivité (marqueur cérébral) est alors calculé sur la base d'un certain nombre de réseaux de connectivité préalablement déterminés.

5.3. Procédés

5.3.1. Acquisition et prétraitement de données

Ceci constitue la première étape de l'étape de traitement des données d'activités encéphalographiques. Selon l'invention, des EEG denses sont enregistrés avec une coiffe dotée de 128 canaux incluant 122 électrodes de cuir chevelu réparties selon le système international 10-05, deux électrodes d'électrocardiogramme et quatre électrodes d'électro-oculogramme (EOG) bilatérales pour mouvements verticaux et horizontaux. L'impédance des électrodes est maintenue sous 10 k Ω . Les données sont collectées, dans ce mode de réalisation, dans une condition d'état de repos, yeux fermés, pendant 10 min avec le logiciel BrainVision Recorder (Brain Products®). Selon cet exemple de mode de réalisation, les sujets ont reçu l'ordre de ne rien faire et se détendre. Les signaux sont échantillonnés à 512 Hz et filtrés en passe-bande entre 1 et 45 Hz. Pour chaque participant, les inventeurs ont sélectionné le nombre maximum de segments de quatre secondes sans artéfact pour réaliser les analyses. Une approche basée sur l'atlas a été utilisée pour projeter des signaux de capteur EEG sur un cadre anatomique constitué de 68 régions corticales identifiées à l'aide de l'atlas Desikan-Killiany (Desikan et al., 2006) utilisant le logiciel Freesurfer (<http://freesurfer.net/>). Dans ce but, une IRM modèle et des données d'EEG sont co-enregistrées avec l'identification des mêmes repères anatomiques (points pré-auriculaires gauches et droits et nasion). Un modèle de tête réaliste est construit en segmentant l'IRM à l'aide de Freesurfer. La matrice de champ de tête est ensuite calculée pour un maillage cortical avec 15 000 sommets à l'aide de Brainstorm et OpenMEEG.

5.3.2. Analyse par spectre de puissance

Ceci constitue la deuxième étape de l'étape de traitement des données d'activités encéphalographiques. Dans cette étape, le procédé comprend l'utilisation d'une transformée de Fourier rapide (FFT) standard pour analyse par spectre de puissance avec la technique Welch et fonction de

fenêtrage de Hanning (période de deux secondes et chevauchement de 50 %). Un spectre de puissance relatif est calculé pour chaque bande de fréquence [delta (0,5-4 Hz) ; thêta (4-8 Hz) ; alpha 1 (8-10 Hz) ; alpha 2 (10-13 Hz) ; bêta (13-30 Hz) ; gamma (30-45 Hz)], avec une résolution de fréquence de 0,5 Hz.

5.3.3. Analyse de connectivité fonctionnelle

5 Ceci constitue la troisième étape de l'étape de traitement des données d'activités encéphalographiques. Dans cette étape, des matrices de connectivité fonctionnelle sont construites en utilisant un procédé de « connectivité de source d'EEG » qui comprend deux étapes principales : i) la résolution du problème inverse d'EEG pour reconstruire les dynamiques temporelles des régions corticales et ii) la mesure de la connectivité fonctionnelle entre ces séries temporelles régionales reconstruites (figure 10 1). L'estimation de norme minimale pondérée (wMNE) est utilisée pour reconstruire la dynamique des sources corticales. La connectivité fonctionnelle est ensuite calculée entre les sources reconstruites en utilisant le procédé de synchronisation de phase (PS). Afin de mesurer la PS, le procédé de valeur de verrouillage de phase (PLV) est utilisé comme décrit. Cette valeur (plage entre 0 et 1) reflète les interactions exactes entre deux signaux oscillants par le biais de la quantification des relations de phase. 15 Les PLV sont estimées au niveau de six bandes de fréquence [delta (0,5-4 Hz) ; thêta (4-8 Hz) ; alpha 1 (8-10 Hz) ; alpha 2 (10-13 Hz) ; bêta (13-30 Hz) ; gamma (30-45 Hz)]. Le choix de wMNE/PLV est soutenu par deux analyses de comparaison effectuées et a rapporté la supériorité de wMNE/PLV sur d'autres combinaisons d'inversion/connectivité afin d'identifier précisément des réseaux cérébraux corticaux à partir de l'EEG de cuir chevelu durant l'activité cognitive ou l'activité épileptique. Les solutions d'inversion 20 sont calculées en utilisant Brainstorm. Les mesures de réseau et la visualisation de réseau sont effectuées en utilisant BCT et EEGNET respectivement.

5.3.4. Analyse de réseau

Cette étape permet de préparer l'obtention des réseaux de connectivité, notamment par analyse statistique. Les réseaux peuvent être illustrés par des graphes, qui sont des ensembles de nœuds (régions 25 cérébrales) et des arêtes (valeurs de connectivité) entre ces nœuds. Le procédé comprend la construction de graphes de 68 nœuds (c'est-à-dire, les 68 régions corticales précédemment identifiées) et a utilisé toutes les informations à partir de la matrice de connectivité fonctionnelle (valeur de verrouillage de phase). Cela donne des réseaux pondérés, non dirigés et entièrement connectés, dans lesquels la force de connexion entre chaque paire de sommets (c'est-à-dire le poids) est définie comme leur valeur de 30 connectivité.

Plusieurs métriques peuvent être calculées pour caractériser des réseaux pondérés. Ici, il est proposé d'examiner une analyse de réseaux à deux niveaux : i) le niveau global a reflété l'organisation de réseau d'ensemble où plusieurs mesures sont calculées incluant la longueur de voie (P_L), le coefficient de groupement (C_C), la force (Str) et l'efficacité globale (E_G) (plus de détail sont fournis dans le mode de réalisation illustratif) et ii) le niveau des arêtes reflète la connectivité fonctionnelle par la mesure de chacune des valeurs de corrélation (poids) entre les différentes régions cérébrales. Toutes les mesures de réseau précitées dépendent des poids des arêtes. En conséquence, elles sont normalisées. Elles sont exprimées en fonction de mesures calculées à partir de réseaux aléatoires. Cinq cents réseaux aléatoires de substitution dérivés des réseaux d'origine sont générés par le remaniement aléatoire des poids des arêtes. Les valeurs normalisées sont calculées en divisant la valeur d'origine par la moyenne des valeurs calculées sur les graphes aléatoires.

5.3.5. Analyses statistiques

La connectivité le long des arêtes des réseaux est caractérisée en utilisant la statistique basée sur le réseau. Pour calculer la statistique basée sur le réseau, une analyse ANCOVA est adaptée à chacune des ($68^2 - 68$)/2=2278 arêtes (valeurs de synchronisation de phase) dans la matrice de connectivité fonctionnelle (68 x 68), produisant une matrice de valeurs p indiquant la probabilité de rejet de l'hypothèse nulle au niveau de chaque arête. Une matrice seuillée est générée en appliquant à chaque valeur p un seuil de formation de composante, T, et la taille de chaque élément connecté dans cette matrice seuillée est obtenue. Cette taille des composantes est ensuite comparée à celle obtenue pour une répartition nulle de tailles de composante maximales obtenues en utilisant un test par permutation afin d'obtenir des valeurs p corrigées pour de multiples comparaisons. Le procédé NBS trouve des sous-réseaux de connexions considérablement plus grands qu'on ne l'aurait espéré. Conformément à cela, les inventeurs ont rapporté des résultats pour un seuil qui retient seulement les arêtes avec $p < 0,005$. Les résultats à des valeurs de seuil plus élevées ($p < 0,01$) et plus faibles ($p < 0,001$) sont rapportés sur les figures 2 et 3 respectivement dans le mode de réalisation illustratif pour montrer une sensibilité à des ensembles de paramètres.

L'âge et la durée d'éducation formelle sont entrés en tant que facteurs de confusion dans l'ANCOVA pour les analyses spectrales et de connectivité. Les analyses statistiques sont effectuées en utilisant le progiciel SPSS Statistics 20.0 (IBM Corporation). Un niveau d'importance de 0,01 (bilatéral) est appliqué. Des corrections pour tests multiples sont appliquées en utilisant l'approche Bonferroni.

5.4. Caractérisation des réseaux obtenus

5.4.1. Analyse basée sur la puissance

Les résultats de l'analyse basée sur la fréquence sont récapitulés sur la figure 2A. Dans les bandes de fréquence alpha 1, alpha 2, bêta et gamma, il y a une diminution progressive de la densité spectrale de puissance quand la déficience cognitive empire (de G1 à G3). A l'opposé, dans les bandes de fréquence delta et thêta, il y a une augmentation de la densité spectrale de puissance quand la déficience cognitive empire (de G1 à G3). Des différences significatives sont observées entre G1 et G3 et entre G2 et G3 dans les bandes de fréquence delta, thêta et bêta ($p < 0,01$, corrigée par Bonferroni pour chaque comparaison). Il n'a été observé aucune différence significative entre G1 et G2 quelle que soit la bande de fréquence.

5.4.2. Analyse de topologie basée sur le réseau

Les quatre métriques reflétant la topologie globale des réseaux (P_L , C_C , Str et E_G) sont calculées sur les graphes non dirigés pondérés obtenus pour chaque sujet de chaque groupe dans toutes les bandes de fréquence. Les résultats démontrent une tendance décroissante quand la déficience cognitive empirait (de G1 à G3), dans toutes les bandes de fréquence, sans aucune différence significative. Un exemple typique des résultats obtenus dans la bande de fréquence alpha 2 est présenté sur la figure 2. Par rapport aux autres bandes de fréquence, les résultats à alpha 2 démontrent les valeurs p les plus faibles (non significatives) ($p=0,063$, $p=0,067$, $p=0,1$ et $p=0,08$ pour C_C , Str, P_L et E_G respectivement, ANCOVA corrigée par test Bonferroni).

5.4.3. Analyse des arêtes des réseaux

La figure 3 montre les résultats de l'analyse des arêtes effectuée en utilisant la boîte à outils NBS. Les tests statistiques (ANCOVA, corrigés par test par permutation) sont appliqués à chaque connexion dans les réseaux calculés dans toutes les bandes de fréquence (delta, thêta, alpha 1, alpha 2 bêta et gamma). Des différences significatives sont trouvées uniquement entre les réseaux calculés dans la bande alpha d'EEG (alpha 1 et alpha 2).

Concernant les réseaux alpha 2, la différence entre G1 et G2 d'une composante connectée comprenant 49 arêtes et 36 régions s'est révélée statistiquement significative ($p=0,03$, corrigée en utilisant le test par permutation, figure 3A). Pour toutes ces arêtes, la connectivité est considérablement plus faible dans G2 que dans G1. Pour mieux comprendre la répartition régionale de ces connexions, les inventeurs ont classé chaque région comme appartenant à l'une des cinq larges zones de cuir chevelu : frontale, temporale, pariétale, occipitale ou centrale. Les inventeurs ont alors classé chaque arête dans le sous-réseau affecté sur la base des zones qu'il connecte (par exemple, fronto-temporale, temporo-pariétal, etc.) et compté la proportion des arêtes tombant dans chaque catégorie. Quand on compare G1 et G2, les connexions les plus réduites en G2 étaient fronto-temporales (figure 3A, « TF », 36 %). Des résultats

similaires sont obtenus sur différentes valeurs de seuil (voir figure 2 et figure 3 pour ce mode de réalisation illustratif).

Quand on compare G2 et G3, une composante connectée comprenant 125 arêtes et 57 régions ressort de façon statistiquement significative ($p < 0,001$, corrigée en utilisant le test par permutation, figure 2). Pour toutes les arêtes, la connectivité fonctionnelle est considérablement réduite en G3. La plupart de ces connexions altérées étaient fronto-centrales (20 %), temporo-frontales (12 %), fronto-frontales (12 %) et occipito-centrales (12 %). Des résultats similaires sont obtenus sur différentes valeurs de seuil (voir figure 2 et figure 3 pour ce mode de réalisation illustratif).

Une composante connectée, comprenant 229 arêtes et 57 régions, ressort de façon statistiquement significative entre G1 et G3 ($p < 0,001$, corrigée en utilisant le test par permutation, figure 3C). La plupart de ces connexions réduites étaient pariéto-frontales (14 %), fronto-centrales (14 %) et temporo-frontales (13 %). Des résultats similaires sont obtenus sur différentes valeurs de seuil (voir figure S2 et figure S3 dans le mode de réalisation illustratif).

Concernant les réseaux alpha 1, les résultats démontrent une différence statistiquement significative entre G2 et G3 avec une composante de 60 nœuds et 320 arêtes ($p < 0,001$, figure 4A). Ces altérations concernaient principalement les connexions temporo-frontales (20 %), temporo-temporales (15 %) et fronto-centrales (10 %).

De plus, une composante connectée, comprenant 123 arêtes et 47 régions, démontre des différences significatives entre G1 et G3 ($p = 0,004$, figure 4B). La plupart de ces connexions réduites étaient temporo-frontales (24 %) et temporo-temporales (10 %). Aucune différence significative n'est observée entre G1 et G2 dans la bande de fréquence alpha 1.

5.4.4. Corrélations entre la connectivité cérébrale et les performances lors des tests neuropsychologiques

Pour évaluer les relations entre la connectivité fonctionnelle et les performances cognitives des individus atteints de la maladie de Parkinson, les inventeurs se sont concentrés sur le sous-réseau montrant une différence significative entre G1 et G2 (figure 3A). Les inventeurs ont conclu que ces 49 arêtes étaient les plus pertinentes pour détecter un marqueur de déficience cognitive. Pour chaque réseau, un calcul d'un indice de connectivité d'arête (EWCI) est effectué, en tant que somme des poids du sous-réseau significatif :

$$EWCI = \left(\sum_{i=1}^N W_i \right) \times 100$$

où W_i représente le poids du arête i dans le sous-réseau significatif et N est le nombre de arêtes dans le sous-réseau ($N=49$ dans ce cas). Pour l'analyse par corrélation, les inventeurs ont utilisé les trois

tests neuropsychologiques les plus discriminants identifiés par l'analyse factorielle discriminante. Elle comprenait le nombre de réponses correctes dans le symbol digit modalities test (SDMT), le nombre d'erreurs dans le Stroop test et la fluidité animale en 60 s. Des scores Z sont calculés pour chacun de ces tests et le score cognitif utilisé pour l'analyse par corrélation (Spearman ρ) est la somme de ces scores Z.

5 Les résultats sont illustrés sur la figure 5. Quand on considère tous les groupes, l'EWCI est considérablement corrélé au score cognitif ($\rho=0,49$, $p<0,01$), figure 5A. Pour s'assurer que la corrélation n'est pas seulement entraînée par G3 (comme on peut le percevoir sur la figure), les inventeurs ont calculé la corrélation entre EWCI et le score cognitif pour G1 et G2, les résultats montrent que l'association reste significative ($\rho=0,37$, $p<0,01$), figure 5B.

5.5. Modes de réalisation illustratifs et résultats

10 Figure 1 : structure de l'examen. Les individus sont classés par leurs performances cognitives 1) individus cognitivement intacts, 2) individus avec déficience cognitive légère et 3) individus avec déficience cognitive sévère. Données : des EEG denses sont recodés en utilisant 128 électrodes durant l'état de repos (yeux fermés). Les IRM des sujets étaient également disponibles. Les sources corticales sont reconstruites en résolvant le problème inverse à l'aide du procédé d'estimation de norme minimale pondérée (wMNE).

15 Une parcellisation anatomique a été appliquée sur le modèle d'IRM produisant 68 régions d'intérêt (atlas Desikan-killany) calculées en utilisant Freesurfer puis importées pour un autre traitement dans Brainstorm. La connectivité fonctionnelle a été calculée entre les 68 séries temporelles régionales en utilisant le procédé de valeur de verrouillage de phase (PLV) dans six bandes de fréquence : delta (0,5-4 Hz) ; thêta (4-8 Hz) ; alpha 1 (8-10 Hz) ; alpha 2 (10-13 Hz) ; bêta (13-30 Hz) ; gamma (30-45 Hz). Les matrices de

20 connectivité sont comparées entre les groupes en utilisant deux niveaux d'analyse de réseau i) topologie de niveau élevé où les inventeurs ont calculé quatre métriques de réseau : le coefficient de groupement, la force, la longueur de voie caractéristique et l'efficacité globale et ii) analyse de arête où les inventeurs ont réalisé l'analyse statistique entre les groupes au niveau de chaque connexion du réseau en utilisant l'approche de statistiques basées sur le réseau (NBS).

25 Figure 2 : A. analyse basée sur la fréquence : valeurs d'écart standard \pm moyennes de la densité spectrale de puissance pour chaque groupe de individus dans six bandes de fréquence : delta (0,5-4 Hz) ; thêta (4-8 Hz) ; alpha 1 (8-10 Hz) ; alpha 2 (10-13 Hz) ; bêta (13-30 Hz) ; gamma (30-45 Hz). B. Analyse de topologie globale : valeurs d'écart standard \pm moyennes des quatre mesures de réseau calculées : coefficient de groupement, force, longueur de voie et efficacité globale. Cet exemple typique correspond

30 aux métriques calculées sur les graphes non dirigés pondérés obtenus pour chaque sujet de chaque groupe dans la bande de fréquence alpha 2. Le * désigne une valeur $p < 0,01$, corrigée par Bonferroni.

Figure 3 : analyse des arêtes (alpha 2). Sous-réseaux de connexions fonctionnelles montrant une différence significative entre les trois groupes dans alpha 2. Au niveau de chaque partie, la rangée supérieure présente des représentations basées sur un graphe de ces sous-réseaux, chaque région étant représentée par une sphère rouge tracée en fonction des coordonnées stéréotactiques de son centroïde, et chaque arête de supra-seuil représentée par une ligne vert foncé. La taille du nœud représente le nombre de connexions considérablement différentes à partir du nœud lui-même. Pour toutes les arêtes, la connectivité était plus élevée dans G1>G2 (A), G1>G3 (B) et G2>G3 (C). La rangée inférieure présente la proportion (%) de chaque type de connexion dans chaque sous-réseau, telle que catégorisée en fonction des lobes que chaque arête interconnecte. F : frontal, T : temporal, P : pariétal, C : central et O : occipital.

Figure 4 : analyse des arêtes (alpha 1). Sous-réseaux de connexions fonctionnelles montrant une différence significative entre les trois groupes dans alpha 1. Au niveau de chaque partie, la rangée supérieure présente des représentations basées sur un graphe de ces sous-réseaux, chaque région étant représentée par une sphère rouge tracée en fonction des coordonnées stéréotactiques de son centroïde, et chaque arête de supra-seuil représenté par une ligne vert foncé. La taille du nœud représente le nombre de connexions considérablement différentes à partir du nœud lui-même. Pour toutes les arêtes, la connectivité était plus élevée dans G2>G3 (A) et G1>G3 (B). La rangée inférieure présente la proportion (%) de chaque type de connexion dans chaque sous-réseau, telle que catégorisée en fonction des lobes que chaque arête interconnecte. F : frontal, T : temporal, P : pariétal, C : central et O : occipital.

Figure 5 : Diagramme de dispersion de l'association entre le score cognitif et l'indice de connectivité des arêtes pour les A) G1, G2 et G3 et B) G1 et G2.

5.6. Dispositifs pour l'estimation de réseaux et l'obtention de marqueurs statistiques

La description propose également un dispositif pour estimer des réseaux et obtenir des marqueurs statistiques. Le dispositif peut être spécifiquement conçu pour estimer des réseaux et obtenir des marqueurs statistiques ou tout dispositif électronique comprenant un support lisible par ordinateur non transitoire et au moins un processeur configuré par des instructions lisibles par ordinateur stockées dans le support lisible par ordinateur non transitoire pour mettre en œuvre un quelconque procédé de la description.

Selon un mode de réalisation illustré sur la figure 6, le dispositif pour estimer la pose d'une caméra comprend une unité centrale (CPU) 62, une mémoire vive (RAM) 61, une mémoire morte (ROM) 63, un dispositif de stockage qui sont connectés par le biais d'un bus d'une manière telle qu'ils peuvent réaliser une communication entre eux.

La CPU commande la totalité du dispositif en exécutant un programme chargé dans la RAM. La CPU effectue également diverses fonctions en exécutant un (des) programme(s) (ou une(des) application(s)) chargé(s) dans la RAM.

La RAM stocke diverses sortes de données et/ou un(des) programme(s).

5 La ROM stocke également diverses sortes de données et/ou un(des) programme(s) (Pg).

Le dispositif de stockage, tel qu'un lecteur de disque dur, une carte SD, une mémoire USB et ainsi de suite, stocke également diverses sortes de données et/ou un(des) programme(s).

10 Le dispositif effectue le procédé pour estimer des réseaux et obtenir des marqueurs statistiques en conséquence de l'exécution par la CPU d'instructions écrites dans un(des) programme(s) chargé(s) dans la RAM, le(s) programme(s) étant lu(s) depuis la ROM ou le dispositif de stockage et chargé(s) dans la RAM.

15 Plus spécifiquement, le dispositif peut être un serveur, un ordinateur, une tablette, un smartphone ou un dispositif médical dans celui-ci. Le dispositif comprend au moins une entrée adaptée pour recevoir des données provenant d'un EEG dense, au moins un autre paramètre d'entrée, le(s) processeur(s) pour estimer des réseaux et obtenir des marqueurs statistiques, et au moins une sortie adaptée pour sortir les données associées aux marqueurs ou aux réseaux.

20 La description concerne également un produit de programme informatique comprenant un code de programme exécutable par ordinateur enregistré sur un support de stockage non transitoire lisible par ordinateur, le code de programme exécutable par ordinateur, quand il est exécuté, effectuant le procédé pour estimer la pose d'une caméra. Le produit de programme informatique peut être enregistré sur un CD, un disque dur, une mémoire flash ou tout autre support lisible par ordinateur approprié. Il peut être également téléchargé depuis Internet et installé dans un dispositif de manière à estimer la pose d'une caméra comme précédemment exposé.

REVENDEICATIONS

1. Procédé de détermination d'une donnée représentative d'un marqueur cérébral, ladite donnée étant obtenue à partir d'au moins un réseau cérébral impliqué dans la réalisation d'une tâche donnée, le procédé étant mis en œuvre par l'intermédiaire d'un dispositif électronique comprenant des moyens d'obtention de données d'activités encéphalographiques, le procédé comprenant :
- 5 - une étape de traitement (10) des données d'activités encéphalographiques, délivrant au moins une matrice de connectivité fonctionnelle représentative d'une connectivité entre des sources corticales issues desdites données d'activités encéphalographiques, chaque coefficient de ladite matrice étant représentatif d'une connectivité entre deux sources corticales ;
- une étape d'analyse statistique (20) de ladite au moins une matrice de connectivité fonctionnelle
10 délivrant une matrice probabiliste de présence d'au moins un réseau cérébral ;
- une étape de caractérisation (30) dudit au moins un réseau cérébral à partir de ladite au moins une matrice de connectivité fonctionnelle et de ladite analyse statistique, délivrant au moins une matrice de réseau cérébral ;
- une étape d'obtention (40) d'un marqueur cérébral en fonction de ladite au moins une matrice de
15 réseau cérébral.
2. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que ladite étape d'obtention (40) d'un marqueur cérébral (*EWCI*) en fonction de ladite au moins une matrice de réseau cérébral comprend la mise en œuvre de la formule suivante :
- $$EWCI = \left(\sum_i^N W_i \right) \times 100$$
- 20 dans laquelle :
- N* représente le nombre d'arêtes du réseau cérébral ;
- W_i* représente le poids de l'arête *i* dans le réseau cérébral.
3. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que ladite étape de traitement (10) des données
25 d'activités encéphalographiques comprend :
- une étape de prétraitement (101) de signaux issus d'un dispositif électronique surfacique de mesure de signaux encéphalographiques, en fonction d'au moins un paramètre de prétraitement ;
- une étape de détermination (102) d'une pluralité de sources corticales produisant lesdits signaux encéphalographiques ;

- une pluralité d'étapes d'analyse (103) de connectivités par paire qui comprend, pour chaque paire de sources corticales, au moins une étape de détermination d'une connectivité entre le deux sources de ladite paire ;
ladite étape de traitement des données d'activités encéphalographies délivrant une matrice carrée,
5 dite de connectivité fonctionnelle, comprenant, pour chaque source corticale une valeur de connectivité avec l'ensemble des autres sources corticales préalablement déterminées.
- 4. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que ladite étape d'analyse statistique (20) de ladite au moins une matrice de connectivité fonctionnelle comprend, pour une matrice de
10 connectivité fonctionnelle courante, la mise en œuvre d'une méthode d'analyse statistique basée sur les réseaux, dite méthode NBS.
- 5. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que ladite étape d'analyse statistique (20) de ladite au moins une matrice de connectivité fonctionnelle comprend, pour une matrice de
15 connectivité fonctionnelle courante :
 - une étape d'analyse (201) de covariance (ANCOVA) de chaque coefficient de la matrice de connectivité fonctionnelle courante, délivrant une matrice probabiliste, dans laquelle chaque coefficient est représentatif d'une probabilité p de rejet de l'hypothèse nulle pour une arête d'un réseau cérébral associé audit coefficient de la matrice de connectivité fonctionnelle courante ;
 - 20 - une étape d'application (202) d'un seuil T de formation de composant sur chaque coefficient p de ladite matrice probabiliste, délivrant une matrice seuillée ;
 - une étape d'obtention (203) d'une taille de composants, représentatif du nombre d'arêtes dudit réseau cérébral, à partir de ladite matrice seuillée ;
 - une étape d'obtention (204), à l'aide de tests de permutations, de la taille maximale des
25 composants aléatoirement définis ;
 - une étape d'acceptation lorsque la taille maximale des composants aléatoirement définis diffère de la taille de composants préalablement obtenus d'un seuil d'acceptation prédéfinis.
- 6. Procédé selon la revendication 5, caractérisé en ce que le seuil T de formation de composant est
30 compris entre 0,01 et 0,001.
- 7. Procédé selon la revendication 5, caractérisé en ce que le seuil T de formation de composant est égal à 0,005.

8. Dispositif électronique de détermination d'une donnée représentative d'un marqueur cérébral, ladite donnée étant obtenue à partir d'au moins un réseau cérébral impliqué dans la réalisation d'une tâche donnée, le dispositif comprenant des moyens d'obtention de données d'activités encéphalographiques, le dispositif comprenant :
- 5
- des moyens de traitement des données d'activités encéphalographiques, délivrant au moins une matrice de connectivité fonctionnelle représentative d'une connectivité entre des sources corticales issues desdites données d'activités encéphalographiques, chaque coefficient de ladite matrice étant représentatif d'une connectivité entre deux sources corticales ;

10

 - des moyens d'analyse statistique de ladite au moins une matrice de connectivité fonctionnelle délivrant une matrice probabiliste de présence d'au moins un réseau cérébral ;
 - des moyens de caractérisation dudit au moins un réseau obtenu à partir de ladite au moins une matrice de connectivité fonctionnelle et de ladite analyse statistique, délivrant au moins une matrice de réseau cérébral ;

15

 - des moyens d'obtention d'un marqueur statistique en fonction de ladite au moins une matrice de réseau cérébral.
9. Produit de programme informatique comprenant un code de programme exécutable par ordinateur enregistré sur un support de stockage non transitoire lisible par ordinateur, le code de programme exécutable par ordinateur, quand il est exécuté, pour la mise en œuvre d'un procédé selon l'une
- 20
- quelconque des revendication 1 à 7.

REVENDEICATIONS MODIFIÉES
reçues par le Bureau international le 14 Août 2018 (14.08.2018)

1. Procédé de détermination d'une donnée représentative d'un marqueur cérébral, ladite donnée étant obtenue à partir d'au moins un réseau cérébral impliqué dans la réalisation d'une tâche donnée, le procédé étant mis en œuvre par l'intermédiaire d'un dispositif électronique comprenant des moyens d'obtention de données d'activités encéphalographiques, le procédé comprenant :
- 5
- une étape de traitement (10) des données d'activités encéphalographiques, délivrant au moins une matrice de connectivité fonctionnelle représentative d'une connectivité entre des sources corticales issues desdites données d'activités encéphalographiques, chaque coefficient de ladite matrice étant représentatif d'une connectivité entre deux sources

10

 - une étape d'analyse statistique (20) de ladite au moins une matrice de connectivité fonctionnelle délivrant une matrice probabiliste de présence d'au moins un réseau cérébral ;
 - une étape de caractérisation (30) dudit au moins un réseau cérébral à partir de ladite au

15

 - moins une matrice de connectivité fonctionnelle et de ladite analyse statistique, délivrant au moins une matrice de réseau cérébral ;
 - une étape d'obtention (40) d'un marqueur cérébral en fonction de ladite au moins une matrice de réseau cérébral.
- 20
2. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que ladite étape d'obtention (40) d'un marqueur cérébral (*EWCI*) en fonction de ladite au moins une matrice de réseau cérébral comprend la mise en œuvre de la formule suivante :
- $$EWCI = \left(\sum_i^N W_i \right) \times 100$$
- dans laquelle :
- N* représente le nombre d'arêtes du réseau cérébral ;
- 25
- W_i* représente le poids de l'arête *i* dans une matrice de réseau cérébral.
3. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que ladite étape de traitement (10) des

données d'activités encéphalographies comprend :

- une étape de prétraitement (101) de signaux issus d'un dispositif électronique surfacique de mesure de signaux encéphalographiques, en fonction d'au moins un paramètre de prétraitement ;
- 5 - une étape de détermination (102) d'une pluralité de sources corticales produisant lesdits signaux encéphalographiques ;
- une pluralité d'étapes d'analyse (103) de connectivités par paire qui comprend, pour chaque paire de sources corticales, au moins une étape de détermination d'une connectivité entre les deux sources de ladite paire ;
- 10 ladite étape de traitement des données d'activités encéphalographies délivrant une matrice carrée, dite de connectivité fonctionnelle, comprenant, pour chaque source corticale une valeur de connectivité avec l'ensemble des autres sources corticales préalablement déterminées.

- 15 4. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que ladite étape d'analyse statistique (20) de ladite au moins une matrice de connectivité fonctionnelle comprend, pour une matrice de connectivité fonctionnelle courante, la mise en œuvre d'une méthode d'analyse statistique basée sur les réseaux, dite méthode NBS.

- 20 5. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que ladite étape d'analyse statistique (20) de ladite au moins une matrice de connectivité fonctionnelle comprend, pour une matrice de connectivité fonctionnelle courante :
 - une étape d'analyse (201) de covariance (ANCOVA) de chaque coefficient de la matrice de connectivité fonctionnelle courante, délivrant une matrice probabiliste, dans laquelle
 - 25 chaque coefficient est représentatif d'une probabilité p de rejet de l'hypothèse nulle pour une arête d'un réseau cérébral associé audit coefficient de la matrice de connectivité fonctionnelle courante ;
 - une étape d'application (202) d'un seuil T de formation de composant sur chaque coefficient p de ladite matrice probabiliste, délivrant une matrice seuillée ;
 - 30 - une étape d'obtention (203) d'une taille de composants, représentatif du nombre d'arêtes dudit réseau cérébral, à partir de ladite matrice seuillée ;

- une étape d'obtention (204), à l'aide de tests de permutations, de la taille maximale des composants aléatoirement définis ;
 - une étape d'acceptation lorsque la taille maximale des composants aléatoirement définis diffère de la taille de composants préalablement obtenus d'un seuil d'acceptation prédéfinis.
- 5
6. Procédé selon la revendication 5, caractérisé en ce que le seuil T de formation de composant est compris entre 0,01 et 0,001.
- 10 7. Procédé selon la revendication 5, caractérisé en ce que le seuil T de formation de composant est égal à 0,005.
8. Dispositif électronique de détermination d'une donnée représentative d'un marqueur cérébral, ladite donnée étant obtenue à partir d'au moins un réseau cérébral impliqué dans la réalisation d'une tâche donnée, le dispositif comprenant des moyens d'obtention de données d'activités encéphalographiques, le dispositif comprenant :
- 15
- des moyens de traitement des données d'activités encéphalographiques, délivrant au moins une matrice de connectivité fonctionnelle représentative d'une connectivité entre des sources corticales issues desdites données d'activités encéphalographiques, chaque coefficient de ladite matrice étant représentatif d'une connectivité entre deux sources corticales ;
 - des moyens d'analyse statistique de ladite au moins une matrice de connectivité fonctionnelle délivrant une matrice probabiliste de présence d'au moins un réseau cérébral ;
 - des moyens de caractérisation dudit au moins un réseau obtenu à partir de ladite au moins une matrice de connectivité fonctionnelle et de ladite analyse statistique, délivrant au moins une matrice de réseau cérébral ;
 - des moyens d'obtention d'un marqueur statistique en fonction de ladite au moins une matrice de réseau cérébral.
- 20
- 25
- 30
9. Produit de programme informatique comprenant un code de programme exécutable par

ordinateur enregistré sur un support de stockage non transitoire lisible par ordinateur, le code de programme exécutable par ordinateur, quand il est exécuté, pour la mise en œuvre d'un procédé selon l'une quelconque des revendication 1 à 7.

5

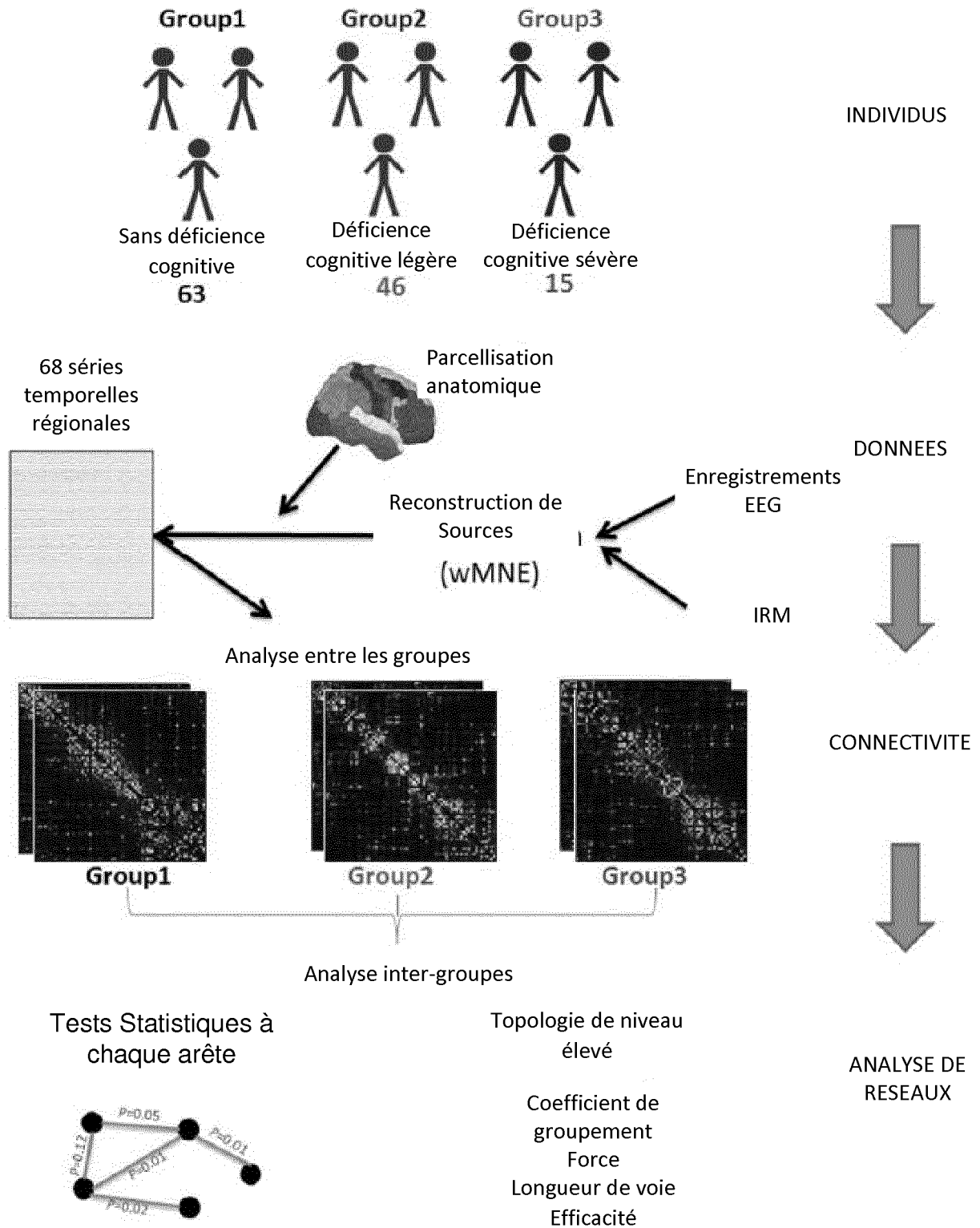
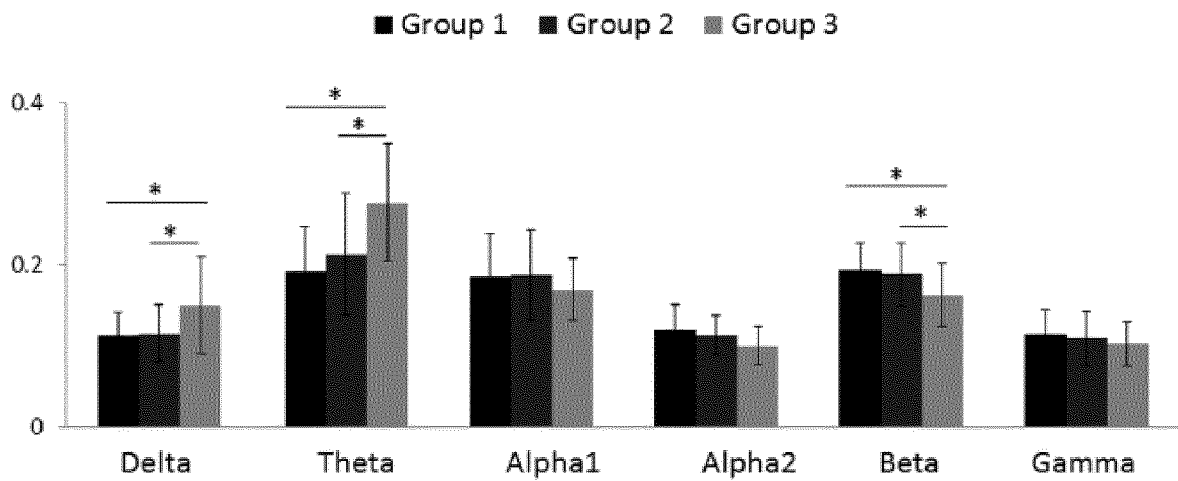


Figure 1

A . Analyse basée sur la fréquence



B . Analyse basée sur le réseau global (alpha 2)

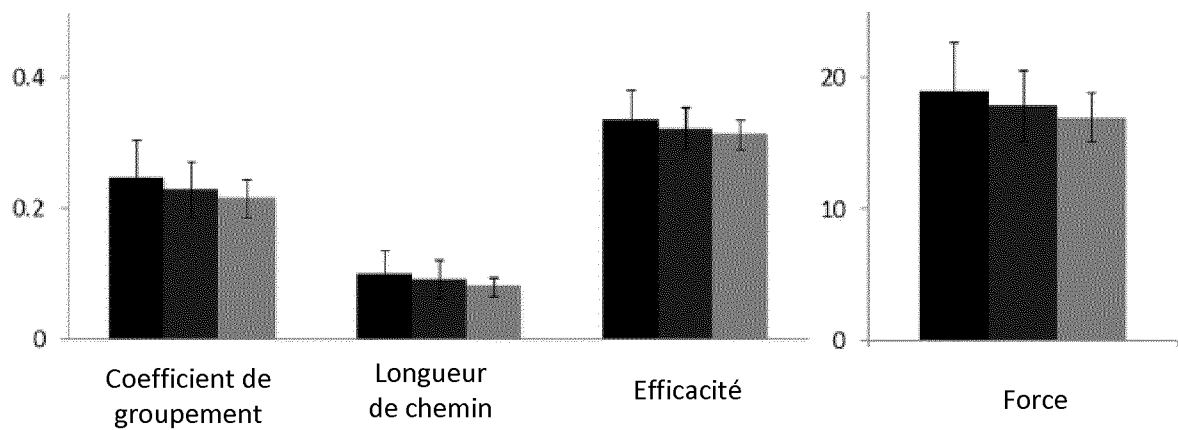


Figure 2

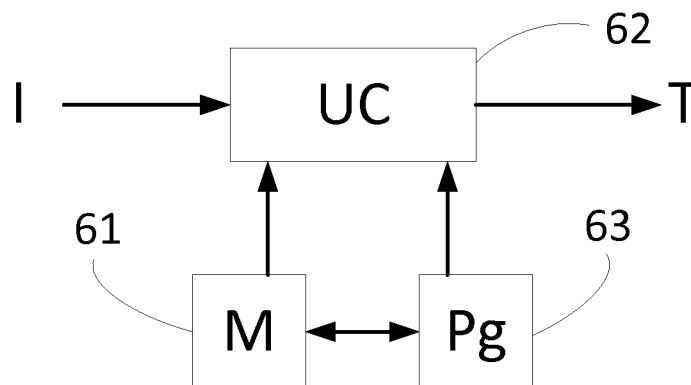


Figure 6

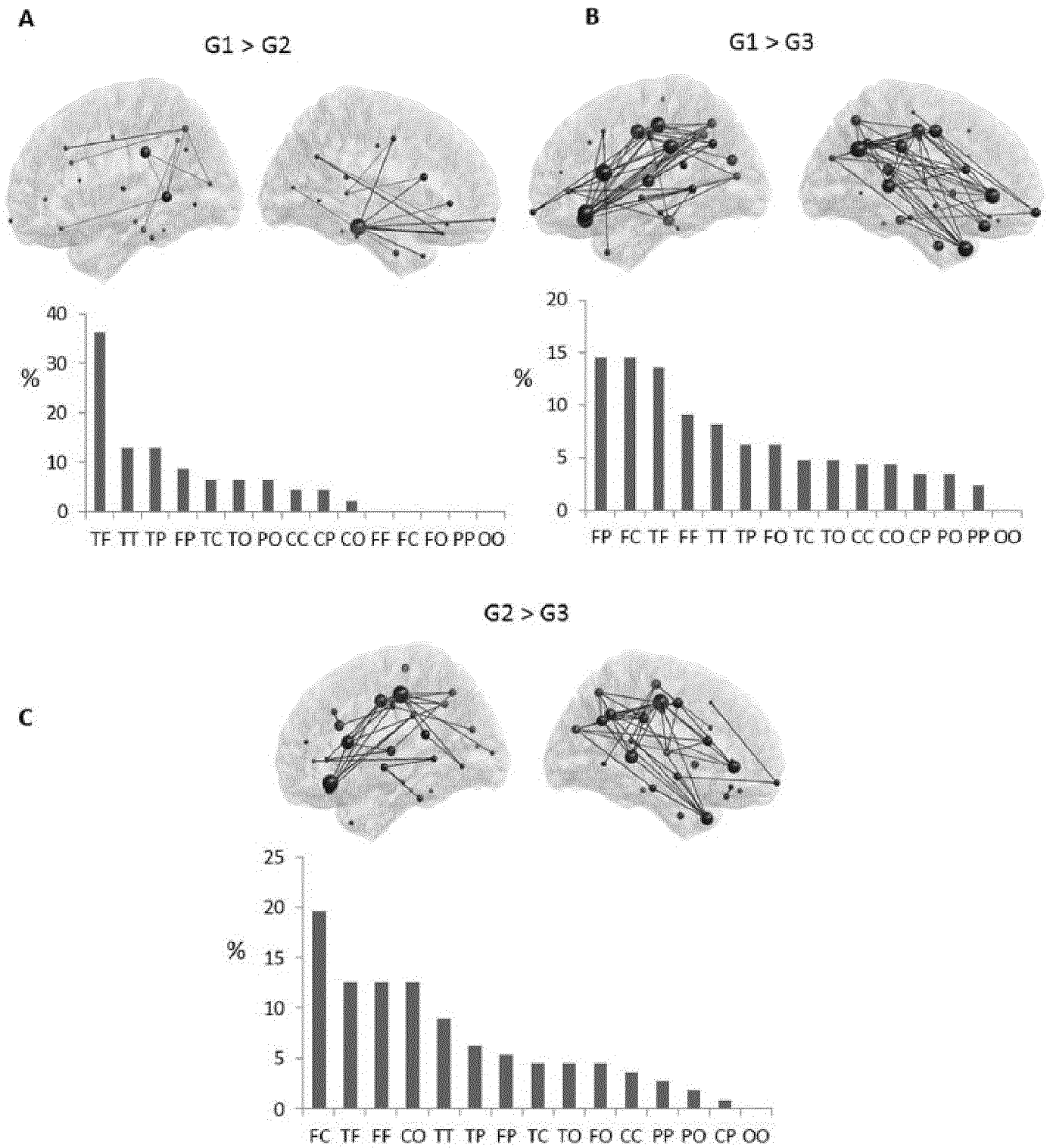


Figure 3

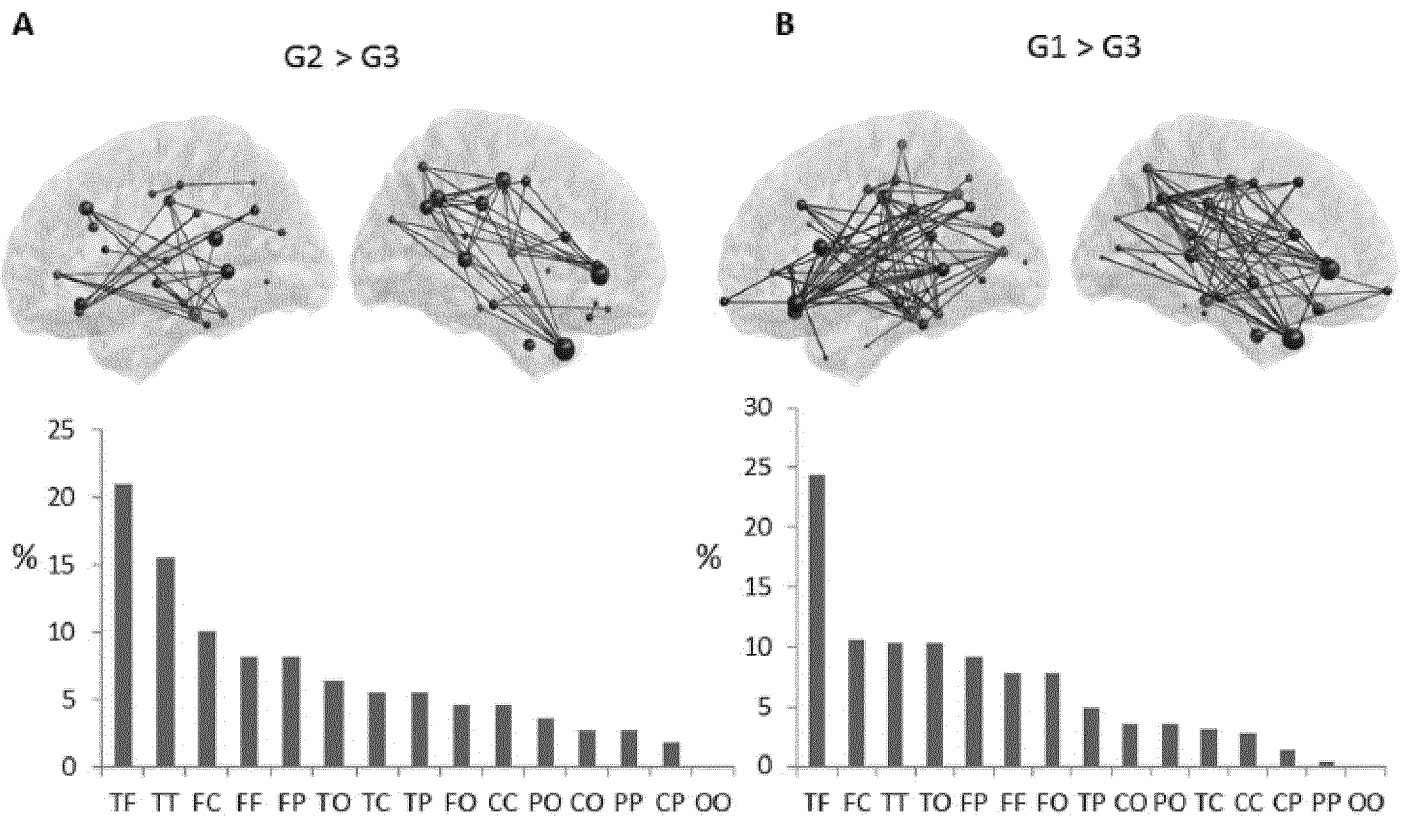


Figure 4

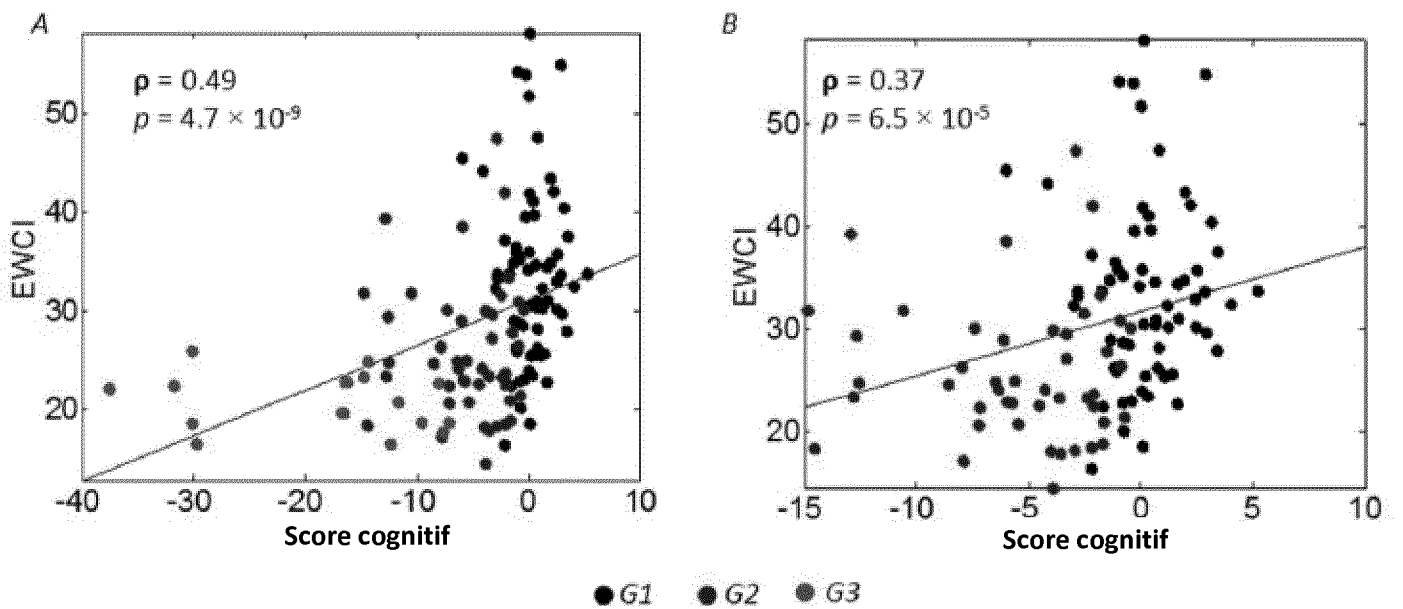


Figure 5

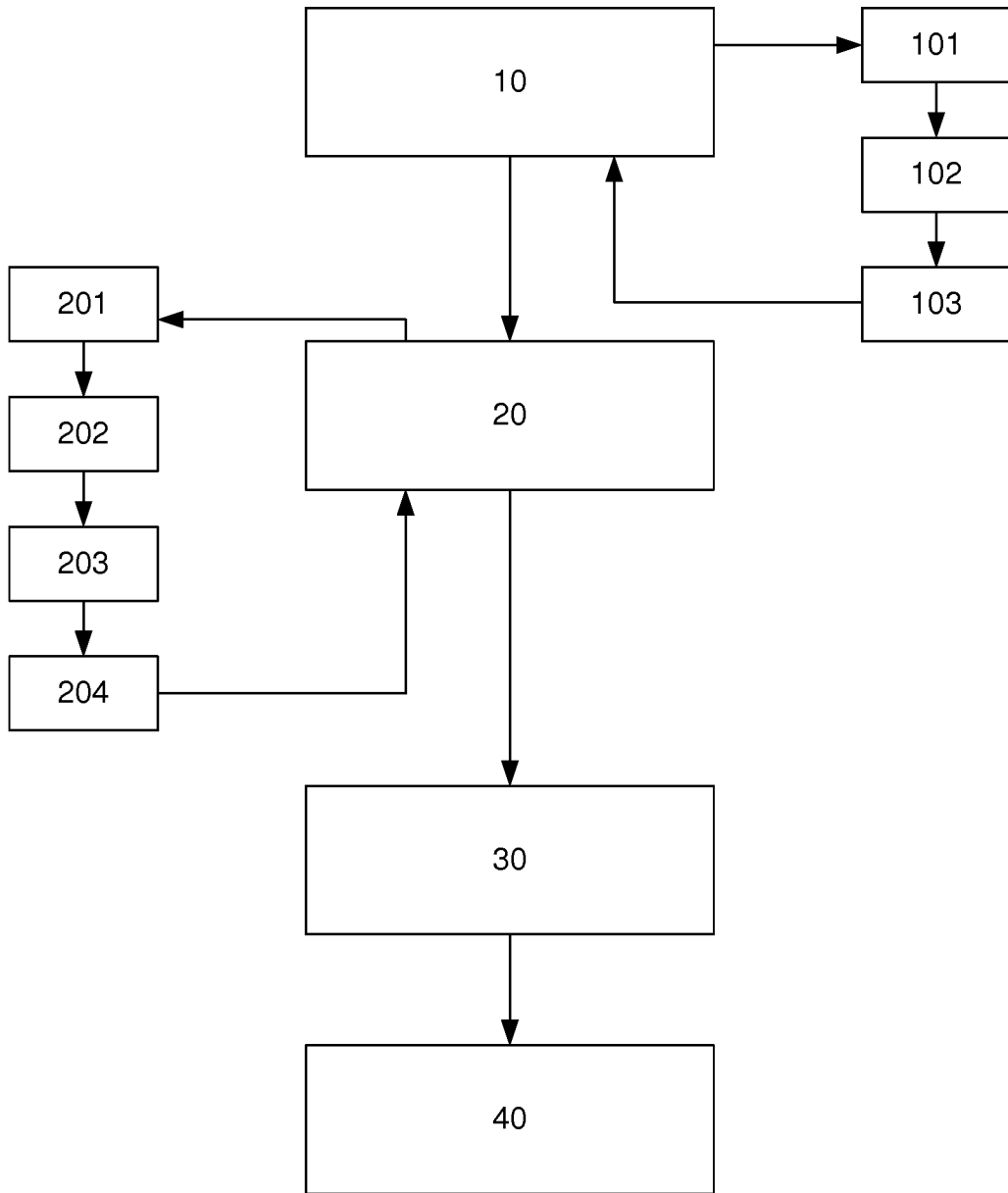


Figure 7

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2018/053726

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. G16H50/20 A61B5/0484
ADD.
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
G16H A61B

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
EPO-Internal

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	HASSAN MAHMOUD ET AL: "Identification of Interictal Epileptic Networks from Dense-EEG", BRAIN TOPOGRAPHY, HUMAN SCIENCES PRESS, NEW YORK, NY, US, vol. 30, no. 1, 22 August 2016 (2016-08-22), pages 60-76, XP036128483, ISSN: 0896-0267, DOI: 10.1007/S10548-016-0517-Z [retrieved on 2016-08-22]	1-4,8,9
A	le document en entier, particulièrement p. 6, 10, 11, 17, 18 et fig.1 et 5 ----- -/--	5-7

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search 17 May 2018	Date of mailing of the international search report 28/05/2018
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Lüdemann, Susanna

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2018/053726

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	M. HASSAN ET AL: "Tracking dynamics of functional brain networks using dense EEG", IRBM, vol. 36, no. 6, 1 November 2015 (2015-11-01), pages 324-328, XP055476315, AMSTERDAM, NL ISSN: 1959-0318, DOI: 10.1016/j.irbm.2015.09.004 the whole document	1-9
X,P	----- A. KABBARA ET AL: "The dynamic functional core network of the human brain at rest", SCIENTIFIC REPORTS, vol. 7, no. 1, 7 June 2017 (2017-06-07), XP055476318, DOI: 10.1038/s41598-017-03420-6	1-4,8,9
A,P	le document en entier, particulièrement p. 2, 3e paragraph, p. 5, p.12 et 13, fig. 1	5-7
A	----- MHEICH A ET AL: "A novel algorithm for measuring graph similarity: Application to brain networks", 2015 7TH INTERNATIONAL IEEE/EMBS CONFERENCE ON NEURAL ENGINEERING (NER), IEEE, 22 April 2015 (2015-04-22), pages 1068-1071, XP033166404, DOI: 10.1109/NER.2015.7146812 [retrieved on 2015-07-01] the whole document -----	1-9

<p>A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE INV. G16H50/20 A61B5/0484 ADD.</p>		
<p>Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB</p>		
<p>B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE</p>		
<p>Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement) G16H A61B</p>		
<p>Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche</p>		
<p>Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés) EPO-Internal</p>		
<p>C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS</p>		
Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	HASSAN MAHMOUD ET AL: "Identification of Interictal Epileptic Networks from Dense-EEG", BRAIN TOPOGRAPHY, HUMAN SCIENCES PRESS, NEW YORK, NY, US, vol. 30, no. 1, 22 août 2016 (2016-08-22), pages 60-76, XP036128483, ISSN: 0896-0267, DOI: 10.1007/S10548-016-0517-Z [extrait le 2016-08-22]	1-4,8,9
A	le document en entier, particulièrement p. 6, 10, 11, 17, 18 et fig.1 et 5 ----- -/--	5-7
<p><input checked="" type="checkbox"/> Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents</p>		
<p><input type="checkbox"/> Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe</p>		
<p>* Catégories spéciales de documents cités:</p>		
<p>"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent</p>		<p>"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention</p> <p>"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément</p> <p>"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier</p> <p>"&" document qui fait partie de la même famille de brevets</p>
<p>"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date</p>		
<p>"L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)</p>		
<p>"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens</p>		
<p>"P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée</p>		
<p>"I" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date</p>		
<p>Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée</p>		<p>Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale</p>
<p>17 mai 2018</p>		<p>28/05/2018</p>
<p>Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale</p>		<p>Fonctionnaire autorisé</p>
<p>Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016</p>		<p>Lüdemann, Susanna</p>

C(suite). DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	M. HASSAN ET AL: "Tracking dynamics of functional brain networks using dense EEG", IRBM, vol. 36, no. 6, 1 novembre 2015 (2015-11-01), pages 324-328, XP055476315, AMSTERDAM, NL ISSN: 1959-0318, DOI: 10.1016/j.irbm.2015.09.004 le document en entier	1-9
X,P	----- A. KABBARA ET AL: "The dynamic functional core network of the human brain at rest", SCIENTIFIC REPORTS, vol. 7, no. 1, 7 juin 2017 (2017-06-07), XP055476318, DOI: 10.1038/s41598-017-03420-6	1-4,8,9
A,P	le document en entier, particulièrement p. 2, 3e paragraph, p. 5, p.12 et 13, fig. 1	5-7
A	----- MHEICH A ET AL: "A novel algorithm for measuring graph similarity: Application to brain networks", 2015 7TH INTERNATIONAL IEEE/EMBS CONFERENCE ON NEURAL ENGINEERING (NER), IEEE, 22 avril 2015 (2015-04-22), pages 1068-1071, XP033166404, DOI: 10.1109/NER.2015.7146812 [extrait le 2015-07-01] le document en entier	1-9
