





Université de Montréal      Sorbonne Universités

**Acquisition et consolidation de représentations  
distribuées de séquences motrices, mesurées par IRMf**

par

**Basile Pinsard**

Département sciences biomédicales  
Faculté de Médecine

Thèse présentée à la Faculté des études supérieures  
en vue de l'obtention du grade de  
Philosophiæ Doctor (Ph.D.)  
en Sciences biomédicales

Septembre 2018



# SOMMAIRE

---

Nous effectuons tous les jours une multitude d'actions motrices coordonnées qui permettent d'atteindre différents buts. Ces habiletés n'étant pas innée; elles doivent donc être apprises et intégrées dans un répertoire qui se développe au cours de notre vie afin de s'adapter à un environnement en constant changement. Elles sont aussi généralement constituées de plusieurs actions organisées en séquences; leur apprentissage permettant l'enchaînement fluide, rapide et précis des mouvements. Une pléthore d'études indique que l'exécution de ce type d'action s'améliore, non seulement avec la pratique, mais aussi grâce à la mise en œuvre de processus neurobiologiques opérant en dehors des périodes d'entraînement proprement dites, lesquels permettent à la trace mnésique de devenir plus durable, notamment pendant le sommeil. Ce mécanisme est appelé "consolidation de la mémoire". De nombreux travaux ont récemment démontré que ce processus repose sur la réactivation répétée des réseaux supportant l'expression de l'habileté motrice, renforçant ainsi l'activité des structures neuronales impliquées dans la programmation du patron moteur nécessaire à leur exécution, et reconfigurant les réseaux à large-échelle recrutés lors de futures productions de ces dernières. Cette réorganisation a principalement été mise en évidence chez l'humain grâce à des études visant à mesurer des changements régionaux d'activation cérébrale en IRM fonctionnelle, mais ces études présentent d'importantes limites. En effet, leurs résultats ne permettent pas de démontrer une plasticité spécifique associée à l'information séquentielle motrice acquise.

Cette thèse a donc pour but d'identifier les régions cérébrales qui encodent l'information distincte reliée à des séquences motrices durant leur apprentissage, en comparaison aux structures impliquées lorsque ces séquences sont consolidées après une nuit de sommeil. Pour ce faire, nous avons couplé un protocole expérimental d'apprentissage de plusieurs séquences motrices, établies sur plusieurs jours, à des méthodes d'investigation représentationnelles. Ceci a comme avantage de permettre de tester l'hypothèse de la présence d'informations discriminant les diverses séquences. Ainsi nous démontrons pour la toute première fois que l'information séquentielle est présente dans un large réseau moteur cortical avant et après la consolidation de ce type de mémoire. Cette consolidation suscite un important remaniement, renforçant les représentations dans des régions corticales motrices secondaires, cérébelleuses, et

striatales dorso-latérales, alors que les représentations impliquant l'hippocampe et le striatum dorso-médial sont atténuées. Les résultats de cette nouvelle approche statistique multivariée contribuent à asseoir les modèles de la plasticité cérébrale associée directement à l'apprentissage de séquence motrices, lesquels conjecturent le support transitoire de l'hippocampe lors de la phase rapide de l'apprentissage moteur et sa réactivation pendant le sommeil, ainsi que le rôle préminent du putamen dans la persistance des mémoires motrices.

Par ailleurs, afin de pallier les limites des méthodes conventionnelles de prétraitement en IRMf qui restreignent l'analyse des configurations fines de patrons d'activité cérébrale, des développements méthodologiques sur la correction du mouvement du participant et des bruits inhérents à l'acquisition ont également été menés dans le cadre de la présente thèse. De ce fait, nous démontrons un avantage significatif de notre méthode de correction par rapport au prétraitement conventionnel en termes de précision spatiale et de qualité du signal par l'analyse de données simulées et réelles.

Ainsi, cette thèse amène plusieurs contributions concernant l'interprétation robuste des variations fines du signal par une investigation représentationnelle des phénomènes de plasticité chez l'humain, étendant ainsi significativement la connaissance actuelle des substrats neuronaux de l'apprentissage moteur séquentiel.

**Mots-clés** : consolidation, mémoire motrice séquentielle, sommeil, patron multivarié, similarité représentationnelle, MVPA, IRM fonctionnelle, correction de mouvement, recalage, débruitage

# SUMMARY

---

Everyday, we produce a number of coordinated motor actions to achieve a variety of goals. As these skills are not innate, they thus need to be learned and integrated in a vast repertoire that develops along the lifetime in order to adapt to a constantly changing environment. Motor skills are generally composed of multiple movements organized in a sequence. Repeated training of such actions enables fluid, fast and precise chaining of movements. A plethora of studies indicates that the production of this type of skills improves not only during physical practice, but also through the intervention of neurobiological processes occurring out of these training sessions, notably during sleep, which allows this form of memory trace to become persistent. This mechanism is coined “memory consolidation” and recent accumulating results demonstrate that it is driven by the repeated reactivation of the networks supporting the expression of the motor skill, thus reinforcing the activity of neuronal structures implicated in the programming of the motor pattern necessary for their production, and reconfiguring large-scale networks recruited during subsequent expression. Such a reorganization has generally been demonstrated in humans through studies measuring changes in regional cerebral activations observed with functional MRI, but these results do not allow to reveal the genuine and specific plastic changes that occur during the acquisition of new motor sequential information.

Therefore, the present thesis aimed at identifying, not only the brain regions specialized in encoding information specific to motor sequences, but also those involved in the consolidation process after a night of sleep. To do so, we carried out an experimentation in which participants learned different motor sequences over multiple days and used a representational approach to test the hypothesis that the existence of information allows to discriminate the diverse sequences. We demonstrate that sequential information is equally present in a large motor cortical network before and after consolidation. The latter, however, induces an important restructuring and strengthening of the representations in secondary cortical cortices, cerebellum and dorsolateral striatum, while the one implicating the hippocampus and dorsomedial striatum are fading. The results of these new multivariate statistical approaches contribute to entrench the models of brain plasticity in motor sequence learning, which

conjecture the transient support of the hippocampus during the fast learning phase and the offline reactivation during sleep as well as the critical role of the putamen in the persistence of motor memories.

In addition, to circumvent the limits of conventional fMRI preprocessing, methodological developments for the correction of motion and the noises inherent to fMRI acquisition in humans have been conducted in order to improve multivariate statistical analysis based on fine-grained activity patterns. We demonstrate a significant advantage of our method, in comparison to conventional preprocessing in terms of spatial accuracy and signal quality by analyzing both simulated and real datasets.

In sum, this thesis contributes to different aspects of the interpretations of subtle signal variations by investigating the representational changes underlying plasticity in humans, significantly improving the knowledge of neuronal substrates underlying motor sequence learning.

**Keywords** : consolidation, motor sequence learning, sleep, multivariate statistics, pattern, representational similarity, MVPA, functional MRI, motion correction, realignment, denoising



# TABLE DES MATIÈRES

---

<b>Sommaire</b> .....	iii
<b>Summary</b> .....	v
<b>Liste des figures</b> .....	xiii
<b>Liste des sigles et des abréviations</b> .....	xvii
<b>Remerciements</b> .....	1
<b>Avant propos</b> .....	3
<b>Chapitre 1. Contexte théorique</b> .....	5
1.1. Apprentissage de séquences motrices.....	5
1.2. Évolution et consolidation de la mémoire post-apprentissage.....	6
1.2.1. Rôle du sommeil dans la consolidation.....	6
1.2.2. Interférence et reconsolidation.....	7
1.3. Sommeil et consolidation.....	8
1.3.1. Neurophysiologie du sommeil.....	8
1.3.2. Mécanismes putatifs de la consolidation pendant le sommeil.....	10
1.4. Substrats neuronaux des habiletés motrices séquentielles : un engramme distribué.....	12
1.5. Limites des approches univariées pour la mesure de la plasticité cérébrale associée à l'acquisition de séquences motrices.....	14

1.6. Analyses de patrons multivariés.....	15
1.6.1. Classification.....	16
1.6.2. Analyses de Similarité Représentationnelle.....	17
1.6.3. Approches multivariées et “malédiction de la dimensionnalité”.....	18
1.6.4. Échelle spatiale des patrons d’activation et rapport signal/bruit.....	18
1.7. IRM fonctionnelle.....	18
1.7.1. Les principaux artefacts associés à l’IRMf et les stratégies utilisées pour les corriger.....	19
1.8. Objectifs et hypothèses.....	22
<b>Chapitre 2. Méthodologie et résultats.....</b>	<b>25</b>
<b>Article 1.....</b>	<b>27</b>
Integrated fMRI preprocessing framework using extended Kalman filter for estimation of slice-wise motion.....	27
Abstract :.....	28
Introduction.....	28
Method.....	30
Motion estimation.....	30
Intensity bias correction.....	32
Implementation.....	33
Evaluation.....	35
Results.....	37
Simulation.....	37
Real dataset.....	38
Discussion.....	40

Conclusion .....	43
Supplementary Material .....	44
Appendix 1 : Algorithm pseudo-code .....	45
Appendix 2 : Simulated movement generation code .....	47
<b>Article 2</b> .....	49
Consolidation alters the distributed motor skill sequence-specific representations.	49
Abstract .....	50
2.1. Introduction .....	50
2.2. Results .....	52
2.2.1. Behavioral performance .....	53
2.2.2. A common distributed network for sequence representation irrespective of learning stage .....	54
2.2.3. Reorganization of the distributed sequence representation after memory consolidation .....	54
2.3. Discussion .....	56
2.3.1. A distributed network for the representation of finger motor sequence .	56
2.3.2. Cortico-subcortical representational reorganization underlying memory consolidation following MSL .....	59
2.3.3. Methodological considerations .....	60
2.4. Conclusion .....	61
2.5. Materials and methods .....	62
2.5.1. Participants .....	62
2.5.2. Procedures and tasks .....	63
2.5.3. Behavioral statistics .....	64

2.5.4. MRI data acquisition .....	64
2.5.5. MRI data preprocessing .....	65
2.5.6. Multivariate Pattern Analysis.....	65
2.6. Acknowledgments.....	67
2.7. Author contributions .....	67
2.8. Funding.....	67
2.9. Supplementary materials.....	68
2.9.1. Behavioral linear mixed-effect model outputs.....	68
2.9.2. Representational distance maps.....	72
<b>Chapitre 3. Discussion générale .....</b>	<b>73</b>
3.1. Résumé des résultats .....	73
3.1.1. Développement d'une méthode originale de correction du mouvement et du signal en IRM fonctionnelle.....	74
3.1.2. Caractérisation de la plasticité pour l'information motrice séquentielle.	76
3.2. Limites et considérations méthodologiques .....	81
3.2.1. Limites méthodologiques en prétraitement de l'IRM fonctionnelle .....	81
3.2.2. Limites des approches multivariées dans l'investigation de la représentation de mémoires .....	83
3.2.3. Choix de l'approche expérimentale pour l'étude de la consolidation....	84
3.3. Contribution originale de la thèse.....	85
3.4. Perspectives futures .....	86
3.4.1. Acquisition et prétraitement en IRMf : vers un signal plus spécifique de l'activité neuronale .....	86
3.4.2. Analyses multivariées : vérification de modèles neurobiologiques.....	88

3.4.3. Consolidation de la mémoire pendant le sommeil : manipulation causales des traces mnésiques.....	89
3.5. Conclusion.....	91
<b>Bibliographie</b> .....	93



# LISTE DES FIGURES

---

1.1	Exemple d'hypnogramme reflétant la structure macroscopique par la succession de stades lors d'une nuit de sommeil normale (source :Wikimedia Commons)	9
1.2	Modèle neurobiologique de la plasticité cérébrale associée à l'acquisition de séquences motrices (reproduction de Doyon et al. 2018), proposant une vue intégrative des niveaux cortical, sous-cortical, et spinal pendant la phase rapide (en bleu) et lente (rouge) de l'apprentissage. Hipp : Hippocampe; MCR : Régions corticales motrices; ST : Striatum; CB : Cervelet; PC : Cortex pariétal; FAR : Régions frontales associatives; SC : Moelle épinière; AS : Striatum associatif; SS : Striatum sensorimoteur; CC : Cortex cérébelleux; CN : Noyaux cérébelleux; LTM : Mémoire à long-terme; AP : Pratique additionnelle.....	13
2.1	Diagram of the algorithm : EPI groups of slices are sequentially rigidly registered by IEKF to the EPI reference initialized by previously estimated position, while concurrently removing an intensity bias using prior information (mask, partial volume effect map) from anatomical segmented anatomical scan while taking into account distortions estimated from B0 fieldmap .....	33
2.2	Example of motion parameters and bias simulated and estimated by the proposed algorithm and conventional volume-wise method .....	37
2.3	Root mean square error statistics of motion and bias estimates per slice across simulations, for the single-slice acquisition simulations, using the proposed algorithm (blue) and MCFLIRT (red). The top and bottom slices show higher errors in motion slicewise estimates and for conventional volume registration, as well as in bias estimation.....	38
2.4	Comparison of betas of BOLD signal regressed with motion parameters (DRMS) using between-preprocessing paired t-test across subjects and scans, showing global decrease of motion explained variance.....	39

2.5	Comparison of signal variability between new and conventional preprocessing using a paired t-test across subjects and scans, showing overall decrease of rapid non-physiologically plausible signal changes. ....	39
2.6	Wholebrain exploded view displaying a T-value map of an activation for a single block of about 5 sec. during left-hand finger motor sequence production, showing activity in contralateral primary sensorimotor cortex and the anterior lobe of ipsilateral cerebellum. ....	40
2.7	Interpolated volume overlaid with T1-based white-matter boundary to illustrate anatomical correspondence following distortion correction. ....	44
2.8	Example of slice bias estimated for a single slice on a real dataset, with brain mask overlaid. ....	44
2.9	Log-log plot of the motion error by slice as a function of average volume displacement, for volumewise correction (black) and proposed slicewise correction (red), showing the latter benefit across movement amplitude. ....	45
2.10	Correct sequence durations (average and standard error of the mean) across the MVPA task blocks. ....	53
2.11	Group searchlight conjunction of new and consolidated sequences discriminability maps (z-score thresholded at $p < .05$ TFCE-cluster-corrected) showing a large distributed cortical network showing sequence discriminative patterns at both learning stages; Regions of interest with Freesurfer colors : Acc. :Accumbens; Pt. :Putamen; Caud. :Caudate; Pal. :Pallidum; vDC :ventral Diencephalon; Am. :Amygdala; Hc. :Hippocampus; Thal. :Thalamus; Cb. :Cerebellum; BS :brain-stem. ....	55
2.12	Conjunction of group searchlight contrast (paired t-test) between consolidated and new sequences discriminability maps and separate group discriminability maps for new and consolidated sequences (z-score thresholded at $p < .05$ TFCE-cluster-corrected) showing a reorganization of the distributed memory trace between these two stages; Acc. : Accumbens; Pt. :Putamen; Caud. :Caudate; Pal. :Pallidum; vDC :ventral Diencephalon; Am. :Amygdala; Hc. :Hippocampus; Thal. :Thalamus; Cb. :Cerebellum; BS :brain-stem. ....	57



2.13	Group searchlight map of cross-validated Mahalanobis distance between the two new sequences (z-score thresholded at $p < .05$ TFCE-cluster-corrected) .	72
2.14	Group searchlight map of cross-validated Mahalanobis distance between the two consolidated sequences (z-score thresholded at $p < .05$ TFCE-cluster-corrected)	72



# LISTE DES SIGLES ET DES ABRÉVIATIONS

---

BOLD	Blood-Oxygen-Level-Dependent
EEG	Électroencéphalographie
GLM	General Linear Model
IRM	Imagerie par résonance magnétique
IRMf	IRM fonctionnelle
NREM	Non-Rapid-Eye-Movement
REM	Rapid-Eye-Movement
RSA	Representational Similarity Analysis



# REMERCIEMENTS

---

Tout d'abord, je remercie Julien et Habib de m'avoir soutenu au cours de ce long périple du doctorat en cotutelle. Votre complémentarité et votre ouverture scientifique ont permis d'élaborer ce projet de doctorat très ambitieux. Votre écoute et compréhension lors des hauts et bas lors de mon cheminement m'ont permis d'en arriver à la fin.

Je tiens à remercier mes collègues et amis du LIB à Paris : Nadjia pour toutes les discussions, les footings, les couscous et les week-ends de jardinage, Emilie ; Mounir ; Vincent qui m'a beaucoup appris en neuroimagerie avec patience ; Mélanie, Alain G., Catherine D., merci à tous pour votre support.

Je remercie aussi tous mes amis et collègues du labo de Montréal : Samuel ; Arnaud2 (junior) et Ella pour la colossale collecte de données dans ce projet ; Stéphane, Geneviève et Brad, pour votre chaleureux accueil à Montréal ; Chadi ; Ali ; Francine pour ta grande gentillesse et ton support dans les démarches administratives ; Arnaud1 pour ton appui technique et Ovidiu pour ton aide rédactionnelle. Je remercie aussi toutes les personnes que j'ai cotôquées au CRIUGM.

Je remercie de tout mon cœur mes parents, frères et soeurs pour leur indéfectible support tout au long de ces interminables années d'étude, malgré la distance vous êtes toujours très proches. Je pense fort à mon père qui nous a quitté quelques mois avant ma soutenance, certaines qualités qu'il a pu me transmettre m'ont permis d'arriver au bout de ce doctorat.

Un grand merci aussi à la famille québécoise qui m'a adopté, pour leur accueil et leur immense générosité.

Ma Catherine <3, sans toi je ne serais pas arrivé jusqu'ici. Merci ! <3



# AVANT PROPOS

---

Effectuer un geste simple, tel que lacer ses chaussures, est automatisé au point que nous y prêtons peu attention. La connaissance de ce geste n'étant pas innée, celle-ci doit donc être apprise. Une telle habileté est constituée d'une séquence d'actions motrices dont la combinaison et l'enchaînement ont été mémorisés et perfectionnés par de nombreuses répétitions. Certes, les périodes de pratique jouent un rôle crucial dans l'acquisition et le perfectionnement de ce type de mémoire procédurale, mais surprenamment, il a été démontré que la performance peut aussi être modulée lorsque l'habileté n'est pas pratiquée, notamment pendant des périodes de sommeil. De plus, en l'absence de telles périodes, l'apprentissage de nouvelles informations ont une plus grande chance de modifier cette trace mnésique motrice et d'impacter sa performance future. Cela souligne l'importance de ces périodes "hors-ligne" dans l'émergence d'une mémoire robuste à une telle interférence que l'on dit "consolidée".

Les connaissances sur les mécanismes qui permettent la consolidation de la mémoire lors du sommeil ont évolué rapidement au cours des dernières années, de nombreuses études démontrant les rôles critiques de certains stades et d'activité cérébrales transientes lors du sommeil suivant l'apprentissage. En parallèle, de nombreux travaux en neuro-imagerie fonctionnelle utilisant principalement l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) ont mis en évidence une réorganisation des réseaux cérébraux supportant ce type de mémoire procédurale, reflétée par des changements de niveau d'activité. Bien qu'ayant contribué significativement à l'avancement des connaissances portant sur les substrats neuronaux de l'apprentissage de séquences motrices, ces études présentent des limites dûes au fossé d'interprétation entre le signal et la plasticité neuronale. Cette thèse vise donc à démontrer l'acquisition de représentations locales des séquences apprises lors de cette réorganisation au-delà de changements moyens d'activité, en s'appuyant sur des développements méthodologiques et des techniques expérimentales novatrices.





# Chapitre 1

---

## CONTEXTE THÉORIQUE

### 1.1. APPRENTISSAGE DE SÉQUENCES MOTRICES

Les humains sont capables d'acquérir de nouvelles habiletés motrices tout au long de leur vie. Celles-ci sont généralement composées de plusieurs mouvements simples enchaînés de manière à atteindre un objectif. L'acquisition peut se faire selon deux modalités : elle peut être réalisée en suivant des instructions explicite décrivant l'enchaînement de l'ensemble des actions à exécuter, ou bien chaque action peut être effectuée en réponse à un stimulus visuel ou sonore, leur séquentialité étant alors implicite (Abrahamse *et al.*; Diedrichsen et Kornysheva; Doyon *et al.*, b). On parle par ailleurs d'apprentissage incident lorsqu'une connaissance explicite partielle ou complète de la séquence est acquise au cours de la pratique.

De manière générale, la pratique répétée d'une séquence motrice permet d'améliorer significativement la vitesse et la précision du geste, entraînant éventuellement un enchaînement fluide des mouvements la composant. Ces mesures de performance peuvent être fonctionnellement pertinentes, dépendamment de l'objectif de l'habileté acquise. Souvent, les différentes mesures de la performance, soit la vitesse et la précision, se font compétition (l'une au détriment de l'autre) et s'équilibrent au long de l'apprentissage afin de maintenir des résultats satisfaisants (Zelaznik *et al.*; Plamondon et Alimi). Par exemple, lorsque l'on apprend à jouer une mélodie au piano, un tempo lent est généralement privilégié au début pour minimiser les erreurs puis la vitesse est graduellement augmentée au fur et à mesure de la pratique. Ainsi, on considère généralement que l'apprentissage moteur se fait selon deux phases distinctes. En effet, au cours de l'apprentissage, les améliorations de performance varient de manière monotone non-linéaire, débutant par une augmentation rapide des performances au cours de la phase initiale de l'apprentissage. Ces mesures étant plafonnées par les limites intrinsèques du système moteur, elles convergent ensuite asymptotiquement pendant la phase dite "lente" (Karni *et al.*, b,c; Dayan et Cohen).

Ainsi, après une pratique répétée et étendue dans le temps, l’habileté atteint éventuellement un niveau d’automatisation qui lui permet d’être exécutée sans requérir la majorité des facultés attentionnelles, celles-ci pouvant être partagées avec d’autres activités cognitives, par exemple boire un café tout en lisant un texte.

## 1.2. ÉVOLUTION ET CONSOLIDATION DE LA MÉMOIRE POST-APPRENTISSAGE

Suite à la pratique d’une nouvelle habileté motrice, la trace mnésique n’est pas stable et l’on peut constater des variations dans les mesures de performances, certaines étant induites par le passage du temps et influencées par les changements d’états de conscience. D’abord, il est possible d’observer des gains en performances environ 30 minutes après l’apprentissage, un effet qui a été nommé le “early-boost” (Hotermans *et al.*), et démontrerait qu’un processus hors-ligne permet de renforcer la mémoire. Cependant, quand la performance est de nouveau mesurée plusieurs heures plus tard lors de la même journée, elle est souvent détériorée par rapport à celle mesurée à la fin de l’entraînement (Brawn *et al.*; Cellini et McDevitt). Ceci suggère que la trace mnésique est initialement dans un état labile et qu’elle peut se dégrader si elle n’est pas réactivée par de nouvelles sessions de pratique. En revanche, si une période de sommeil est allouée entre l’entraînement et le retest, le niveau de performance est amélioré ou, à tout le moins, maintenu par rapport à celui observé à la fin de l’apprentissage (Walker *et al.*, b; Fischer *et al.*; Walker *et al.*, c). Il est aussi moins enclin à une détérioration au fil du temps (Brawn *et al.*). Cette stabilisation à long terme des performances est appelée “consolidation de la mémoire” car elle permet la conservation du niveau atteint à la fin de la session initiale d’apprentissage et même parfois l’observation de gains marginaux. De façon intéressante, l’ampleur de ces gains semble correspondre au niveau atteint lors du “early-boost” (Nettersheim *et al.*). Mentionnons toutefois que ceci demeure à ce jour conjectural puisque ce phénomène n’a pas été systématiquement investigué dans les études sur la consolidation. Somme toute, ces observations suggèrent l’existence de mécanismes complémentaires à l’éveil comme pendant le sommeil, qui modifieraient la trace mnésique et entraîneraient des changements comportementaux (Press *et al.*; Pan et Rickard; Nettersheim *et al.*; Cellini et McDevitt).

### 1.2.1. Rôle du sommeil dans la consolidation

L’effet bénéfique du sommeil dans le processus de consolidation a été mis en évidence dans de nombreuses études. Deux types de paradigmes expérimentaux ont principalement été utilisés afin de démontrer ce phénomène, soit la comparaison de participants soumis à un sommeil normal à d’autres soumis à une privation partielle ou totale de sommeil (Maquet *et al.*; Schönauer *et al.*, b), ainsi que la comparaison entre des périodes équivalentes de sommeil

diurne et d'éveil (Korman *et al.*, a). D'ailleurs, il semble que la dépendance de l'apprentissage procédural envers l'hippocampe, notamment lors d'une acquisition explicite de l'habileté, soit un facteur qui influence l'effet du sommeil sur la consolidation (Albouy *et al.*, c; Song *et al.*; King *et al.*). Il est intéressant de noter, toutefois, que le phénomène de consolidation pendant le sommeil n'est pas limité à l'apprentissage procédural, ce qui suggère la présence d'un mécanisme général de plasticité et d'un avantage évolutif de l'alternance circadienne dans le développement de mémoires stables. Nonobstant, toutes les expériences vécues ne sont pas toutes consolidées, c'est-à-dire que certaines tendent à s'estomper dans les jours suivants leur acquisition. Les capacités cérébrales étant limitées, l'oubli pourrait jouer un rôle homéostatique permettant de conserver les ressources afin d'encoder de nouvelles informations. La consolidation est donc un mécanisme sélectif (Stickgold et Walker, b; Saletin *et al.*), lequel peut d'ailleurs être influencé par la valeur de récompense (*reward value*) (Lansink *et al.*; Fischer et Born; Abe *et al.*) et la valence émotionnelle contextuelle ou associée à l'information encodée (Payne *et al.*; Tambini *et al.*). Ainsi, le sommeil aurait pour rôle de trier les nombreuses informations encodées chaque jour, guidé par la pertinence ou l'importance de ces dernières.

### 1.2.2. Interférence et reconsolidation

L'apprentissage de plusieurs informations n'est pas effectué de façon isolée, ce qui signifie que les différents souvenirs et apprentissages reposant sur des systèmes communs peuvent s'influencer mutuellement. Ainsi, il est possible d'interférer avec une trace mnésique et de la modifier lorsque de nouvelles informations sont introduites après son acquisition (Brashers-Krug *et al.*), un processus nommé interférence rétroactive. Ce type d'interférence peut avoir lieu si la consolidation n'est pas encore finalisée puisque cette dernière permet de développer progressivement une résistance à l'information interférente. Ce processus de consolidation peut en effet s'étendre sur plusieurs jours et nuits consécutives. Ainsi, il a été démontré par l'entremise d'interventions pharmacologiques chez l'animal et comportementales chez l'humain (voir Haubrich et Nader) que la réactivation d'une trace mnésique, notamment par son rappel, peut la rendre de nouveau labile et susceptible à l'interférence. La "reconsolidation" serait alors nécessaire pour la restabiliser (Walker *et al.*, a; Robertson, a) et permettre son expression stable.

De façon intéressante, il a été suggéré que ce mécanisme de plasticité étendu dans le temps ne serait pas uniquement délétère. En effet, il permettrait la mise à jour de traces mnésiques récemment acquises (Finnie et Nader; Dudai) ainsi que la généralisation à partir de multiples informations qui se chevauchent (Mosha et Robertson; Robertson, b). Ceci serait notamment supporté par des processus mnémoniques qui opèrent hors-ligne, soit suite à la pratique (Lewis et Durrant). Dans le cadre d'un apprentissage moteur, de nouvelles sessions de pratique introduisant de la variabilité, suivies de périodes de reconsolidation, permettraient de

construire une représentation flexible et optimale de l’habileté (Verstynen *et al.*; Wymbs *et al.*, b). Ce compromis entre plasticité et stabilité des réseaux cérébraux pourrait représenter un équilibre neurophysiologique acquis au fil de l’évolution (Zhang *et al.*). Ainsi, en permettant aux traces mnésiques d’évoluer de manière différente avant d’être inscrites à long terme, ces mécanismes éviteraient l’inscription maladaptative rapide et non-malléable d’informations erronées.

Toutefois, cette fragilisation de la mémoire n’est pas observée systématiquement, ce qui rend ce concept légèrement controversé (Hardwicke *et al.*; Haubrich et Nader; Levy *et al.*). En conséquence, les conditions limites dans lesquelles l’interférence se produit demeurent encore grandement indéterminées (Finnie et Nader; Zhang *et al.*). Dans le cadre d’un apprentissage procédural, de nombreux facteurs pourraient moduler l’interférence : la durée de l’entraînement (ou l’atteinte de performances asymptotiques), du rappel, ou de l’interférence, le temps entre chacune de ces interventions comportementales (de Beukelaar *et al.*), la nécessité d’une réactivation (Levy *et al.*), les différences d’exécution entre l’apprentissage et la réactivation, la proximité entre l’information initiale et interférente, ou encore les structures cérébrales communes encodant ces informations en mémoire.

Le présent travail de thèse s’inscrit dans un projet de recherche plus large, qui avait notamment pour but d’investiguer les processus d’interférence et de reconsolidation d’un apprentissage moteur séquentiel. Nos résultats ont démontré que seule l’interférence suivant immédiatement la réactivation induisait une dégradation des performances de la séquence apprise, congruent avec l’hypothèse que le rappel induit l’ouverture d’une fenêtre temporellement limitée de déstabilisation de la trace mnésique. De plus, cette dégradation des performances était concomitante aux changements dans la structure du patron d’exécution moteur observé après la reconsolidation, supportant l’hypothèse d’une réelle altération de la mémoire procédurale plus que celle d’une simple perturbation du rappel. Ces résultats ont donné lieu à deux publications dans Scientific Reports (Gabitov *et al.*, a) et dans PLOS-One (Gabitov *et al.*, b).

En somme, la reconsolidation représente un cas particulier de consolidation et dépend donc du sommeil. Ce processus permettrait la réorganisation des traces mnésiques existantes en intégrant de multiples informations nouvellement acquises (Stickgold et Walker, a).

### 1.3. SOMMEIL ET CONSOLIDATION

Bien que l’effet du sommeil sur la consolidation de la mémoire ait été étudié depuis plus d’un siècle (McGaugh), c’est grâce aux mesures physiologiques, chez l’animal et l’humain, que nous avons été en mesure d’affiner nos connaissances des mécanismes de consolidation sélective des traces mnésiques montrant une pertinence comportementale.

### 1.3.1. Neurophysiologie du sommeil

Le sommeil est un état de conscience alternant périodiquement avec l'éveil de manière homéostatique (Dijk *et al.*), c'est-à-dire qu'un retard ou une suppression de sommeil induit une augmentation de la durée (Borbély *et al.*) et une modifications des caractéristiques (Dijk *et al.*) des périodes de sommeil subséquentes. Il est structuré en phases caractérisées par des activités cérébrales électriques distinctes telles que mesurées par électroencéphalographie (EEG). Plus précisément, le sommeil comporte des phases avec ou sans mouvements rapides des yeux (Rapid-Eye-Movement (REM)/Non-REM (NREM)), le NREM étant lui-même ségrégué en plusieurs stades. Ces stades s'alternent pendant la nuit (voir fig. 1.1) dans des cycles d'environ 90 minutes. Le NREM1 correspond à un sommeil très léger, observable notamment lors de la transition entre l'éveil et le sommeil. Il totalise une durée relativement courte dans le temps total d'une nuit normale. Le NREM2 occupe, quant à lui, la majorité des périodes de sommeil normal et est caractérisé par la présence d'activités électroencéphalographiques distinctives : les fuseaux de sommeil et les complexes-K. Enfin, le NREM3, ou sommeil profond, démontre une proportion plus importante d'activités rythmiques lentes de grande amplitude et est principalement présent dans des premiers cycles, c'est-à-dire lorsque la pression du sommeil est plus forte. Par ailleurs, le sommeil REM est aussi nommé sommeil paradoxal car il est caractérisé par des activités encéphalographiques semblables à celles observables lors de l'éveil, qui sous-tendent des contenus oniriques riches (Horikawa *et al.*), ainsi que des mouvements rapides des yeux alors qu'une atonie atteint les autres muscles du corps. La proportion de REM est de plus en plus importante au fur et à mesure que la nuit avance, inversement à celle de NREM (Peraita-Adrados).

### 1.3.2. Mécanismes putatifs de la consolidation pendant le sommeil

#### *Stades de sommeil et consolidation*

Les durées des stades NREM2, NREM3/4 et REM ont chacune été corrélée à la consolidation de différents types de mémoire par des études pionnières, sans que la causalité d'aucun de ces états n'ait pu être démontrée (Stickgold *et al.* ; Smith ; voir Ackermann et Rasch, pour une recension des écrits). Par exemple, certaines études (Karni *et al.*, a) ont cherché à tester si certains stades étaient nécessaires à l'expression du bénéfice observé lors du sommeil normal en supprimant sélectivement un des stades de sommeil. D'autres études ont investigué si une réexposition à des stimuli olfactifs ou auditifs conditionnant un apprentissage dans des stades spécifiques de sommeil pouvait avoir un impact sur les performances lorsque testées le lendemain (Rasch *et al.* ; Diekelmann *et al.*, b ; Rihm *et al.* ; Cousins *et al.*, a ; Laventure *et al.*, a), espérant ainsi démontrer l'importance d'un stade particulier dans la consolidation. Cette dernière approche appelée "réactivation ciblée de la mémoire" est particulièrement

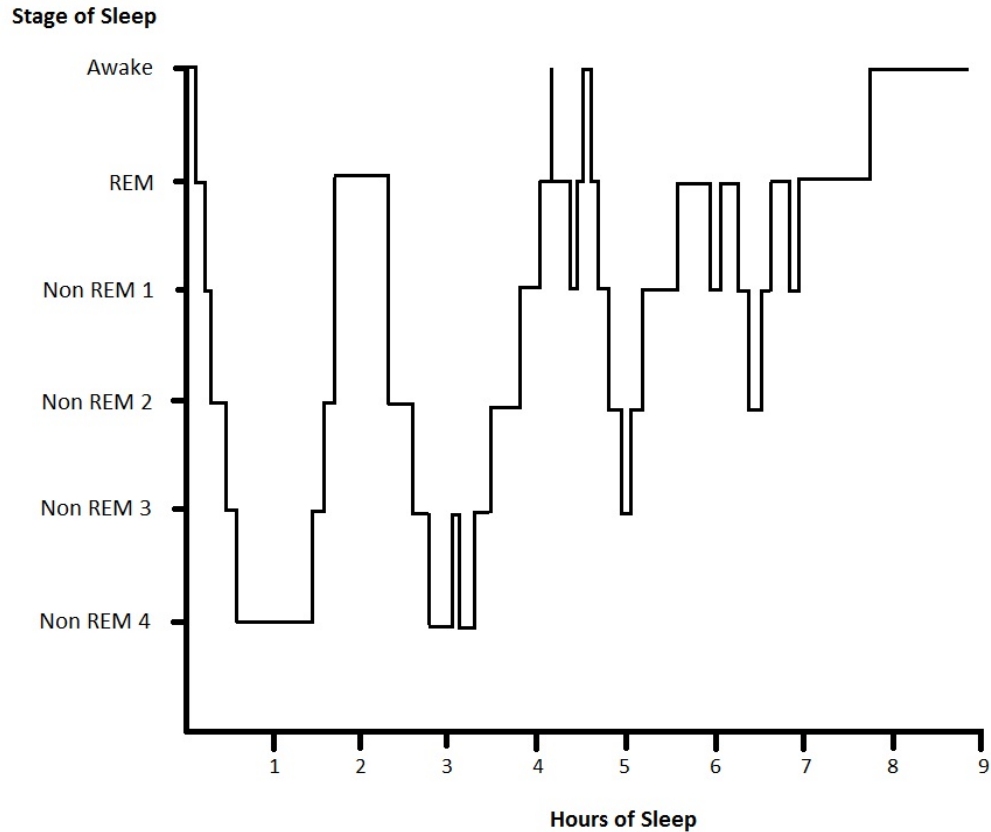


FIGURE 1.1. Exemple d'hypnogramme reflétant la structure macroscopique par la succession de stades lors d'une nuit de sommeil normale (source :Wikimedia Commons)

intéressante afin de moduler la consolidation de traces mnésiques spécifiques, permettant notamment (dans le cas de stimuli auditifs) de mesurer des effets différenciés entre des traces mnésiques distinctes chez un même individu (Cousins *et al.*, a; Schönauer *et al.*, a). Étant minimalement invasive, cette technique ouvre la voie à une manipulation causale de la consolidation chez l'humain nécessaire à la compréhension de différents types de mémoire (Schreiner et Rasch, b,a; Cairney *et al.*, a; Hu *et al.*).

#### *Réactivations lors de micro-événements du sommeil*

En parallèle à ces avancées expérimentales, des mesures physiologiques acquises lors du sommeil ont permis de mieux cerner les mécanismes induisant la réactivation répétée des réseaux supportant de nouveaux apprentissages et conduisant ainsi à leur potentialisation à long-terme (Wilson et McNaughton; Genzel et Robertson). Ces réactivations transitoires interviendraient plus particulièrement en NREM2 et NREM3, supportées par des oscillations spontanées de réseaux distribués, bien que d'autres types d'activité spécifiques au

REM pourraient y contribuer de manière complémentaire (Karni *et al.*, a; Fogel *et al.*, c; Miyawaki et Diba). Les enregistrements EEG en NREM2/3 montrent en effet des activités thalamo-corticales (les fuseaux de sommeil et les ondes lentes) et hippocampiques (les sharp-wave-ripples [SPW-R]), qui coïncident avec la réactivation des réseaux sollicités pendant l'apprentissage (Fogel *et al.*, a; Vahdat *et al.*, a). La réactivation de neurones recrutés lors de l'acquisition de la mémoire a aussi été observées chez l'animal (Ramanathan *et al.*; Valdes *et al.*) et chez des patients chez qui des électrodes intracrâniennes ont été implantées (Johnson *et al.*). Il a été proposé que la répétition de ces réactivations mnésiques pourrait induire une plasticité au niveau neuronal et des renforcements synaptiques, la formation d'épines dendritiques ayant notamment été observée (Buzsáki, b; Yang et Gan; Yang *et al.*). Par ailleurs, certains stades pourraient supporter la régulation à la baisse des poids synaptiques ou l'élimination sélective de ces mêmes épines dendritiques dans un but homéostatique (Li *et al.*).

### *Ondes lentes*

Les ondes lentes (.5-1Hz) sont des alternances d'hyper-polarisation et de dépolarisation (Massimini *et al.*, b; Neske; Peyrache *et al.*) qui se propagent dans le cortex (Amzica et Steriade; Massimini *et al.*, b; Muller *et al.*, a). La durée et l'amplitude de ces ondes ont par exemple été corrélées à la rétention d'informations visuo-spatiales (Marshall *et al.*; Diekelmann *et al.*, a). Il est d'ailleurs intéressant de noter que ces caractéristiques s'altèrent avec le vieillissement (Gaudreau *et al.*; Dubé *et al.*; Bottary *et al.*, voir Mander *et al.* pour revue) et constituent donc des cibles thérapeutiques envisageables dans des pathologies affectant la mémoire. Au cours des dernières années, plusieurs études ont réussi à induire expérimentalement des ondes lentes ou prolonger leur durée. Pour ce faire, des stimulations électriques ou magnétiques transcrâniennes ont été utilisées (Massimini *et al.*, a; Wilde *et al.*; Antonenko *et al.*), ainsi que la présentation de sons à un rythme dans la bande de fréquence des ondes lentes (Ngo *et al.*, b,c). Ceci a effectivement permis dans certains cas de favoriser la consolidation de la mémoire (Papalambros *et al.*; Ngo *et al.*, a; Antonenko *et al.*).

### *Fuseaux de sommeil*

Les fuseaux sont des oscillations brèves (environ 1-2s) et rapides (10-16Hz) générées par l'interaction entre le noyau réticulaire du thalamus et le cortex (Steriade; Andrillon *et al.*; Bonjean *et al.*). L'implication des fuseaux dans la consolidation a été étudiée de façon distincte de celle des ondes lentes depuis plusieurs décennies, et les résultats ont démontré à maintes reprises que leur nombre augmente après un apprentissage procédural ou déclaratif (Mölle *et al.*; Fogel *et al.*, d; Morin *et al.*). Ainsi, leur prépondérance et certaines de leur

caractéristiques (e.g. fréquence, amplitude) corrèlent avec les gains hors-ligne de performance (Barakat *et al.*, b; Holz *et al.*; Barakat *et al.*, a; Laventure *et al.*, a; Hennies *et al.*). Par ailleurs, des études plus récentes ont démontré par le biais d’approches statistiques multivariées que des réactivations ciblées de la mémoire pouvaient induire des fuseaux concomitants au traitement d’information spécifique au contenu réactivé (Cairney *et al.*, b). Les fuseaux de sommeil peuvent aussi être induits par stimulation auditive ou électrique transcrânienne alternative, modulant les gains dans les performances mesurées après le sommeil (Lustenberger *et al.*; Antony et Paller).

De manière importante, il a été observé que les fuseaux de sommeil se propagent sur la surface corticale (Muller *et al.*, b) et se surimposent aux ondes lentes pendant la phase dépolarisée et le début de transition vers l’hyper-polarisation (Bergmann et Born). La précision de cette synchronisation semble jouer un rôle clé dans la consolidation (Cox *et al.*; Niknazar *et al.*) puisque son altération avec l’avancement en âge peut entraîner des déficits de mémoire (Fogel *et al.*, b; Muehlroth *et al.*).

### *Sharp-Wave-Ripples (SPW-R)*

Les SPW-R sont des activités hippocampiques présentes durant l’éveil ainsi que le sommeil. Elles sont composées de dépolarisations importantes et rapides, les “sharp-waves”, et d’oscillations à très haute fréquence (100-300Hz), les “ripples”. Des mesures invasives chez l’animal ont permis de mettre en évidence l’existence de réactivations temporellement structurées d’ensembles de neurones dans l’hippocampe au repos et pendant le sommeil, les mêmes que ceux activés lors de l’apprentissage d’informations spatiales acquises par l’exploration d’un nouvel environnement à l’éveil (Buzsáki, b; Nádasdy *et al.*; Pennartz *et al.*; Diba et Buzsáki; Eschenko *et al.*; Girardeau *et al.*). Bien que ces réactivations aient principalement été observées dans le contexte d’un apprentissage spatial, il est probable qu’elles surviennent également à l’occasion d’autres apprentissages sollicitant l’hippocampe puisque cette région a la capacité particulière d’encoder des informations de type séquentiel (Foster et Wilson; Jackson *et al.*; Drosopoulos *et al.*; Eschenko *et al.*). De manière intéressante, le niveau d’activité hippocampique suit le cycle circadien, augmentant au fur et à mesure de l’éveil et diminuant de manière homéostatique au cours de la nuit, et ce parallèlement à la réduction de la proportion de NREM (Miyawaki et Diba). Ainsi, l’accumulation d’expériences et d’information durant le jour semble augmenter la propension de réactivations de ces informations. Ces informations seraient ensuite triées pendant le sommeil, normalisant le niveau d’activité hippocampique afin de permettre de nouveaux encodages le jour suivant.

Par ailleurs, il est intéressant de noter que les SPW-R présentes en NREM sont synchronisées à la même phase des ondes lentes que les fuseaux (Hahn *et al.*, b,a; Battaglia



*et al.*; Isomura *et al.*; Sirota *et al.*; Sullivan *et al.*). Par conséquent, bien que ces trois types d’oscillations résident à des échelles fréquentielle et temporelle distinctes, leur synchronisation précise par le biais de couplages croisés de fréquences apparaît contribuer de façon essentielle au mécanisme de consolidation de la mémoire grâce à la réactivation des réseaux de neurone spécifiques aux traces mnésiques nouvellement formées (Siapas et Wilson; Clemens *et al.*, a,b; Cox *et al.*; Muehlroth *et al.*). À ce jour, les mécanismes, ainsi que les régions qui initient cette réactivation restent toutefois encore largement méconnus. De nouvelles études utilisant des interventions causales aux niveaux cortical, hippocampique et thalamique seront donc nécessaires afin de les mettre en évidence.

#### 1.4. SUBSTRATS NEURONAUX DES HABILITÉS MOTRICES SÉQUENTIELLES : UN ENGRAMME DISTRIBUÉ

Plusieurs modèles ont décrit les implications variables de structures du système nerveux central au cours de l’apprentissage de séquence (Karni *et al.*, b; Hikosaka *et al.*; Doyon *et al.*, d; Doyon et Benali; Dayan et Cohen; Hardwick *et al.*; Doyon *et al.*, b), et ceux-ci ont tous été raffinés au fur et à mesure de l’accumulation de résultats expérimentaux sur les différentes phases. Dépendamment de la connaissance explicite ou implicite de la séquence, une partie des processus cognitifs mis en jeu diffère, ainsi que l’engagement des structures les supportant (Rauch *et al.*; Schendan *et al.*; Destrebecqz *et al.*).

Par exemple, le modèle de Doyon et al. (2018) reproduit dans la fig. 1.2, schématise les régions qui sont recrutées lors des deux phases d’un apprentissage explicite.

Pendant la phase rapide, ce modèle propose qu’un réseau étendu de régions corticales, sous-corticales, cérébelleuses et spinales est continuellement recruté. Alors que les mesures comportementales montrent de larges gains de performances, une réorganisation fonctionnelle s’opère par une diminution de l’implication de fonctions cognitives et attentionnelles supportées par les régions frontales ainsi que le striatum associatif dorso-médial et dorso-latérale antérieur (Lehéricy *et al.*). L’hippocampe, qui participe à l’encodage explicite de séquences, suit la même dynamique d’activation, c’est-à-dire qu’il est recruté au début de l’entraînement mais qu’il est progressivement désengagé lorsque les performances atteignent une asymptote. En parallèle, le striatum sensorimoteur et les noyaux du cervelet sont davantage activés, reflétant l’acquisition d’une représentation de l’enchaînement de la séquence dans des réseaux spécialisés. En effet, le regroupement des mouvements en “chunks” (Sakai *et al.*; Verstynen *et al.*) est en partie supporté par le striatum (Wymbs *et al.*, a; Jin *et al.*; Lungu *et al.*). Ces regroupements forment ainsi une représentation hiérarchique (Diedrichsen et Kornysheva; Martins *et al.*) qui présente un avantage pour le rappel et l’exécution motrice (Verwey *et al.*). Néanmoins, une

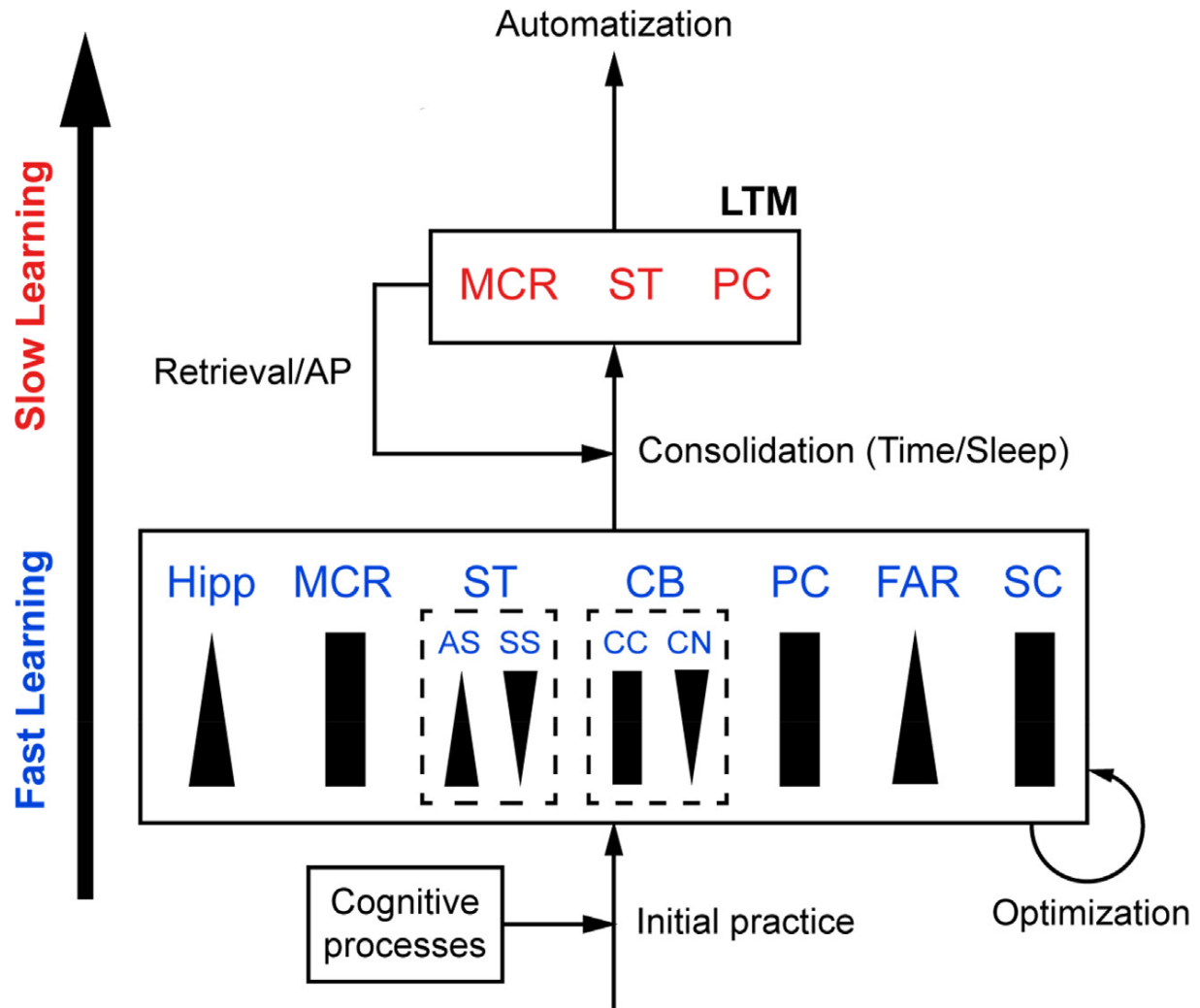


FIGURE 1.2. Modèle neurobiologique de la plasticité cérébrale associée à l'acquisition de séquences motrices (reproduction de Doyon et al. 2018), proposant une vue intégrative des niveaux cortical, sous-cortical, et spinal pendant la phase rapide (en bleu) et lente (rouge) de l'apprentissage. Hipp : Hippocampe; MCR : Régions corticales motrices; ST : Striatum; CB : Cervelet; PC : Cortex pariétal; FAR : Régions frontales associatives; SC : Moelle épinière; AS : Striatum associatif; SS : Striatum sensorimoteur; CC : Cortex cérébelleux; CN : Noyaux cérébelleux; LTM : Mémoire à long-terme; AP : Pratique additionnelle.

fois intensément entraînée, la séquence constituerait plutôt un ensemble unitaire optimisé (Rozanov *et al.*).

Par ailleurs, il a été démontré qu'il est possible de détecter des co-activations au sein d'une partie du réseau supportant l'exécution motrice lors de périodes de repos éveillé suivant l'activité soutenue induite par la pratique (Gregory *et al.*). Ces co-activations supporteraient le retraitement de l'information, corrélant avec les gains observés après une nuit de sommeil

consécutives. La portée de ces résultats est toutefois potentiellement limitée par le fait que les performances n’ont pas été directement mesurées après cette période de repos. Ceci implique donc qu’il est possible que cette connectivité soit également corrélée avec les gains du “boost-effect”, relativisant la fonction du sommeil dans leur expression.

Enfin, pendant la phase lente, de nouvelles sessions de pratique induisent des mises à jour qui sont stabilisées pendant les périodes hors-ligne subséquentes (King *et al.*). Des changements du réseau moteurs sont principalement observés au niveau de réseaux corticaux et striataux lors de ces pratiques répétées, mais il a été plus récemment montré cette évolution prenait place pour partie lors des périodes de sommeil (Vahdat *et al.*, a). En effet, le réseau impliqué dans la construction de la trace mnésique est spontanément réactivé pendant le sommeil suivant les périodes de pratique, en particulier pendant le stade NREM2 (Fogel *et al.*, a), et est progressivement réorganisé (Vahdat *et al.*, a), entre autres grâce au recrutement important du putamen sensorimoteur. De par ce retraitement hors-ligne de la trace mnésique, le prolongement de l’entraînement sur plusieurs jours permet non seulement de maintenir, mais aussi d’améliorer encore le niveau de performance. Ceci permet aux habiletés fréquemment utilisées de devenir automatisées, la réduction du niveau et de l’étendue de l’activité au sein du réseau suggérant que des ressources cognitives leur sont dorénavant dédiées.

## 1.5. LIMITES DES APPROCHES UNIVARIÉES POUR LA MESURE DE LA PLASTICITÉ CÉRÉBRALE ASSOCIÉE À L’ACQUISITION DE SÉQUENCES MOTRICES

Bien qu’ayant contribué significativement à l’avancement des connaissances portant sur les substrats neuronaux de l’apprentissage de séquence, les modèles actuels présentent d’importantes limites. Celles-ci découlent essentiellement du fait que ces descriptions sont basées sur des changements de niveau d’activation mesurés par le modèle linéaire général (GLM) appliqué au signal acquis par l’IRMf, dont l’interprétation dans le cadre de l’apprentissage est problématique.

En effet, lorsque la mesure de l’activité d’une région cérébrale augmente au cours de l’apprentissage, il est possible que cette activité reflète une spécialisation des processus moteurs et cognitifs impliqués dans la tâche. Toutefois, on ne peut exclure le simple fait que l’exécution plus rapide des mouvements et/ou la modification de la force musculaire utilisée afin d’effectuer ces derniers augmente la décharge des neurones commandant ces mouvements et génère une plus forte réponse hémodynamique (Orban *et al.*). Dans le cas inverse, une région exhibant une diminution d’activité peut représenter une efficacité accrue dans le support de l’exécution, mais peut également découler du fait que sa contribution aux processus supportant l’apprentissage initial n’est plus requise lors de la maîtrise intermédiaire ou avancée de l’habileté. Finalement, il est également possible que l’activation moyenne d’une

région subissant une plasticité dépendante de l'apprentissage ne soit pas modifiée si celle-ci est observable uniquement par des changements d'activité à une résolution plus fine. Par ailleurs, la majorité des études sur la consolidation basées sur le modèle GLM compare les niveaux d'activité lors de l'entraînement initial à celui d'une nouvelle session de pratique après un délai variable. Ceci a pour effet de mesurer non seulement la plasticité spécifique à la séquence (e.g. le patron moteur, ou ses sous-structures : chunks, transitions), mais aussi celle reliée à l'expertise acquise pour la tâche (e.g. l'habituation à l'équipement, l'optimisation de stratégies d'exécution, de correction d'erreur ou attentionnelles).

Ces limites mettent donc en évidence la nécessité d'utiliser de nouvelles approches pour appuyer l'élaboration de modèles théoriques plus spécifiques des processus qui contribuent parallèlement à l'amélioration de l'exécution d'une suite de mouvements (Berlot *et al.*), notamment en permettant de générer de nouvelles hypothèses. Ces hypothèses doivent ensuite être testées en utilisant de nouvelles approches méthodologiques, afin de déterminer les régions qui montrent des variations d'activité dans des réseaux locaux qui pourraient supporter de telles fonctions. En ce sens, les techniques statistiques multivariées apparaissent comme une avenue prometteuse, en alternative aux analyses de type GLM.

## 1.6. ANALYSES DE PATRONS MULTIVARIÉS

L'utilisation récente de techniques statistiques multivariées a ouvert la possibilité d'investiguer de nouvelles hypothèses en neurosciences. Jusqu'alors, les analyses univariées permettaient de mesurer les corrélats physiologiques de phénomènes comportementaux et de les contraster en régressant une ou plusieurs variables explicatives d'intérêt des signaux physiologiques. Le nombre de signaux enregistrés est souvent très large, et les méthodes de correction pour comparaisons multiples ont été perfectionnées afin de limiter la quantité de faux positifs. Cependant, encore récemment, certaines de ces corrections ont été décriées comme étant biaisées par les structures spatiale et temporelle reliant ces signaux qui induisent de forte auto-corrélation dans ces deux dimensions (Eklund *et al.*, a,b). Ces analyses statistiques ont néanmoins permis d'identifier les régions cérébrales qui s'activent dans de nombreux paradigmes expérimentaux.

Afin d'isoler les régions supportant une fonction cognitive spécifique, les analyses GLM utilisent généralement une condition expérimentale "contrôle". Celle-ci est la plus similaire possible au paradigme mais exclut l'effet d'intérêt, ce qui permet un contraste avec la condition d'intérêt. Toutefois, la complexité des paradigmes expérimentaux augmentant, il peut devenir difficile d'élaborer une condition contrôle satisfaisante (i.e. la plupart ne déclenchant pas les mêmes processus de traitements). Par exemple, dans le cas d'une expérience présentant un vidéo d'une personne exécutant une action quelconque, ce même vidéo brouillé par

randomisation de la phase de l'image pourrait servir de contrôle au niveau visuel en présentant les mêmes niveaux de luminosités, teintes et fréquences spatiales. Néanmoins, le contraste entre la condition et le contrôle n'isolerait pas l'interprétation sémantique de l'action, et contiendrait donc des différences d'activation reliées au traitement de la reconnaissance de personnes, d'objets, d'émotion, etc. Cette condition contrôle ne permettrait donc pas d'isoler de façon spécifique l'effet d'intérêt.

Au contraire, les analyses multivariées ont pour but d'identifier si certains des sous-ensembles des signaux enregistrés présentent des différences stables entre des conditions assez similaires, et peuvent ainsi démontrer que des réseaux locaux encodent différenciellement une information. Elles permettent donc de tester de nouvelles hypothèses basées sur la présence d'information plutôt que sur la différence d'engagement d'un réseau entre des tâches expérimentales différentes. Pour revenir à l'exemple ci-dessus, en présentant à plusieurs reprises divers vidéos illustrant plusieurs catégories d'action, il est possible de déterminer si un sous-ensemble des signaux physiologiques permet de détecter l'action présentée au participant. Si cette détection est robuste à travers les répétitions, il est ainsi probable que la région d'où proviennent ces signaux supporte réellement le traitement d'une telle information.

### 1.6.1. Classification

Afin de décoder l'information à partir des signaux enregistrés, l'approche la plus commune est l'utilisation de méthodes de classification supervisée qui apprennent à déterminer la condition de données indépendantes à partir de données labellisées par la condition expérimentale. Ces algorithmes déterminent des niveaux de séparation entre les différentes conditions étudiées dans l'hyper-espace où les signaux enregistrés sont des points. En neuro-imagerie, de par la faible taille des échantillons, des classifieurs linéaires qui définissent des hyper-plans séparateurs entre les ensembles de points sont préférables pour éviter un sur-apprentissage qui limiterait la généralisation à de nouvelles données. Ces hyper-plans pondèrent différemment les dimensions ou signaux suivant leur capacité à contribuer à la discrimination (Pereira *et al.*). Par le biais d'une validation croisée, soit en apprenant de manière répétée sur un sous-ensemble des données et évaluant la prédiction sur le reste des données, il est possible d'évaluer la généralisation de la prédiction par le pourcentage de prédiction correcte, et donc la stabilité de ces représentations. Le rapport signal à bruit des signaux étant limité, la capacité de décoder l'information est généralement testée contre l'hypothèse nulle, c'est-à-dire la probabilité de choisir le bon label au hasard parmi l'ensemble des conditions présentées. Cette hypothèse nulle pouvant être biaisée par le design, par l'ordre de présentation ou par l'auto-corrélation du signal (Jamalabadi *et al.*; Allefeld *et al.*; Combrisson et Jerbi; Varoquaux; Henriksson *et al.*), l'utilisation de méthodes non-paramétriques basées sur des permutations est alors préconisée (Etzel).

### 1.6.2. Analyses de Similarité Représentationnelle

L'utilisation de la technique de classification n'est toutefois pas optimale quand le but n'est pas directement de prédire le contenu traité par le cerveau, mais plutôt d'investiguer des représentations d'information et leurs différences. Effectivement, cette première souffre d'un effet de seuillage car le classifieur fait une prédiction catégorielle et est aussi sensible aux changements artéfactuels du niveau de base du signal (Walther *et al.*). D'autres approches, appelées "Analyses de Similarité Représentationnelle" (Representational Similarity Analysis - RSA), visent à évaluer si une métrique multivariée a une valeur significative entre les signaux correspondants à différentes conditions, et si ces métriques décrivent une structure géométrique stable à travers la répétition du paradigme expérimental. Une méthode plus sophistiquée et implémentée dans un cadre bayésien permet d'évaluer plusieurs modèles théoriques de la structure de l'information (Diedrichsen *et al.*, b; Diedrichsen et Kriegeskorte). Elle détermine, parmi plusieurs modèles candidats, lequel explique le mieux la structure des données observées et estime si la part de la variance qu'il explique montre une description complète de la structure de l'activité par rapport au niveau du bruit. Cette approche, appelée "Pattern Component Modeling" (PCM), met donc en relation des modèles théoriques avec des données expérimentales de façon simple, et ce en comparant leur structures de similarité respectives calculées par des moments statistiques de second ordre.

La distance basée sur la corrélation (1-corrélation) a d'abord été utilisée pour estimer la dissimilarité entre des structures d'activation mais souffre de limitations et biais statistiques en présence d'une forte structure d'auto-corrélation des données (Thirion *et al.*). Une alternative robuste proposée plus récemment repose sur la distance de Mahalanobis qui prend en compte la structure de covariance des données par une normalisation multivariée (Nili *et al.*). De plus, en estimant cette distance dans un cadre de validation croisée, il en résulte une métrique non-biaisée par le niveau de bruit (Walther *et al.*) qui peut donc être testée statistiquement par rapport à zéro, contrastée ou régressée, de manière similaire à une métrique univariée (Diedrichsen *et al.*, a).

### 1.6.3. Approches multivariées et "malédiction de la dimensionnalité"

Une des limitations à l'utilisation d'approches multivariées, notamment en neuro-imagerie, est le fait que le nombre de signaux enregistrés est généralement de plusieurs ordres de grandeur supérieurs à celui du nombre d'échantillons qu'il est possible d'obtenir d'un participant dans un temps raisonnable. Cette large dimensionnalité est problématique car, similairement au problème de comparaisons multiples en statistique, il est possible qu'un des signaux contiennent par hasard une variation d'intensité corrélant avec le protocole, mais qui ne se généraliserait pas à de nouveaux échantillons. Il est donc préférable de limiter les signaux à

des régions d'intérêt basées sur la littérature afin de tester la présence d'information à une échelle locale. L'approche "Searchlight" (Kriegeskorte *et al.*, a) permet aussi de contrer ce problème en généralisant cette approche locale par le calcul d'une des métriques multivariées évoquées ci-dessus (classification, RSA ou PCM) à partir des patrons d'activité dans de petits voisinages de données spatialement ou temporellement structurées.

#### 1.6.4. Échelle spatiale des patrons d'activation et rapport signal/bruit

Il est important de noter que ces analyses sont appliquées intra-individu pour investiguer les représentations d'information fine relevant de l'organisation idiosyncratique de populations de neurones. Les métriques résultantes sont ensuite étudiées statistiquement au niveau du groupe pour montrer leur prévalence à travers la population. L'existence d'une représentation significative au niveau individuel est donc requise pour permettre de vérifier si elle se généralise à travers les individus. Pour cette raison, les signaux étudiés doivent être, autant que possible, exempts de bruits ou d'artéfacts de variance supérieure au signal d'intérêt qui perturberaient alors ces mesures, les rendant ainsi inexploitable.

L'IRMf est particulièrement adaptée pour l'analyse d'informations fines, ayant une localisation précise des activités, mais le signal en tant que tel est altéré par différents artéfacts qui limitent la précision des patrons d'activité mesurés. Pour contrecarrer ce bruit, les études d'activations univariées utilisent des données lissées spatialement. La transition à un paradigme informationnel prévient un tel traitement, car il nécessite d'utiliser les informations fines contenues dans les hautes fréquences du signal. De nouvelles stratégies de correction demeurent donc nécessaires pour retirer les artéfacts introduisant le plus de variance, tout en conservant les patrons fins d'activité.

### 1.7. IRM FONCTIONNELLE

L'imagerie par résonance fonctionnelle est une technique qui permet de mesurer indirectement l'activité neuronale qui influence localement le niveau d'oxygénation du sang par le biais de la réponse hémodynamique. En effet l'oxyhémoglobine contraste avec la déoxyhémoglobine qui est paramagnétique. La réponse hémodynamique, en sur-approvisionnement le cerveau localement en oxygène, module alors le signal de séquences IRM pondérées en T2. Le T2, ainsi que le T2\* qui est mesuré en utilisant un temps d'écho élevé, sont donc diminués par la déoxyhémoglobine. À l'inverse, la sur-oxygénation locale entraîne une augmentation du signal en normalisant la relaxation, offrant ainsi une mesure indirecte de l'activité neuronale. Nommé "Blood Oxygen Level Dependent" (BOLD), ce signal a été très largement utilisée en neuroscience, permettant d'étudier l'activité cérébrale de manière non-invasive avec une très bonne résolution spatiale.

De fait, le récent développement de nouvelles séquences d’acquisition a permis d’atteindre de meilleures résolutions spatiales et temporelles en obtenant plusieurs coupes simultanément par multiplexage (Feinberg et Setsompop). Elles ont été rapidement adoptées par la communauté scientifique, notamment pour le Human Connectome Project (Van Essen *et al.*; Uğurbil *et al.*) mais elles induisent cependant de nouveaux types d’artéfacts (Fair *et al.*).

### 1.7.1. Les principaux artéfacts associés à l’IRMf et les stratégies utilisées pour les corriger

Les images acquises par une séquence IRMf contiennent divers types d’artéfacts qui empêchent leur utilisation directe. Plusieurs étapes successives de prétraitement sont donc nécessaires afin de rendre le signal interprétable en tant qu’activité cérébrale, et ce malgré la présence inévitable de bruits résiduels.

#### *Mouvement et recalage*

D’abord, le mouvement de l’individu placé dans l’aimant introduit différents artéfacts physiologiques (Zaitsev *et al.*, b). Ainsi, si l’objet imagé n’a pas une position stable, le signal mesuré à plusieurs intervalles dans un voxel ne correspond donc plus à la même région anatomique, ce qui a pour effet qu’il n’est plus possible de comparer son activité au cours du temps. Pour corriger cette contrainte, il faut procéder à un recalage de chaque image à une image dite “référence”, une étape indispensable implémentée dans tous les logiciels d’analyse de données de neuro-imagerie. Ce recalage est basé sur la similarité entre les données des deux volumes, et utilise donc les informations topologiques du volume imagé, soit l’anatomie du cerveau dans le cas présent. La grande majorité de ces méthodes recale un volume entier sur un autre volume de référence. Ceci est problématique puisqu’il est possible que l’individu modifie sa position au cours de l’acquisition séquentielle et progressive des coupes qui compose ce volume, et présente donc des erreurs de manière variable à travers les coupes. Le recalage étant principalement guidé par les sections qui contiennent le plus d’information anatomique (i.e. les coupes centrales dans le cas usuel d’une acquisition axiale), le positionnement des autres coupes affichera de plus importantes erreurs. Il y a donc intérêt à augmenter la granularité de ce recalage (Ferrante et Paragios). Cela reste toutefois un défi en raison du peu d’information contenue dans les coupes les plus dorsales ou ventrales, ainsi que la résolution limitée de ce type d’acquisition qui affaiblit la précision des repères anatomiques. Cependant, l’utilisation croissante de séquences d’acquisition simultanée multi-coupe (Feinberg et Setsompop; Uğurbil *et al.*) permet de pallier ces deux limitations, car elles couvrent continuellement des régions riches en information anatomique tout en atteignant de meilleures résolutions spatiale et temporelle. Plusieurs méthodes implémentant un recalage par coupe ont été développées



(Kim *et al.*; Yeo *et al.*, a,b; Park *et al.*; Marami *et al.*; Andersson *et al.*, a), notamment pour l'imagerie foetale pour laquelle le mouvement ne peut être contrôlé et est de large amplitude (Gholipour *et al.*; Ferrazzi *et al.*; Seshamani *et al.*), mais elles ne sont toujours pas distribuées ni utilisées à large échelle dans la communauté scientifique. Ainsi, jusqu'à aujourd'hui, il n'existe pas de solution facilement applicable au problème de recalage coupe-à-coupe de données d'IRM fonctionnelle.

### *Mouvement et modulation du champ statique*

L'effet du mouvement ne se limite pas aux changements de position dans le champ de vue, car il interagit de manière complexe avec le champ magnétique statique (B0), les gradients et le *readout*, tel que détaillé ci-dessous. En l'absence de mouvement, la présence même de l'objet imagé dans l'aimant influence le champ B0 qui présente des inhomogénéités dues aux interfaces entre l'air et les tissus. Celles-ci sont plus importantes et complexes à proximité des sinus frontaux, ainsi qu'autour des conduits auditifs. Cette variance induite dans le champ B0 cause des distorsions dans la direction des coupes acquises qui est encodée par la phase, ainsi que des pertes de signal dues à son repliement. Ceci est dû au fait que l'encodage spatial et la reconstruction des images supposent un champ statique constant et donc une fréquence de résonance unique des molécules d'eau. Dépendamment des régions cérébrales d'intérêt, il convient donc de choisir avec précaution l'orientation des coupes pour garantir une qualité de signal dans ces régions. Heureusement, des méthodes permettent de corriger *a posteriori* la majorité de ces distorsions, à partir de mesures statiques du champ B0, améliorant alors la correspondance avec des images anatomiques exempte de distorsion (Jezzard et Balaban; Hutton *et al.*; Andersson *et al.*, b) mais ne peuvent récupérer complètement les pertes de signal. Les déplacements de ces interfaces, y compris celles situées en dehors du champ de vue comme les poumons, causent donc des changements non-linéaires de ces distorsions et pertes de signal à travers le temps. Ces artéfacts sont donc influencés par le mouvement et l'anatomie de l'individu imagé. La respiration, de par sa régularité, peut alors introduire des co-variations des signaux d'IRMf, et ce dépendamment de son rythme et son amplitude dans le temps chez un même participant.

### *Mouvement et historique de spin*

L'historique de *spin* constitue un autre artéfact relié au mouvement affectant principalement l'intensité du signal (Friston *et al.*; Muresan *et al.*). La magnétisation des tissus atteint un état d'équilibre en raison de l'acquisition répétée de volumes. C'est d'ailleurs pour cela que les premiers volumes acquis dans une série sont souvent retirés des analyses, cette équilibration se reflétant par une évolution temporelle de leurs contrastes. Lors d'un mouvement, un nouvel

équilibre n'est atteint qu'après l'acquisition de plusieurs volumes exempts de mouvement, pendant lesquels les contrastes sont de nouveau variables. L'amplitude de ces modulations d'intensité est importante relativement à l'effet BOLD mesuré, et des stratégies sont donc nécessaires pour limiter leur impact sur les analyses. Une approche courante consiste ainsi à régresser les signaux acquis par les paramètres de mouvement estimés lors du recalage des données d'IRMf, bruts, dérivés ou passé au carré, captant ainsi une partie de la variance induite. Cependant, puisque ces artefacts sont non-linéairement reliés à l'amplitude du mouvement, cette approche est limitée et peut même introduire des changements des signaux indésirables et des corrélations artefactuelles, en plus de diminuer le nombre de degrés de liberté statistique. Plus récemment, il a été suggéré de supprimer les volumes affectés par le mouvement dans les calculs de connectivité fonctionnelles (Power *et al.*, a,b), ou de les pondérer à la baisse dans les analyses GLM (Diedrichsen et Shadmehr). Cependant, ces techniques impliquent de diminuer la puissance statistique et peuvent poser problème dans le cas de mouvement corrélés au paradigme expérimental, tel qu'en apprentissage moteur.

#### *Correcteur de champ magnétique (Shimming) et dérives temporelles du signal*

D'autres variations de l'intensité du signal sont dues à l'instabilité des scanners, notamment due à l'élévation de la température dans les bobines des gradients et dans le module de *shimming* passif (Foerster *et al.*; El-Sharkawy *et al.*). Ces artefacts peuvent être observés par des dérives temporelles de l'intensité du signal au cours du scan, et un déplacement apparent de l'objet imagé dû à la variation progressive du champ B0 induit par la modification du *shimming* passif. Pour cette raison, les variations dans les très basses fréquences sont souvent retirées du signal au moyen d'un filtrage ou via une modélisation par une base de polynômes dans le GLM analysant les données.

#### *Prétraitement et variations fines de l'activité*

En somme, certains des artefacts décrits dans cette section sont adressés dans les étapes des logiciels et pipelines de prétraitement les plus utilisés. Cependant, ces pipelines ont été conçus dans l'optique d'analyses d'activation. Les erreurs de recalage et autres bruits résiduels sont souvent contrecarrés par un niveau de lissage spatial élevé qui augmente le rapport du signal à bruit au détriment des fréquences spatiales fines. Ces fines variations spatiales du signal reflètent des niveaux d'activités différenciés de circuits locaux qui encodent les conditions similaires que les analyses multivariées cherchent à détecter, et donc un tel filtrage passe-bas leur nuit. Cette double contrainte de précision et robustesse au bruit suggère que l'acquisition et le prétraitement des données d'IRM fonctionnelle doivent être repensés pour ce type d'analyse, afin d'obtenir des signaux non bruités en minimisant le niveau de lissage. Des

données optimisées pour ce type d'analyse pourraient augmenter la puissance des analyses de patrons multivariés, notamment dans la comparaison de changements graduels des structures représentationnelles lors de l'apprentissage moteur.

## 1.8. OBJECTIFS ET HYPOTHÈSES

Cette thèse de doctorat a donc pour but principal d'investiguer, par le biais de statistiques multivariées, les représentations cérébrales associées aux traces mnésiques de séquences motrices ainsi que leurs évolutions induites par la consolidation après une nuit de sommeil. D'autre part, ce travail de thèse a pour objectif de développer une nouvelle méthode de correction du mouvement, laquelle constitue un prérequis méthodologique nécessaire afin d'améliorer la performance de ce type d'analyse en contrevenant à certains des problèmes inhérents aux méthodes conventionnellement utilisées pour le prétraitement de l'IRMf.

Ainsi, le premier objectif de cette thèse est d'améliorer la qualité du signal de l'IRM fonctionnelle dans l'optique d'analyses multivariées. Pour ce faire, nous visons à corriger plusieurs limitations des méthodes de prétraitement actuelles décrites précédemment, à savoir remplacer un recalage basé sur les volumes complets par une estimation du mouvement par coupe ou groupe de coupes acquis simultanément (Ferrante et Paragios). En présupposant que le mouvement de la tête est continu, nous privilégierons une approche qui régularise cette estimation au cours du temps, en effectuant une optimisation locale de la position d'une coupe initialisée par l'estimation de celle acquise précédemment. Puisque des artéfacts induits par le mouvement et la respiration (Zaitsev *et al.*, b) affectent également chaque coupe de manière spécifique, nous proposons de corriger le signal dans l'espace d'acquisition, c'est-à-dire également par coupe. La correction sera effectuée directement dans cet espace, permettant d'éviter que les artéfacts de différentes coupes soient combinés par l'interpolation induite par le recalage des images, qui seraient sans quoi plus difficiles à modéliser et éliminer. Finalement, afin de préserver les patrons d'activation à une échelle fine, nous chercherons à limiter le niveau de lissage des données tout en permettant l'analyse de groupe de ces signaux dans un espace commun.

De nombreuses études ayant mis en lumière la prépondérance des artéfacts dans la variance du signal et leur impact majeur sur la qualité des analyses, nous émettons l'hypothèse que les stratégies de correction proposées permettront une amélioration significative de plusieurs marqueurs de qualité du signal. Nous proposons d'évaluer d'abord notre approche par le traitement de jeux de données issues de simulations afin d'en mesurer l'erreur d'estimation par rapport aux méthodes conventionnelles basées sur la totalité des volumes. En comparaison à ces dernières, nous supposons également que la modélisation plus fine proposée diminuera de manière conséquente la part de variance expliquée par le mouvement lors du traitement

de données réelles. Il est aussi attendu que cette approche bénéficiera principalement aux méthodes multivariées basées sur les patrons fins d'activité.

En second lieu, et de façon encore plus importante, cette thèse a pour but de détecter les représentations neuronales de mémoires motrices séquentielles dans les phases précoces de l'apprentissage. Plus particulièrement, cette dernière vise à identifier les régions cérébrales qui exhibent des différences de patrons d'activité stables correspondant à l'exécution de différentes séquences. Cette approche a déjà été employée par d'autres groupes de chercheurs afin d'investiguer les différences représentationnelles entre des séquences apprises sur plusieurs jours et celles nouvellement acquises (Wiestler et Diedrichsen) ou lors de la phase de préparation précédant l'exécution motrice (Nambu *et al.*). Notre intérêt se porte ici sur un stade différent de l'apprentissage, soit celui de la consolidation.

Pour ce faire, nous analyserons les patrons d'activité évoqués par deux séquences motrices suivant leur pratique lors d'une session de durée régulière et leur consolidation, en comparaison à ceux évoqués par deux séquences nouvelles. De plus, les études précédentes s'étant concentrées sur les régions corticales dorsales (Wiestler et Diedrichsen; Kornysheva et Diedrichsen), nous étendrons notre analyse à l'ensemble du cerveau, permettant ainsi de couvrir les régions sous-corticales qui sont critiques dans les modèles de la consolidation d'habiletés motrices séquentielles. En effet, bien que des changements du niveau d'activité dans les régions striatales et hippocampiques soient typiquement observées, leur participation dans le traitement de l'information motrice séquentielle n'a jamais été démontrée chez l'humain. Afin d'atteindre cet objectif, nous privilégierons des approches de similarité représentationnelle, pour s'affranchir des limites précédemment évoquées des méthodes basées sur la classification (Walther *et al.*). Nous émettons l'hypothèse que la plasticité neuronale dans certaines régions sera reflétée par un renforcement et une stabilisation de l'activité de réseaux neuronaux tel que mesurés par des différences entre les patrons du signal BOLD évoqués par la pratique de différentes séquences exécutées à deux niveaux du processus d'apprentissage (rapide et après consolidation). Ces analyses permettront ainsi de vérifier l'hypothèse d'une réorganisation de ces représentations entre l'hippocampe, les régions corticales motrices, le striatum et le cervelet lors de l'apprentissage et la consolidation d'une trace mnésique motrice, et d'avancer la connaissance des mécanismes cérébraux sous-tendant la mémoire procédurale.

## Chapitre 2

---

### MÉTHODOLOGIE ET RÉSULTATS



# ARTICLE 1

---

## INTEGRATED fMRI PREPROCESSING FRAMEWORK USING EXTENDED KALMAN FILTER FOR ESTIMATION OF SLICE-WISE MOTION.

Basile Pinsard (1,3,6), Arnaud Boutin (1,5), Julien Doyon (1,2,5), Habib Benali (3,4)

- (1) Functional Neuroimaging Unit, Centre de Recherche de l'Institut Universitaire de Gériatrie de Montréal, Montreal, Quebec, Canada
- (2) Department of Psychology, University of Montreal, Montreal, Quebec, Canada
- (3) Sorbonne Universités, UPMC Univ Paris 06, CNRS, INSERM, Laboratoire d'Imagerie Biomédicale (LIB), 75013, Paris, France
- (4) PERFORM Centre, Concordia University, Montreal, Quebec, Canada
- (5) McConnell Brain Imaging Centre, Montreal Neurological Institute, McGill University, 3801, University Street, Montreal, Canada
- (6) Department of Medicine, University of Montreal, Montreal, Quebec, Canada

Publié dans *Frontiers in Neuroscience*

## ABSTRACT :

Functional MRI acquisition is sensitive to subjects' motion that cannot be fully constrained. Therefore, signal corrections have to be applied a posteriori in order to mitigate the complex interactions between changing tissue localization and magnetic fields, gradients and readouts. To circumvent current preprocessing strategies limitations, we developed an integrated method that correct motion and spatial low-frequency intensity fluctuations at the level of each slice in order to better fit the acquisition processes. The registration of single or multiple simultaneously acquired slices is achieved online by an Iterated Extended Kalman Filter, favoring the robust estimation of continuous motion, while an intensity bias field is non-parametrically fitted. The proposed extraction of gray-matter BOLD activity from the acquisition space to an anatomical group template space, taking into account distortions, better preserves fine-scale patterns of activity. Importantly, the proposed unified framework generalizes to high-resolution multi-slice techniques. When tested on simulated and real data the latter shows a reduction of motion explained variance and signal variability when compared to the conventional preprocessing approach. These improvements provide more stable patterns of activity, facilitating investigation of cerebral information representation in healthy and/or clinical populations where motion is known to impact fine-scale data.

## INTRODUCTION

Functional MRI (fMRI) with echo-planar-imaging (EPI) is widely used in neuroscience research to indirectly measure brain activity through the brain-oxygen-level-dependent (BOLD) signal. Yet subject motion during fMRI scanning causes important signal changes unrelated to the hemodynamic response of interest ( for reviews see [Zaitsev \*et al.\*](#) (b) [Zaitsev \*et al.\*](#) (a) ) resulting mainly from variations in partial voxelwise tissue volumes with different relaxation times. Motion induced detrimental contrast and intensity changes also originate by the spin-history effects resulting from disruption of the  $T_1$  steady state ([Muresan \*et al.\*](#)) and loss of magnetization between excitation and readout. In addition, EPI suffers from gross non-linear distortions and signal losses due to main static field ( $B_0$ ) in-homogeneity ([Jezzard \*et al.\*](#)) caused by interfaces between air and subjects' tissues or bones, which when moved in the  $B_0$  field modulate these artifacts. The latter artifacts as well as physiological noise are even more evident at high fields (eg 3 or 7 Tesla) ([Triantafyllou \*et al.\*](#); [Bollmann \*et al.\*](#)) mitigating the benefit in signal sensitivity. Related to these issues is the fact that numerous innovations in pulse acquisition sequences, and simultaneous multi-slice imaging (SMS) ([Feinberg \*et al.\*](#)) in particular, have rapidly been adopted in leading research initiatives such as the Human Connectome Project (HCP) ([Van Essen \*et al.\*](#); [Uğurbil \*et al.\*](#)). This type of functional sequence enables simultaneous imaging of multiple 2D slices which,



combined with in-plane acceleration, allows high spatial resolution and/or sampling rate. However, the increase of in-plane resolution extends the readout echo train and concerns have thus been raised about a heightened sensitivity to motion and respiration induced B0 in-homogeneity fluctuations under those conditions.

Such entangled MRI-related phenomena, magnified by novel acquisition techniques, generate important non-linear signal perturbations. Differences in motion amplitude and occurrence across groups of subjects can then result in strong spurious effects in subsequent statistical analyses (Power *et al.*, a). This is even more manifest in participants for which motion control is difficult, such as in clinical (Haller *et al.*, a), older (Mowinckel *et al.*) and pediatric (Power *et al.*, a; Satterthwaite *et al.*, b) populations, or when responses to a particular task introduces subject's motion during scanning.

Despite aforementioned limitations, improvements in measurements through innovations in MRI hardware and acquisition sequences have helped the neuroimaging field to constantly move its interest to finer characteristic of brain activity using complex experimental designs and elaborated analysis techniques. Notably, multivariate pattern analysis (MVPA) has received major attention in recent years (Pereira *et al.*; Haxby), allowing novel hypotheses to be tested. Such techniques look for fine-scaled spatio-temporal activity patterns, but conventional preprocessing pipelines perform successive interpolations, resulting in low-pass spatial filtering. While further spatial smoothing is voluntarily applied to increase the robustness of classically investigated broad activity signal, it also averages out high frequency information across neighboring but distinct neuronal populations and structures such as the opposite cortical sulci banks.

In order to address such spatial alignment issues, two main preprocessing approaches have been proposed. First, motion correction can be performed prospectively by adjusting slices position during scanning in order to stabilize the anatomical coverage using either MRI data of preceding volume, interleaved navigators (White *et al.*) or external motion tracking devices. Second, due to technical difficulties (ie. the need to use physical trackers and adapt pulse sequence) in implementing prospective methods, most researchers have been using a retrospective approach, which consists in estimating motion from fMRI volumes that are then realigned. However, the available implementations of both techniques perform 3D volume registrations, thus dismissing the fact that sequential acquisition of EPI slices does not guarantee that motion occurs solely between volumes. As intra-volume motion can be frequent, the single registration estimate of each 3D volume averages the different spatial positions of slices, depending on their information content, hence causing local misregistrations. In addition, both scanner noise and fMRI resolution also limit the stability of these successive estimates, resulting in biologically unrealistic detected motion due to noisy registration.

This, in turn, leads the corrected data, parametrized by these estimates, to contain long-range spurious covariance extending beyond motion-corrupted slices (Satterthwaite *et al.*, a). To account for motion induced signal changes, the preprocessing often regresses out of the BOLD signal, the estimated movement parameters, sometimes differentiated and squared (Satterthwaite *et al.*, a; Yan *et al.*). While these noisy and inaccurate volume-wise motion parameters can mitigate spurious signal changes introduced by the resulting imperfect realignment, they cannot fully account for non-linearity of magnetic field and gradient changes entangled with physiological processes and scanner noise (Power *et al.*, b).

Such limitations in volume-wise registration motivated the development of slice-to-volume (S2V) motion correction methods (Kim *et al.*; Yeo *et al.*, a,b; Ferrante et Paragios, for a review), which perform individual registration of each slice to a reference 3D volume. To circumvent the scarcer information content of a single EPI slice these methods implement a top-down registration scheme (Ferrazzi *et al.*), additional stabilization (Park *et al.*), regularized iterative global optimization (Gholipour *et al.*; Seshamani *et al.*) or an outlier detection (Marami *et al.*) approach. By better fitting the acquisition process, S2V approaches provide improved signal, notably in applications prone to large motion such as fetal imaging. Yet these softwares are not shared among members of the scientific community and are thus not widely used in fMRI research. To correct motion induced signal changes, linear data-driven methods (Perlberg *et al.*; Griffanti *et al.*) have then been applied, first to resting state and then to task-related data, trying to remove volume-wise structured noise that remains after motion correction. However transient slice-specific artifacts are already non-linearly propagated to neighboring slices through interpolation, hence complicating their removal. Thus, as S2V improves registration, EPI-based fMRI would also benefit from slice-specific signal corrections in acquisition space prior to any volumetric processing.

Therefore, there is a need for fMRI correction strategies that better take into account the MRI acquisition specificities and adapt to novel high-resolution imaging techniques such as SMS, which generate larger datasets and thus require more efficient preprocessing, analysis and data storage (Glasser *et al.*). To fulfill such a need, we propose here an SMS compatible integrated retrospective method for slice-wise motion, distortion and signal correction as well as extraction of gray matter BOLD fine-scale patterns. The main contribution of this development is a preprocessing framework build around the specificities of widely used sliced acquisition, in which existing and novel processing methods are combined in a sensible way, and could integrate other slice-specific processing in further work. A thorough evaluation of the method is performed on both simulated and real data.

## METHOD

### Motion estimation

Starting from an initial registration of the first EPI full volume to T1 reference, the motion estimation algorithm then iterates through groups of slices or single slices of SMS or conventional acquisition scheme respectively. To model continuously the subjects' head changing position, we chose an Iterated Extended Kalman Filter (IEKF); a derivation of standard Kalman Filter that takes into account the non-linearity of MR signal changes described above through local derivation and iterative optimization. The IEKF, previously used in navigator-based prospective motion correction for MRI anatomical scan (*White et al.*), allows to robustly track hidden states of 3D translation and rotation, a six parameters vector  $x_t$ ,  $t \in [0..T]$  from observation. For each group of slices acquired at time  $t$  the algorithm makes a prediction  $x_t$  of the state and  $P$  of the covariance of this prediction error :

$$x_{t|t-1}^0 = Ax_{t-1|t-1} \quad (2.0.1)$$

$$P_{t|t-1}^0 = P_{t-1|t-1} + Q \quad (2.0.2)$$

$A = I_6$  the transition matrix is defined as identity, as it is the best estimate for the head position when the next slice is acquired.  $P$  can be initialized as a diagonal matrix and  $Q$  is added to the covariance of the previous slice to predict the error accounting for the possible change in position during the time  $\delta t$  separating the acquisition of the two slices.

This prediction is recursively updated using the acquired data  $y$  by iterating for  $i = 1..N$  until convergence or maximum number of iterations is attained :

$$K_t^i = P_{t|t-1} H^{iT} [H^i P_{t|t-1} H^{iT} + R]^{-1} \quad (2.0.3)$$

$$x_{t|t}^{i+1} = x_{t|t-1}^i - K_t^i [y - h(x_{t|t}^i)] \quad (2.0.4)$$

with  $K$  the Kalman gain matrix,  $H$  being the Jacobian based on finite difference of the measurement function  $h$  that samples the reference, and  $R$  the observation covariance, approximated by a diagonal covariance matrix with observation variance allowing weighting of the voxels' influence on registration depending on their reliability.

After this iterative optimisation, state covariance is then updated :

$$P_{t|t} = [I - K_t^N H^N] P_{t|t-1} \quad (2.0.5)$$

This iterative updating, similar to a gradient-descent or gauss-newton algorithm, allow non-linear optimization which initialized to the most recently estimated position, is likely to converge to a global optimal solution. The updating is performed with partial observation, thus the cost function and its Jacobian are only estimated for the part of the brain imaged in the group of slices, by interpolating the brain mask from the anatomical reference space.

### Intensity bias correction

Apart from the misalignment, the motion induces multiple contrast and intensity modulations of the signal (Zaitsev *et al.*, a), notably due to non-linear changes of the static field in-homogeneity and the loss of slice excitation or magnetization steady-state. Independent of the changes in subjects' position, the static field and gradients can also show some non-linearity and instability (Bollmann *et al.*) respectively due to gradient coil and passive shimming heatings, that causes contrast and intensity changes (Foerster *et al.*; El-Sharkawy *et al.*). As these intensity changes are specific to individual slices, it is thought that the best procedure is to correct raw acquired slices before any interpolation is performed with the rationale of avoiding to mix slice signals and artifacts through interpolations which might then prove difficult to separate.

As with other bias correction methods (Seshamani *et al.*), we choose to model intensity changes using the assumption of spatially smooth multiplicative effect on the measured signal. This approach thus do not specifically model any of the acquisition phenomena describe above, but rather aims at removing spatial low-frequency changes in the signal that are unrelated to the BOLD effect of interest, similar to correction based on signal decomposition techniques (Perlberg *et al.*; Griffanti *et al.*).

In that goal, the update step of the IEKF is modified to incorporate a bias correction term :

$$x_{t|t}^{i+1} = x_{t|t-1}^i - K_t^i \left[ \frac{y}{b} - h(x_{t|t}^i) \right] \quad (2.0.6)$$

where  $b$  is the bias field estimated, at each iteration of IEKF, for each 2D slice separately, using the following non-parametric measure :

$$b(x_i) = \frac{\sum_{j \in \Omega} \phi_{\sigma_b}(d_{ij}) w(j) y(j)}{\sum_{j \in \Omega} \phi_{\sigma_b}(d_{ij}) w(j) h(x_{t|t}^i, j)} \quad (2.0.7)$$

where  $d_{ij}$  is the euclidean distance between voxels  $i$  and  $j$ ,  $\Omega$  constitutes the set of voxels in the slices containing voxel  $i$ , and  $\phi$  is a Gaussian kernel of standard deviation  $\sigma_b$  that control the spatial frequency to be removed and  $w(j)$  is a weight parameter. This equation computes a weighted estimate of the spatial low-frequency intensity differences between the slab being processed and the reference. White matter partial volume map is used as weight

$w$ , as it is expected that intensity changes are limitedly related to neural activity, and is widely used for confound regression. Gray matter bias values are thus extrapolated from white-matter through Gaussian kernel allowing intensity correction without removal of signal changes of interest. Removing the low spatial frequencies of the differences between the slice being processed and the reference is expected to improve the similarity measure used in the IEKF registration.

## Implementation

The method was developed in python using the nipy package, and integrated in the nipy pipeline environment, both under open-source licence, and will thus be made available to the community. A pseudo-code is provided in appendix A.1 to give an algorithmic view of the method.

### *Transformation and distortion correction*

As mentioned above, motion estimation and bias correction steps require anatomical priors, namely the brain mask and the white matter partial volume map. As EPI shows localized gross distortion due to static magnetic field (B0) in-homogeneity, a linear mapping of undistorted anatomical priors cannot match the data being preprocessed. Distortions were thus applied to anatomical information when mapping these priors to EPI space, by applying a shift in the phase encoding direction as estimated from a mapping of the B0 field. The latter could be estimated either from a dual-echo sequence (Jezzard et Balaban; Hutton *et al.*) acquired separately or an fMRI acquisition with reversed phase encoding paired to the one being processed (Andersson *et al.*, b).

### *Interpolation and data storage*

Once slabs composing each volume are successively registered and their signal is corrected in slice space, one still needs to extract timecourses of the BOLD signal at stable anatomical location of interest for studying brain activity. With individual slice registration, motion estimation of a single volume results in slices with varying position relative to anatomical space, in which voxels are shifted in phase encoding direction as estimated from the fieldmap. Hence, the functional voxels are located on an irregular grid in the anatomical space which poses a problem of scattered data interpolation. We solved this problem by implementing a Nadaraya–Watson Gaussian kernel regression (Nadaraya; Watson; Bierens), which for each anatomically defined gray-matter location  $v_k$  computed the average of neighboring scattered EPI voxels  $x_i$  intensity corrected by bias  $b(x_i)$  and weighted by the distance  $d(v_k, x_i)$  transformed by Gaussian kernel  $\phi$ .

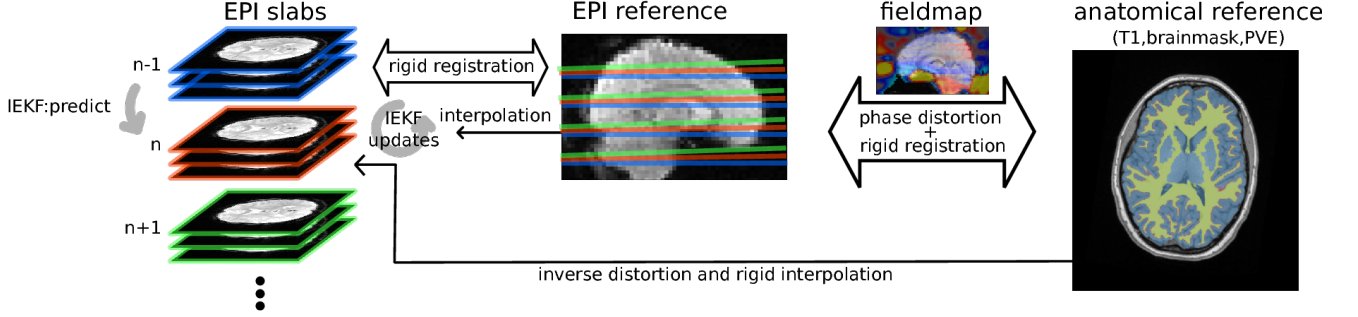


FIGURE 2.1. Diagram of the algorithm : EPI groups of slices are sequentially rigidly registered by IEKF to the EPI reference initialized by previously estimated position, while concurrently removing an intensity bias using prior information (mask, partial volume effect map) from anatomical segmented anatomical scan while taking into account distortions estimated from B0 fieldmap

$$I(v_k, t) = \frac{\sum_i \phi_{\sigma_{rbf}}(d(v_k, x_i)) y(x_i, t) / b(x_i, t)}{\sum_i \phi_{\sigma_{rbf}}(d(v_k, x_i))} \quad (2.0.8)$$

In a previous implementation of volumetric to surface data interpolation (Operto *et al.*) a kernel with anatomical constraints was used to avoid inclusion of white matter, cerebrospinal fluid or opposite sulci banks in interpolation of neocortical signal. To the same end, we allowed the use of an anisotropic Gaussian kernel with restricted extent in the direction normal to the cortical surface, complying with anatomical topology. Therefore, the subcortical grayordinates were resampled using a Gaussian kernel with 1.5mm standard deviation, while the cortical grayordinates were resampled using an anisotropic Gaussian kernel with 1.5mm and .5mm standard deviation respectively for the directions tangent and perpendicular to the cortex.

As with the Human Connectome Project grayordinates (Glasser *et al.*), our pipeline warps anatomical templates to individual subject space, including surface registered by spherical alignment (Dale *et al.*; Fischl *et al.*, b,c), and volumetric ROIS coordinates through non-linear diffeomorphic warping (Avants *et al.*). Therefore, the single interpolation described above directly provides signal anatomically aligned between individuals, allowing group-level analysis and visualization without further interpolation.

As the algorithm applies correction online, loading raw DICOM files, it would allow real-time analysis of the data, if computational performance and processing delay meet the application requirements. Online storage of interpolated signal also reduces memory usage, enabling processing of long and high temporal or spatial resolution acquisitions resulting from accelerated or multiband imaging. The chosen storage format uses HDF5 standard, providing fast and flexibly accessible storage of large dataset on disk. Altogether, this overcome the

limitation of current methods which, depending on implementation, requires loading of the whole acquisition data in memory.

## Evaluation

### *Datasets*

The choice of the datasets was motivated by the fact that we needed to test the method on a diversity of protocols including different experimental paradigms and type of sequences. Thus we used :

The Healthy Brain Network Serial Scanning Initiative (HBN-SSI) dataset (O'Connor *et al.*), in which subjects were scanned in a series of 14 sessions aiming at test-retest reliability assessments. This dataset, acquired on a Siemens 1.5T Avanto scanner with 32-channel coil, includes resting-state and tasks related acquisitions with a multiband sequence (TR=1450ms, TE=40ms, FA=55, MB\_factor=3 × 18=54 slices interleaved ascending, res=2.46 × 2.46 × 2.5mm), a dual-echo fieldmap, as well as an T1 MEMPRAGE (1mm iso, FA=7, TR=2730ms, TE=1.64ms, GRAPPA=2), a root-mean-square (RMS) was computed across echoes, the readers can report to the published data note (O'Connor *et al.*) for the full description of this dataset.

A local protocol, acquired on a Siemens 3T Tim Trio B17, that included a motor sequence execution task designed for MVPA, which was performed in two separated scans for each of the 25 subjects, in a single-band acquisition (using 12-channel coil, TR=2160ms, TE=30ms, FA=90, 40 slices sequential ascending, res=3.44 × 3.44 × 3.3mm, GRAPPA=2), to test the algorithm with both single-band scan sequence and pattern analysis. After the task was completed, a short acquisition with similar parameters but with reversed phase was acquired, for estimation of inhomogeneity induced distortions. In another session, a T1 MEMPRAGE (1mm iso, TR=2530ms, TE=1.64,3.6,5.36,7.22ms, FA=7, GRAPPA=2) was acquired using a 32-channel, and the echoes were combined by computing the RMS. The task required the subjects to perform four different 5-keypress sequences with their left hand fingers excluding the thumb, each of the four sequence being repeated 5 times in 8 practice blocks, each scan including 32 pseudo-random ordered blocks. Each subject performed the task twice in two separate scans. This study protocol was approved by the Research Ethics Board of the “Regroupement en Neuro-Imagerie du Québec” (RNQ). All subjects provided written informed consent and received financial compensation for their participation.

## Simulations

To assess the accuracy of our method, we first simulated fMRI data by taking the first volume of the fMRI sequences, and by introducing parametrized slice-wise motion and by resampling slices in this volume. The generated motion included both slow and rapid acceleration to assess the different types of motion that subjects head can show in the scanner. At each slice, the slow and fast accelerations had respectively a 10 and 5 percent chance to be changed, being randomly drawn from a logistic distribution with a mean biased toward the original position. This bias, reflecting the restriction of movements that the scanner and the coil impose to the head, avoided the head to move out of the field-of-view. With probability increasing with velocity, the fast acceleration was reset to zero and speed divided, progressively stopping the movement. The exact procedure for movement generation is provided in python code in appendix A.2. We further introduced a smooth multiplicative spatial bias generated from a polynomial basis of degree 3 with random coefficients and we finally added noise drawn from a Rician distribution (Henkelman).

The simulations were based on the local protocol dataset, the first volume of the 2 scans of each of the 25 subjects set as input, yielding 50 simulations with different motion and bias field parameters.

## Comparison to conventional pipeline

To compare with more conventional pipeline, we processed the same datasets using MCFLIRT (FSL) motion correction (Jenkinson *et al.*), Topup (Andersson *et al.*, b) or fieldmap based distortion correction (Hutton *et al.*) depending on fieldmap or inverted-phase EPI availability. Then we extracted signals of interest in gray matter using volume to surface ribbon-constrained interpolation of HCP workbench tools (Glasser *et al.*).

## Signal characteristics

To evaluate the benefits of the novel estimation of motion we compared the statistical dependence between the estimated motion and resampled timeseries to that of the conventional pipeline. We thus computed the absolute derivative of the signal  $\delta_{|y|}(t) = |y(t) - y(t - 1)|$  from which we regressed the delta-root-mean-square (DRMS) (Power *et al.*, a) of the motion :  $DRMS_x(t) = \sqrt{\sum_{p=1}^6 (x(t,p) - x(t-1,p))^2}$ , for  $t \in [1, T - 1]$ . An absolute value was taken as the motion-related intensity changes can have inverted signs across scans (Power *et al.*, a).

As BOLD signal is functionally tied to the hemodynamic response function (HRF), it should exhibit characteristic temporal smoothness, despite underlying broadband neuronal activity. However, as noise has less limited frequency range, its variance added to the signal



of interest can reduce this low frequency structure. To evaluate the motion and related signal intensity corrections, we measured smoothness of the signal as the variance of the derivative of the signal divided by the variance of the signal itself  $\frac{\sigma(\delta y)}{\sigma y}$ . Slowly fluctuating signal should exhibit low derivative variance as compared to the signal variance, so the smallest this quantity the smoothest the timeseries.

## RESULTS

### Simulation

To assert that the algorithm is able to reliably track the subjects' head motion, we processed the simulated data and measured the error in motion estimate compared to the simulated parameters for the proposed method and conventional preprocessing. An example of motion estimated with both methods as compared to simulated motion is provided in fig. 2.2.

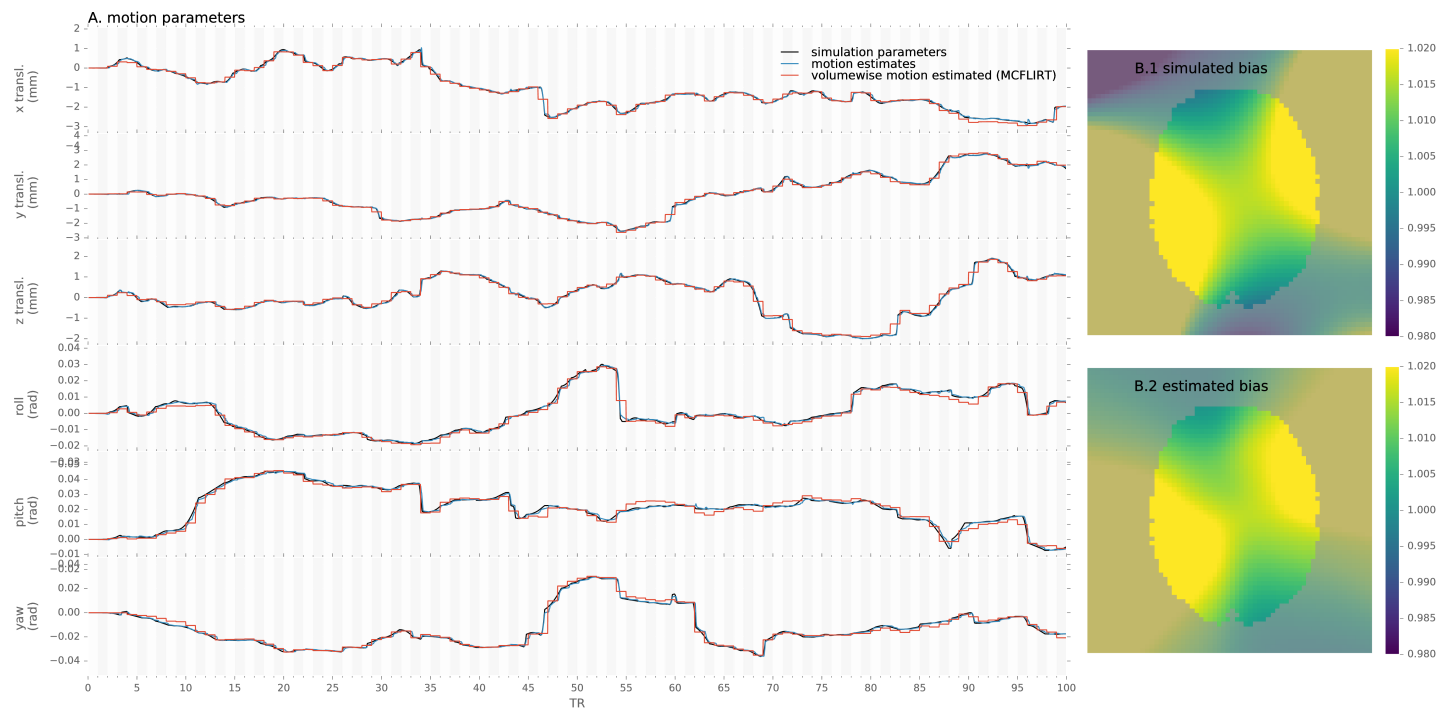


FIGURE 2.2. Example of motion parameters and bias simulated and estimated by the proposed algorithm and conventional volume-wise method

Similarly, simulated and estimated biases are shown in fig. 2.2. As the bias is estimated only from the voxels including white matter, values in other voxels are extrapolated through the Gaussian kernel and thus error increases with distance from the white-matter, notably in gray-matter or outside of the brain mask.

We evaluated the root-mean-squared error (RMSE) between the estimated and simulated motion and intensity bias in brain mask (fig. 2.3) in all single-slice sequence simulations. Rotational parameters were converted to translation, using a 100mm radius, prior to computing the RMSE to obtain a single error measure for each slice simulated. The consistent pattern of error magnitude clearly exhibits the dependence of algorithm accuracy on slicewise available information for both motion and bias. With conventional preprocessing, the accuracy of volume-based registration similarly varies when assessed at the slice level, being also driven by the richer information of central slices. Slices at the top and bottom of the brain contains lower number of voxels covering the brain than middle slices, decreasing the accuracy of the registration process, and the number of voxel containing white matter follow the same pattern increasing the bias estimation error.

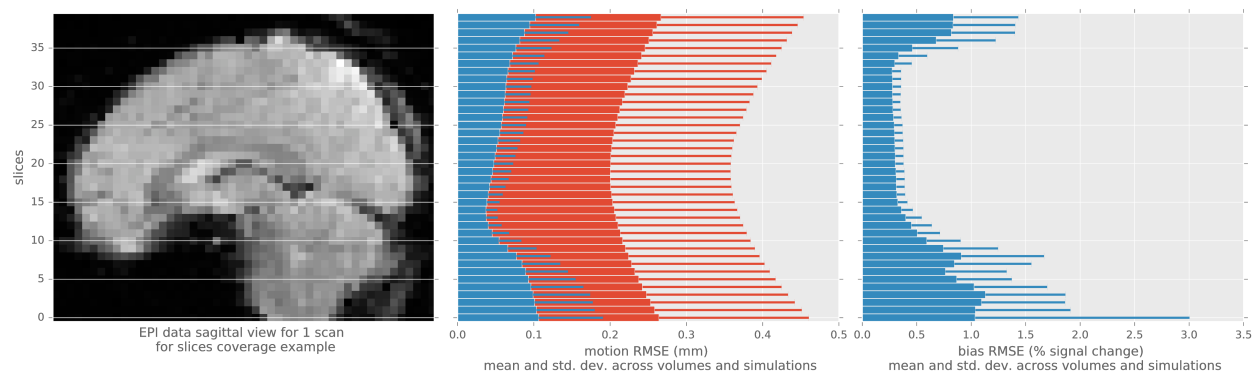


FIGURE 2.3. Root mean square error statistics of motion and bias estimates per slice across simulations, for the single-slice acquisition simulations, using the proposed algorithm (blue) and MCFLIRT (red). The top and bottom slices show higher errors in motion slicewise estimates and for conventional volume registration, as well as in bias estimation.

## Real dataset

We applied the algorithm to the real datasets, and extracted examples of the different estimated parameters to illustrate the results, including the bias map for a single slice in fig. 2.8.

To illustrate fieldmap-based distortion correction, we interpolated corrected EPI data to volumetric anatomical space in fig. 2.7 with T1 segmented white-matter boundary overlaid.

### *Quality assessment*

To assess the preprocessed signal quality, we compared the variance that can be explained by the motion parameters in a regression model between the proposed method and conventional

preprocessing. The betas were submitted to pairwise comparisons between the two methods across subjects and scans to generate a map (fig. 2.4), which shows differential reduction of motion explained variance of the signal depending on anatomy.

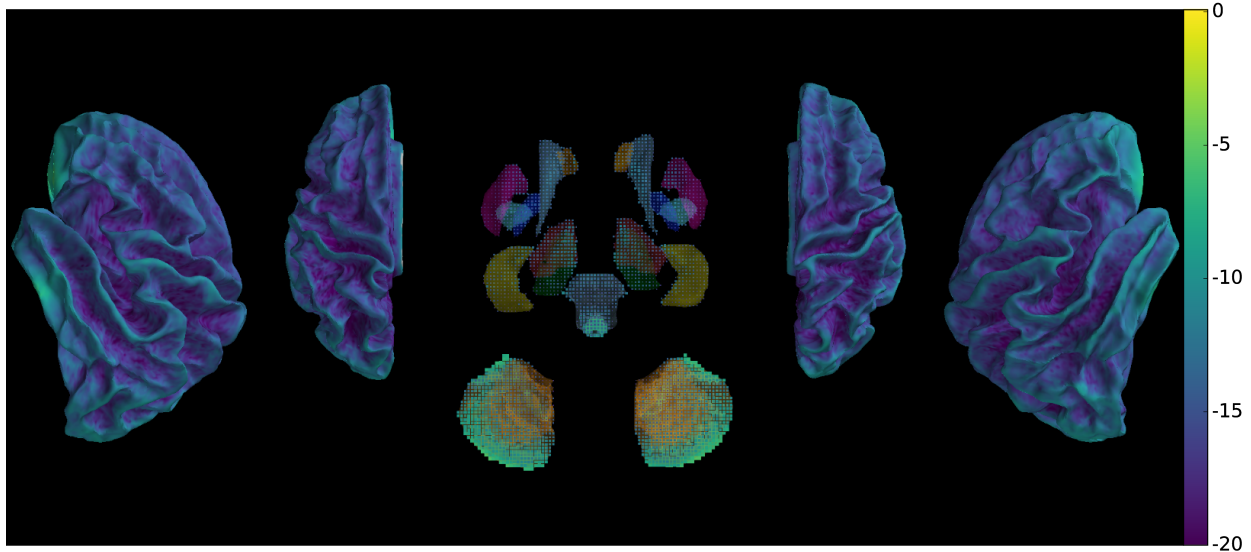


FIGURE 2.4. Comparison of betas of BOLD signal regressed with motion parameters (DRMS) using between-preprocessing paired t-test across subjects and scans, showing global decrease of motion explained variance.

The metric evaluating the variability of the signal was submitted to pairwise comparisons between the two methods across subjects and scans, which shows (fig. 2.5) widespread decrease of variability with few exceptions.

The difference in stability of the signal can result from the combination of different motion, distortion and intensity corrections.

### *Analysis results*

Our method provides a sparse BOLD signal because of extraction of gray matter signals only. We therefore designed a 3D viewer to allow an exploded view of the whole brain results in a single image by representing the cortical surfaces, optionally inflated, of both hemispheres as well as subcortical structures represented as voxel cloud enclosed in transparent boundary surfaces colored by freesurfer atlas colors. The colormap represent the values of the displayed data overlaid on curvature grayscale values (as illustrated in fig. 2.6 with t-values), the sizes of the subcortical voxels also vary with these values to allow viewing of significant clusters.

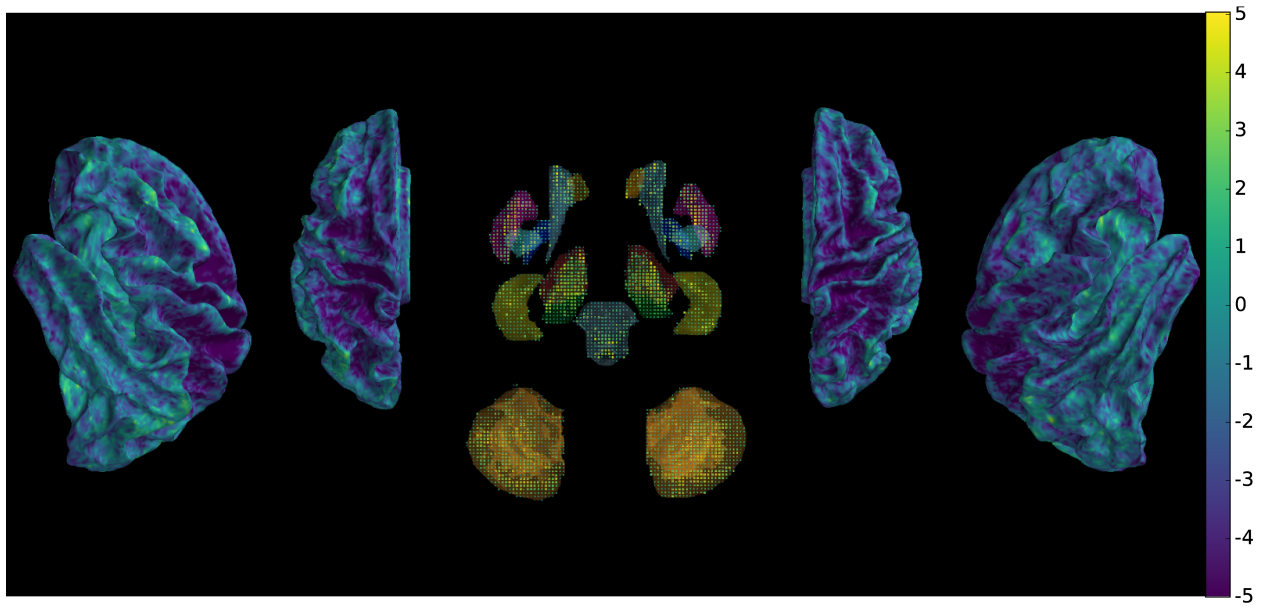


FIGURE 2.5. Comparison of signal variability between new and conventional preprocessing using a paired t-test across subjects and scans, showing overall decrease of rapid non-physiologically plausible signal changes.

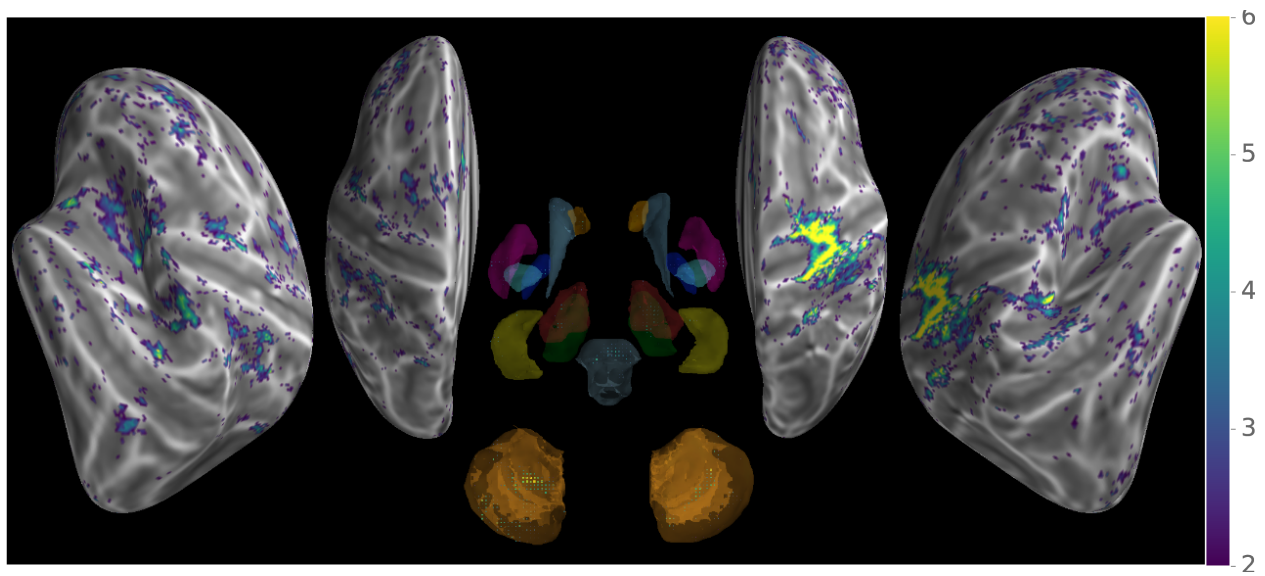


FIGURE 2.6. Wholebrain exploded view displaying a T-value map of an activation for a single block of about 5 sec. during left-hand finger motor sequence production, showing activity in contralateral primary sensorimotor cortex and the anterior lobe of ipsilateral cerebellum

## DISCUSSION

Correcting motion in low-resolution noisy MRI data, such as EPI fMRI acquisition, has been a challenging problem since the introduction of functional imaging, even with the simpler rigid constraint inherent to brain imaging. Existing algorithms, required to be robust,

achieve this correction in a sub-optimal way by notably performing volume-wise correction of separately acquired slices thus not taking into account the imaging process. While advances in scanner hardware and acquisition sequence development achieve higher resolution, opening finer investigation of physiological processes, these simpler methods are limiting their accuracy. In the meantime, functional imaging uses acquisition techniques prone to artifacts, including distortion and signal changes, these being amplified with novel hardware and the use of higher resolution.

Even small estimated motions have been found to cause spurious intensity changes in preprocessed signals (Power *et al.*, a), although their interpolation is parametrized by the same motion estimates.

To address these limitations we extended early work on slice-to-volume motion correction (Kim *et al.*, Yeo *et al.* (a); Yeo *et al.*, b), with the method presented here, which concurrently corrects for EPI distortions and spurious intensity changes. To improve robustness of the registrations of sequentially acquired single slices or SMS slice-groups to a high resolution anatomical image, we modeled motion in a state-space and applied online Kalman filtering similarly to Marami *et al.*. The distortion estimated from a fieldmap was used during the registration of slices to improve correspondence of EPI data to the non-distorted anatomical reference. EPI signal is corrupted by spatial low-frequency intensity changes due to magnetic fluctuations induced by scanner instabilities (Foerster *et al.*; El-Sharkawy *et al.*) as well as motion, not only of the head but also from out-of-field object including respiratory thoracic movement. To correct for these spurious signal changes and robustify registration, an intensity bias was fitted non-parametrically to each slice data, with higher weighting of white-matter where limited BOLD signal changes of interest were expected. This bias, aiming to model slice-specific acquisition perturbations, was fitted and removed prior to any interpolation that could mix signal and artifacts from different slices. Finally, kernel regression of resulting scattered data was performed at segmented and template registered gray-matter location to reconstruct BOLD signal in a space directly enabling between-subjects statistical analysis.

Evaluation of the method, by processing single-slice simulated data, showed that generated dynamic motion and intensity bias parameters is retrieved with low error ranging below two tenth of mm (see fig. 2.3) and below 4% of the multiplicative field respectively. In comparison, volume-wise motion registration provided less accurate motion estimates (see fig. 2.2 and fig. 2.3), as this approach was not able to track motion at sub-volume resolution nor was constrained for continuity, leading to systematically larger errors for both slow or rapid movements.

As illustrated in fig. 2.7, distortions are appropriately taken into account by the fieldmap which is a prerequisite to accurate anatomical localization of activity when interpolation of

the gray-matter timecourse is used with limited smoothing. The reduction of measures of signal variability reflects the removal of sources of variance with high-frequency characteristics that are inconsistent with the hemodynamic processes. The large reduction of statistical dependency between motion parameters and signal indicates that accurate spatial registration decreases the motion related signal intensity changes and avoids introduction of large-scale spurious signal variations due to erroneous estimates.

One of the limitations of our algorithm is that its accuracy depends on the variable amount of brain coverage given by the slices which relates to available information for registration and intensity correction. The common use of axial slicing scheme provides caudal slices, covering brainstem and cerebellum, and rostral slices, covering cortex, with relatively little anatomical information, as compared to mid-brain, leading to instability of the registration and outliers. While the Kalman online filtering of motion estimates ensures that such error is limited by propagating information from previous slices, multiple successive outliers can still occur and affect the accuracy. For this reason, the algorithm was expected to perform better in acquisition sequences that provide continuous rich anatomical information, such as SMS, which slices, regularly spaced to limit spatio-temporal overlap, also ensures constant coverage of large neo-cortical areas with rich structural content. To counteract the error in case of low-informational content would be for the state space to model not only position but also its first and second order derivatives, velocity and acceleration, which are expected to vary smoothly. As the first frame is used as the reference for registration, it is required to be motion-free, and a careful quality assessment is thus required to avoid slices to be registered to a corrupted volume, and future work should focus on registering directly to high-resolution anatomical image, which should increase the motion estimate quality.

The implemented bias correction suppresses low-frequency intensity changes as measured from the white matter regions, which however have been reported to show small signal changes correlated to behavioral task design. While this phenomenon have not been widely studied nor explained, the removal of task-relevant signal from white-matter could decrease the signal of interest in neighboring gray-matter regions. Nevertheless, the use of signal from white-matter as regressed confounds in resting-state fMRI study have been widely used, and our high-pass filtering only removes the large-scale intensity changes in the signal, preserving fine-grained activity patterns. The direct interpolation from raw data to the segmented cortical and sub-cortical gray-matter is performed using a Gaussian kernel regression with limited bandwidth, and which optionally further restrict the bandwidth in the direction perpendicular to the cortical surface in order to reduce smearing across tissues and sulci. While this performs satisfactorily, future work should focus in the choice of kernel that extract fine-scale activity with reduced noise sensitivity, notably for laminar level analysis of brain activity at ultra-high-field MRI (Polimeni *et al.*; Goense *et al.*; Huber *et al.*, b) for which

surface-based preprocessing and analysis are particularly adapted. While the kernel weights prioritize local information but can interpolate signal from further data point in the case of locally sparser sampling, degenerate cases of large sampling gap induced by rapid large movement could yet result in missing data. Future work will be required to perform not only spatial but also temporal interpolation to avoid such problem while also allowing to correct for slice acquisition timing differences.

While other methods directly used four dimensional data simultaneously estimate motion and distortions in an iterative process (Andersson *et al.*, a), we chose an online filtering framework in which data are processed sequentially, as data are acquired. The former could show improved performance benefiting from a global optimization criterion, while our method achieves lower computational cost and constant memory requirement. The computational complexity is linear with number of acquired volume, which accommodates processing of longer scans with higher temporal and spatial resolution, enabling as well online processing for real-time applications.

Static fieldmap based correction of distortion enables the removal of the bulk of anatomical inaccuracy of EPI image. However, in long scanning with motion and scanner drifts, the B0 field evolves over time. Moreover, with increasing resolution in phase encoding direction, fast cyclic B0 fluctuations generated essentially by respiratory motion are observable in serial EPI acquisition. Proper correction would require either a continuous measure of the B0 in-homogeneity changes that can be extracted from evolution of MRI phase information (Yeo *et al.*, b) which is generally discarded, or retrieved with computational non-linear registration. The latter option could be applied after linear registration of each slice to further improve anatomical accuracy and thus removing spurious motion-induced signal changes.

The proposed method provides a framework in which other slice-specific artifacts correction, such as B1 unwarping or eddy currents, or analysis, such as fitting R2\* parameters from multi-echo EPI, could be conducted prior to between slice interpolation, better matching the sequential order of acquisition.

## CONCLUSION

We developed a novel method that retrospectively processes raw individual fMRI data into an analysis-ready group template space, by applying slice-level motion tracking with concurrent distortion and intensity correction. Experimental results on simulated data show that this technique successfully and robustly remove significant motion-induced confounds. Analysis of real fMRI data with the proposed integrated method, in comparison to conventional preprocessing, highlights its benefits in terms of artifacts correction, signal quality, and statistical significance. The increase in signal quality compared to mainstream volume-based

correction is thought to generalize to other scanner models or acquisition sequences and particularly adapt to novel high-resolution multi-slice techniques used in cutting-edge research projects. These improvements also provide more stable patterns of activity facilitating investigation of cerebral information representation in healthy or clinical populations for which motion, by interacting with magnetic resonance physics, deteriorates fine-scale measures of brain activity.



## SUPPLEMENTARY MATERIAL

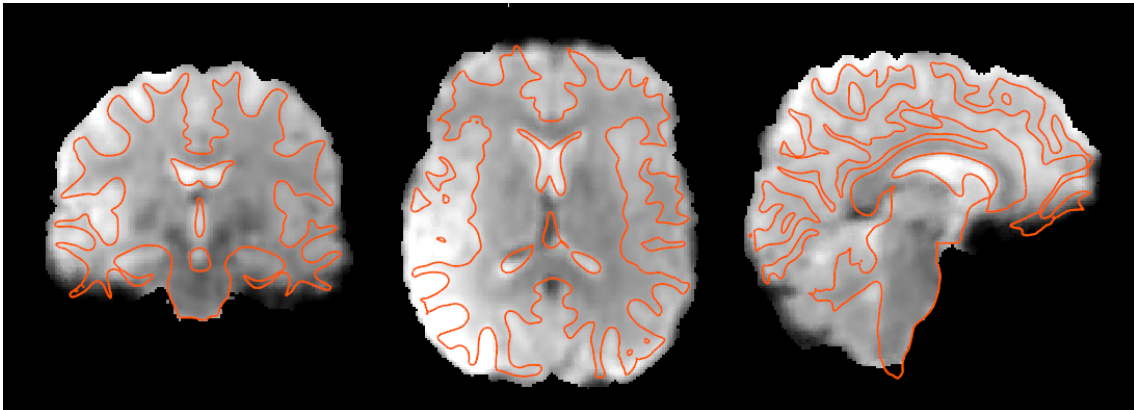


FIGURE 2.7. Interpolated volume overlaid with T1-based white-matter boundary to illustrate anatomical correspondence following distortion correction

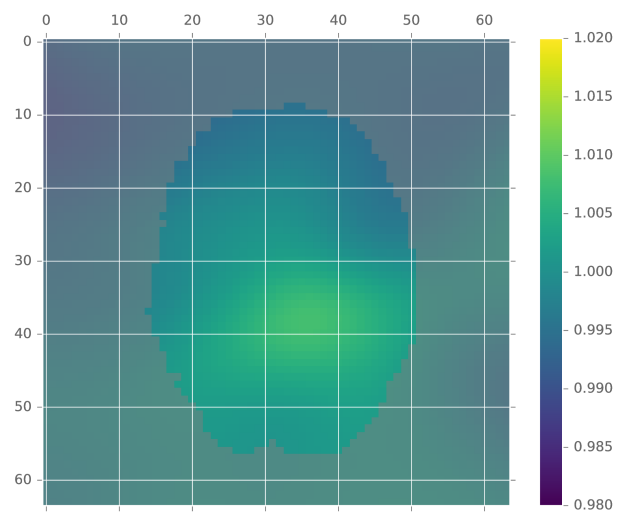


FIGURE 2.8. Example of slice bias estimated for a single slice on a real dataset, with brain mask overlaid

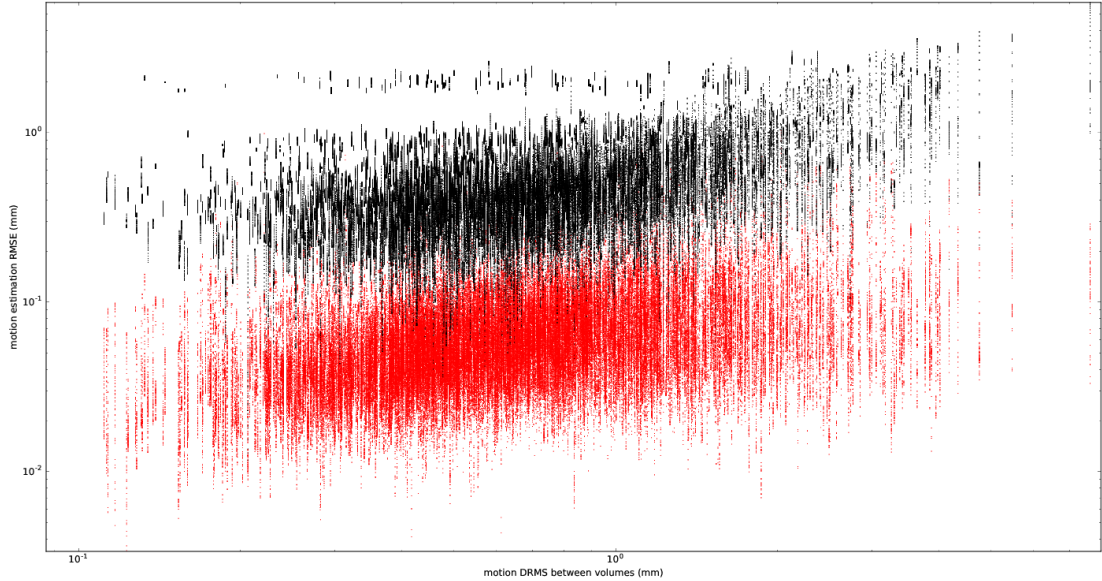


FIGURE 2.9. Log-log plot of the motion error by slice as a function of average volume displacement, for volumewise correction (black) and proposed slicewise correction (red), showing the latter benefit across movement amplitude.

## APPENDIX 1 : ALGORITHM PSEUDO-CODE

inputs :

$Y = \text{input\_data}$

$\tau = \text{registration to T1}$

$t = 0$

$Q = Id(6) \times \text{transition\_state\_covariance}$

$x_0 = [0,0,0,0,0,0]$

$P_0 = Id(6) \times \text{init\_state\_covariance}$

for each volume  $v$  in  $Y$  :

for each slice/slab data  $y$  in  $v$  :

$$t = t + 1$$

$$x_{t|t-1}^0 = Ax_{t-1|t-1}$$

$$P_{t|t-1}^0 = P_{t-1|t-1} + Q$$

until convergence or max iteration :

$$h, H = \text{resample}(\text{ref}, x_{t|t}^i)$$

$$m, e = \text{resample\_mask\_and\_pve}(\text{mask}, \text{pve}, \tau, x_{t|t}^i)$$

$$b = \text{compute\_bias}(e, y, h)$$

$$K_t^i = P_{t|t-1} H^{iT} [H^i P_{t|t-1} H^{iT} + R]^{-1}$$

$$x_{t|t}^{i+1} = x_{t|t-1}^i - K_t^i \left[ \frac{y}{b} - h(x_{t|t}^i) \right]$$

$$P_{t|t} = [I - K_t^N H^N] P_{t|t-1}$$

`scatter_data_resampling(x[(t - nslabs)..t], Y[(t - nslabs)..t(nslabs)])`

## APPENDIX 2 : SIMULATED MOVEMENT GENERATION CODE

```
import numpy as np
import dipy.align.transforms
def random_walk_motion_dipy(ntps,dt):
    # npts : number of time points
    # dt : spacing in seconds between time points
    states = np.zeros((ntps,6))
    motion = np.empty((ntps,4,4))
    t = dipy.align.transforms.RigidTransform3D()
    state, speed, acc_slow, acc_fast = np.zeros(6), np.zeros(6), np.zeros(6), np.zeros(6)
    for i in range(ntps):
        speed_norm = np.sqrt(np.square(speed).sum())
        # 5% chance of fast acceleration changing
        if np.random.rand() > .95:
            # slight bias to return to center position
            acc_fast[:] = np.random.logistic(-state*.1,1e-1,6)
            # zeros some acceleration parameters to decorrelate the fast motion
            acc_fast *= np.random.uniform(size=6) > .6
        # 10% chance of slow acceleration changing
        if np.random.rand() > .9:
            acc_slow[:] = np.random.normal(0,5e-3,6)
        # chances of resetting acceleration increase with speed
        if np.random.rand() < dt*speed_norm:
            acc_fast[:] = 0
            speed *= 5e-2
        acc = (acc_slow+acc_fast)

        speed += acc
        state += speed*dt # scale by time resolution
        states[i] = state
        # rotation is transformed from "mm translation" to radians for a ~100mm head radius
        states[i,:3] *= 1e-2
        motion[i] = t.param_to_matrix(states[i])
    return motion, states
```

# ARTICLE 2

---

## CONSOLIDATION ALTERS THE DISTRIBUTED MOTOR SKILL SEQUENCE-SPECIFIC REPRESENTATIONS.

Basile Pinsard \* (1,2), Arnaud Boutin (2,3), Ella Gabitov (2,3), Ovidiu Lungu (2), Habib Benali (1,5), Julien Doyon (2,3,4)

- (1) Sorbonne Université, CNRS, INSERM, Laboratoire d'Imagerie Biomédicale, LIB, 75006 Paris, France
- (2) Functional Neuroimaging Unit, Centre de Recherche de l'Institut Universitaire de Gériatrie de Montréal, Montreal, Canada
- (3) McConnell Brain Imaging Centre, Montreal Neurological Institute, McGill University, Montreal, Canada
- (4) Department of Neurology and Neurosurgery, Montreal Neurological Institute, McGill University, Montreal, Canada
- (5) PERFORM Centre, Concordia University, Montreal, Canada

En révision à Elife-Neuroscience

## ABSTRACT

FMRI studies investigating the acquisition of sequential motor skills in humans have revealed learning-related functional reorganizations of the cortico-striatal and cortico-cerebellar motor systems in link with the hippocampus. Yet, the functional significance of these activity level changes is not fully understood as they convey the evolution of both sequence-specific knowledge and unspecific task expertise. Moreover, these changes do not specifically assess the occurrence of learning-related plasticity. To address these issues, we investigated local circuits tuning to sequence-specific information using multivariate distances between patterns evoked by consolidated or newly acquired motor sequences production. Results reveal that representations in dorsolateral striatum, prefrontal and secondary motor cortices are greater when executing consolidated sequences than untrained ones. By contrast, sequence representations in the hippocampus and dorsomedial striatum are less engaged. Our findings show, for the first time in humans, that complementary sequence-specific motor representations evolve distinctively during critical phases of skill acquisition and consolidation.

## 2.1. INTRODUCTION

Animals and humans are able to acquire and automatize new sequences of movements, hence allowing them to expand and update their repertoire of complex goal-oriented motor actions for long-term use. To investigate the mechanisms underlying this type of procedural memory in humans, a large body of behavioral studies has used motor sequence learning (MSL) tasks designed to test the ability to perform temporally ordered and coordinated movements, learned either implicitly or explicitly and has assessed their performances in different phases of the acquisition process (Korman *et al.*, b; Abrahamse *et al.*; Diedrichsen et Kornysheva; Verwey *et al.*). While practice of an explicit MSL task leads to substantial within-session execution improvements, there is now ample evidence indicating that between-session maintenance, and even increases, in performance can be observed after a night of sleep (Landry *et al.*; Nettersheim *et al.*), while performance are unstable and tends to decay during an equal period of wake (Doyon *et al.*, c; Brawn *et al.*; Nettersheim *et al.*; Landry *et al.*). Therefore, it is thought that sleep favors reprocessing of the motor memory trace, thus promoting its consolidation for long-term skill proficiency (Fischer *et al.*; see King *et al.*; Doyon *et al.*, b, for recent in-depth reviews).

Functional magnetic resonance imaging (fMRI) studies using General-Linear-Model (GLM) contrasts of activation have also revealed that MSL is associated with the recruitment of an extended network of cerebral (Hardwick *et al.*), cerebellar and spinal regions (Vahdat *et al.*, b), whose contributions differentiate as learning progresses (Karni *et al.*, c; Dayan et Cohen; Doyon *et al.*, b). In fact, critical plastic changes (Ungerleider *et al.*; Doyon et Benali) are

known to occur within the initial training session, as well as during the offline consolidation phase, the latter being characterized by a functional “reorganization” of the nervous system structures supporting this type of procedural memory function (Rasch et Born; Born et Wilhelm; Albouy *et al.*, c; Dudai *et al.*; Bassett *et al.*; Fogel *et al.*, a; Vahdat *et al.*, a). More specifically, MSL practice is known to activate a cortical, associative striatal and cerebellar motor network which is assisted by the hippocampus during the initial “fast-learning” phase (Albouy *et al.*, c). Yet, when approaching asymptotic behavioral performance after longer practice, activity within the hippocampus and cerebellum decreases while activity within the sensorimotor striatum increases (Doyon *et al.*, e), both effects conveying the transition to the “slow-learning” phase. The same striatal regions are reactivated during sleep spindles (Fogel *et al.*, a) contributing to the progressive emergence of a reorganized network (Debas *et al.*, b; Vahdat *et al.*, a), which is further stabilized when additional MSL practice extending over multiple days is separated by consolidation periods (Lehéricy *et al.*).

A critical issue typically overlooked by previous MSL neuroimaging research using GLM-based activation contrasts, however, is that learning-related changes in brain activity do reflect the temporal evolution of recruited processes during blocks of practice, only some of which may be specifically related to plasticity induced by MSL. For instance, increases in activity could not only signal a greater implication of the circuits specialized in movement sequential learning *per se*, but could also result from the inherent faster execution of the motor task. Likewise, a decrease in activity could either indicate some form of optimization and greater efficiency of the circuits involved in executing the task (Wu *et al.*), or could show the reduced recruitment of non-specific networks supporting the acquisition process. Therefore, even with the use of control conditions to dissociate sequence-specific from non-specific processes (Orban *et al.*), the observed large-scale activation differences associated with different learning phases do not necessarily provide direct evidence of plasticity related to the processing of a motor sequence-specific representation (Berlot *et al.*). Furthermore, it is also conceivable that these plastic changes could even occur locally without significant changes in the GLM-based regional activity level. Finally, in most studies investigating the neural substrate mediating the consolidation process of explicit MSL, the neural changes associated with this mnemonic mechanism are assessed by contrasting brain activity level of novice participants between their initial training and a delayed practice session, Therefore, they measure not only plasticity for sequence-specific (e.g. optimized chunks), but also task-related expertise (e.g. habituation to experimental apparatus, optimized execution strategies, attentional processes). The latter expertise is notably observed when participants practice two motor sequences in succession and the initial performance during sequence execution is significantly better for the subsequent than for the first sequence.

To address these specificity limitations, multivariate pattern analysis (MVPA) has been proposed to evaluate how local patterns of activity are able to reliably discriminate between stimuli or evoked memories of the same type over repeated occurrences, hence allowing to test information-based hypotheses that GLM contrasts cannot inquire (Hebart et Baker). In the MSL literature, only a few studies have used such MVPA approaches to identify the regions that specialize in processing the representation of learned motor sequences (Wiestler et Diedrichsen; Nambu *et al.*; Wiestler *et al.*, a; Kornysheva et Diedrichsen; Yokoi *et al.*). These studies, however, mainly focused on extensively practiced sequences over multiple training sessions across multiple days. For instance, in a recent study covering dorsal cerebral cortices only (Wiestler et Diedrichsen), cross-validated classification accuracy was measured separately on activity patterns evoked by the practice of trained and untrained sets of sequences. The authors showed that the extended training increased sequence discriminability in a network spanning bilaterally the primary and secondary motor as well as parietal cortices. In another study (Nambu *et al.*) that aimed to analyze separately the preparation and execution of sequential movements, representations of extensively trained sequences were identified in the contralateral dorsal premotor and supplementary motor cortices during preparation, while representations related to the execution were found in the parietal cortex ipsilaterally, the premotor and motor cortices bilaterally as well as the cerebellum. In both studies, the regions carrying sequence-specific representations overlapped only partly with those identified using GLM-based measures, hence illustrating the fact that coarser differences in activation between novel and trained sequences does not necessarily provide evidence of plasticity for sequential information. However, the classification-based measures they used may have biased their parametric statistical results by violating both the normality assumption and theoretical null-distribution (Jamalabadi *et al.*; Allefeld *et al.*; Combrisson et Jerbi; Varoquaux) and may have thus been suboptimal in detecting representational changes (Walther *et al.*).

As a part of a larger research program, the present study aimed to address both the critical issues overlooked by previous research investigating the early phases of MSL consolidation with GLM-based approach described above, as well as the limitations encountered when using classifier-based MVPA methods. Specifically, we employed a recently developed MVPA approach (Nili *et al.*) that is unbiased and more sensitive to continuous representational changes (Walther *et al.*), such as those that occur in the early stage of MSL and consolidation (Albouy *et al.*, f). Our experimental manipulation allowed to isolate sequence-specific plasticity, by extracting patterns evoked through practice of both consolidated and new sequences at the same level of task expertise and by computing this novel multivariate distance metric using a searchlight approach over the whole brain in order to cover cortical and subcortical regions critical to MSL. Based on theoretical models (Albouy *et al.*, c; Doyon *et al.*, b) derived from imaging and invasive animal studies, we hypothesized that offline consolidation



following training would induce greater cortical and striatal as well as weaker hippocampal sequence-specific representations.

## 2.2. RESULTS

To investigate changes in the neural representations of motor sequences occurring during learning, young healthy participants ( $n=18$ ) practiced two 5-element sequences of finger movements (executed through button presses) separately on two consecutive days. On the third day, participants were required to execute again the same two sequences, then considered to be consolidated, together with two new 5-element untrained sequences. This practice session consisted in 64 pseudo-randomly ordered short blocks split in two runs, with 16 blocks of each sequence. All four sequences were executed using their non-dominant left hand while functional MRI data was acquired.

### 2.2.1. Behavioral performance

We analyzed the behavioral performance related to the four different sequences using a repeated-measure mixed-effects model. As expected, new sequences were performed more slowly ( $\beta = .365, SE = 0.047, p < .001$ ) and less accurately ( $\beta = -0.304, SE = 0.101, p < .001$ ) than the consolidated ones. Significant improvement across blocks was observed for new sequences as compared to consolidated sequences in term of change of speed ( $\beta = -0.018, SE = 0.002, p < .001$ ), thus showing an expected learning curve visible in fig. 2.10. Yet accuracy did not show significant improvement ( $\beta = 0.014, SE = 0.010, p = 0.152$ ) likely explained by the limited precision of this measure that ranges discretely from 0 to 5. By contrast, the consolidated sequences did not show significant changes in speed ( $\beta = -0.006, SE = 0.005, p = 0.192$ ) nor accuracy ( $\beta = -0.006, SE = 0.057, p = 0.919$ ), the asymptotic performances being already reached through practice and the consolidation process.

Importantly, there were also no significant differences between the two consolidated sequences in term of speed ( $\beta = 0.031, SE = 0.026, p = 0.234$ ) and accuracy ( $\beta = -0.030, SE = 0.111, p = 0.789$ ), nor between the two new sequences speeds ( $\beta = 0.025, SE = 0.045, p = 0.577$ ) and accuracies ( $\beta = -0.245, SE = 0.138, p = 0.076$ ).

### 2.2.2. A common distributed network for sequence representation irrespective of learning stage

From the preprocessed functional MRI data we extracted patterns of activity for each block of practice, and computed a cross-validated Mahalanobis distance (Nili *et al.*; Walther

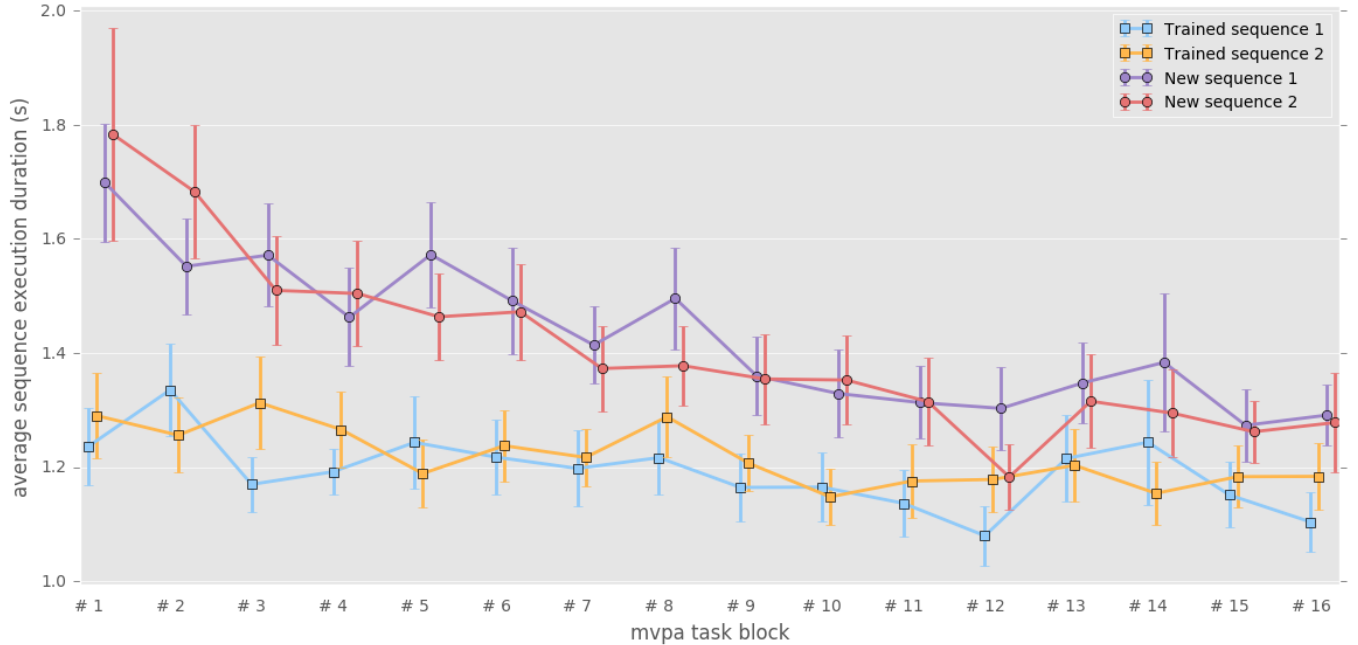


FIGURE 2.10. Correct sequence durations (average and standard error of the mean) across the MVPA task blocks.

*et al.*) using a Searchlight approach (Kriegeskorte *et al.*, a) over brain cortical surfaces and subcortical regions of interest. Such multivariate distance, when positive, demonstrate that there is a stable difference in activity patterns between the conditions compared, and thus reflect the level of discriminability between these conditions. To assess true patterns and not mere global activity differences, we computed this discriminability measure for sequences that were at the same stage of learning, thus separately for consolidated and new sequences. From the individual discriminability maps, we then measured the prevalence of discriminability at the group level, using non-parametric testing with a Threshold-Free-Cluster-Enhancement approach (TFCE) (Smith *et Nichols*) to enable locally adaptive cluster-correction.

To extract the brain regions that show discriminative activity patterns for specific sequence during both learning stages, we then submitted these separate group results for the consolidated and new sequences to a minimum-statistic conjunction. A large distributed network (fig. 2.11) displayed significant discriminability, including the primary visual, as well as the posterior parietal, primary and supplementary motor, premotor and dorsolateral prefrontal cortices.(see the statistical maps for each learning stage separately in the Supplementary material (fig. 2.13,fig. 2.14).

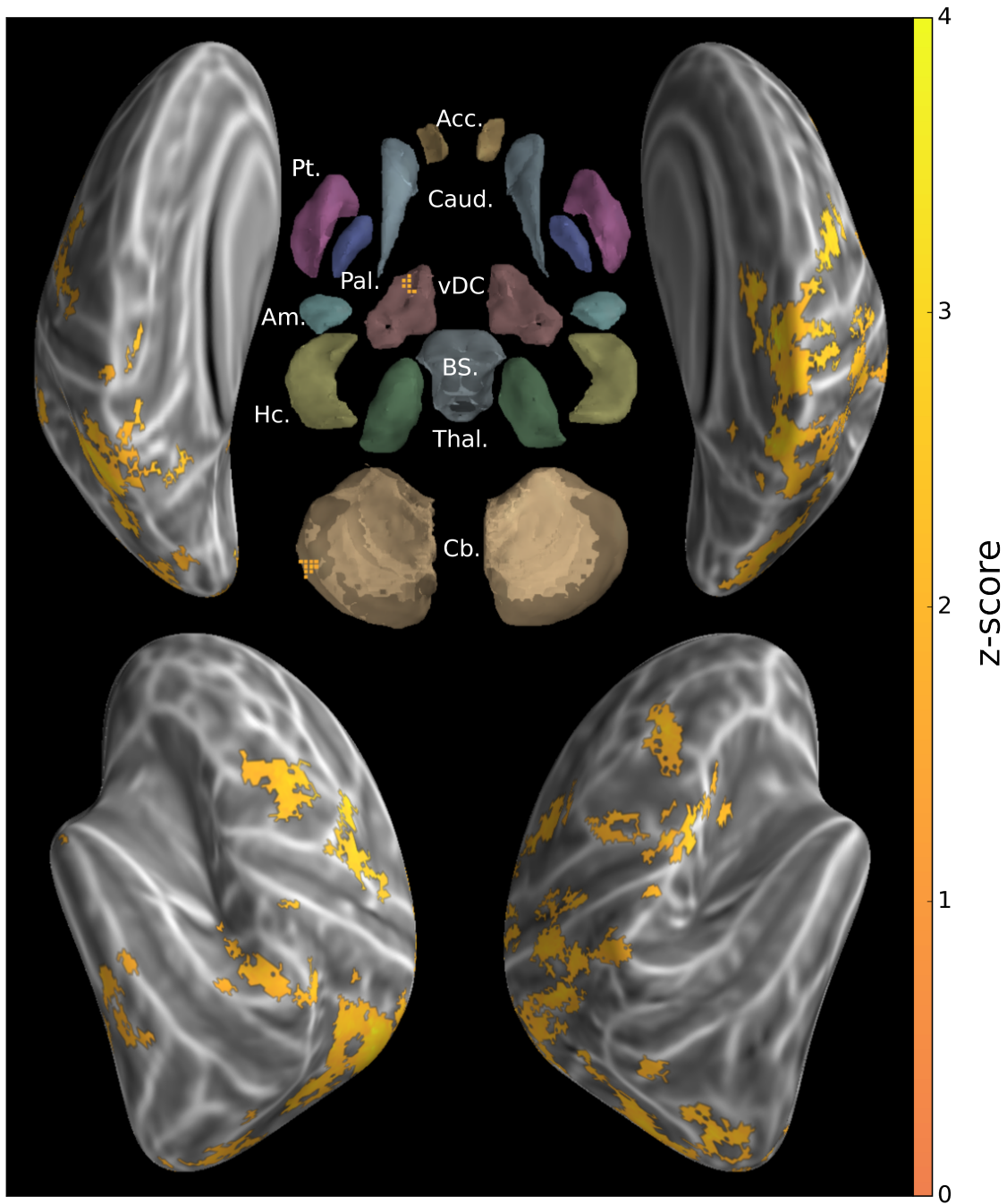


FIGURE 2.11. Group searchlight conjunction of new and consolidated sequences discriminability maps (z-score thresholded at  $p < .05$  TFCE-cluster-corrected) showing a large distributed cortical network showing sequence discriminative patterns at both learning stages; Regions of interest with Freesurfer colors : Acc. :Accumbens; Pt. :Putamen; Caud. :Caudate; Pal. :Pallidum; vDC :ventral Diencephalon; Am. :Amygdala; Hc. :Hippocampus; Thal. :Thalamus; Cb. :Cerebellum; BS :brain-stem

### **2.2.3. Reorganization of the distributed sequence representation after memory consolidation**

In order to evaluate the reorganization of sequence representation undergone by consolidation at the group level, the consolidated and new sequence discriminability maps from all participants were submitted to a non-parametric pairwise t-test with TFCE. To ascertain that a greater discriminability in one stage versus the other was supported by a significant level of discriminability within that stage, we then calculated the conjunction of the contrast maps with the consolidated and new sequences group results, respectively with the positive and negative contrast differences (fig. 2.12).

Discriminability between the consolidated sequences was significantly higher than that between the new sequences in bilateral sensorimotor putamen, thalamus and anterior insula, as well as in the ipsilateral cerebellar lobule IX, posterior cingulate and parietal cortices, and contralaterally in the lateral and dorsal premotor, supplementary motor, frontopolar and dorsolateral prefrontal cortices in addition to cerebellar Crus I. By contrast, the pattern dissimilarity was higher for the new sequences in bilateral hippocampi as well as the body of the caudate nuclei, subthalamic nuclei, and cerebellar Crus II ipsilaterally. Although striatal activity patterns differentiating newly acquired sequences were found in contralateral putamen (fig. 2.13), this discriminability was significantly larger for consolidated sequences in sensorimotor regions of the putamen bilaterally.

## **2.3. DISCUSSION**

In the present study, we aimed to identify the brain networks whose activity patterns differentiate between representations of multiple motor sequences during their execution in different phases of learning (newly learned vs consolidated). Using an MVPA approach, we considered that stable local patterns of activity could be used as proxy for the specialization of neuronal circuits supportive of the efficient retrieval and expression of sequential motor memory traces. To investigate the differential pattern strength, we computed novel unbiased multivariate distance and applied robust permutation-based statistics with adaptive cluster correction.

### **2.3.1. A distributed network for the representation of finger motor sequence**

Our results provide evidence for an extended network of brain regions that shows reliable discrimination of sequence-specific activity patterns for both the consolidated and novel sequences. At the cortical level, we found a network encompassing the supplementary motor and premotor areas as well as posterior parietal cortices bilaterally and contralateral

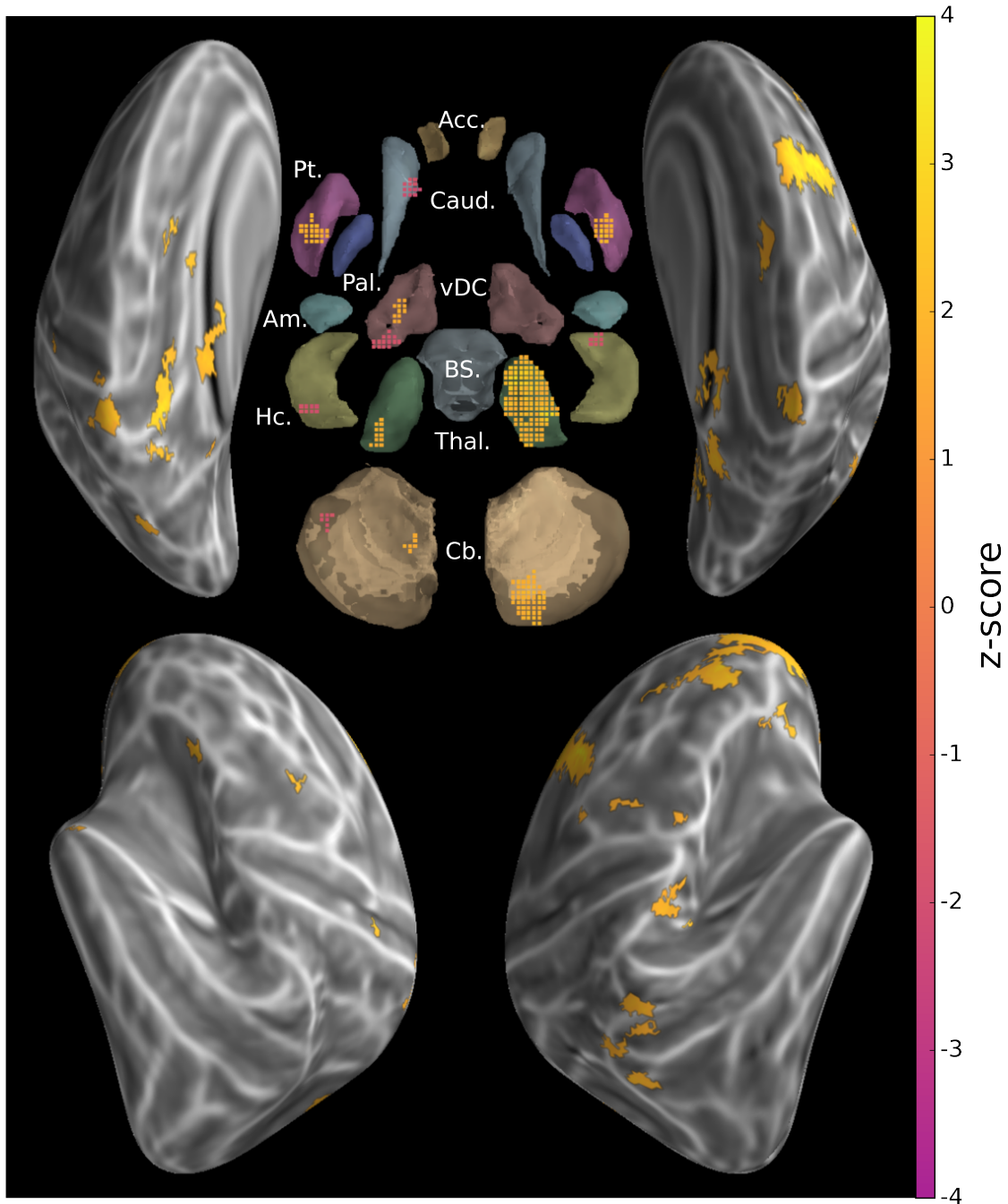


FIGURE 2.12. Conjunction of group searchlight contrast (paired t-test) between consolidated and new sequences discriminability maps and separate group discriminability maps for new and consolidated sequences (z-score thresholded at  $p < .05$  TFCE-cluster-corrected) showing a reorganization of the distributed memory trace between these two stages; Acc. : Accumbens; Pt. :Putamen; Caud. :Caudate; Pal. :Pallidum; vDC :ventral Diencephalon; Am. :Amygdala; Hc. :Hippocampus; Thal. :Thalamus; Cb. :Cerebellum; BS :brain-stem

somatosensory motor cortex. These findings are consistent with earlier MVPA investigations (Wiestler *et al.*; Nambu *et al.*). Indeed, similar discriminative power of motor sequence representations within the ipsilateral premotor and parietal cortices has previously been described (Wiestler *et al.*; Waters-Metenier *et al.*; Waters *et al.*), notably when the non-dominant hand is used for fine dexterous manual skills. Interestingly, we also found significant neural representations for both learning stages in the contralateral primary motor and somatosensory (M1/S1) cortices, more specifically around the hand knob area (Yousry *et al.*) for which finger somatotopy is measurable using fMRI (Ejaz *et al.*). The latter results suggest that these primary cortical regions play a critical role in building experience-related motor sequence memory traces. Yet such an interpretation must be taken with caution, as it has recently been reported that the capacity to discriminate between sequences based upon signals from these regions could simply be due to the stronger activity evoked by the first finger press in the sequence, and not to activity from the whole finger sequence (Yokoi *et al.*). Yet although conjectural, we do not believe that such an effect can explain our pattern of results because, while the newly learned sequences began with different fingers, both consolidated sequences were discriminated despite the fact that the first finger presses were the same. Finally, while being located around the hand knob, the spatial extent of the M1/S1 representation in our study was smaller compared to that found by Wiestler *et al.*. This may be due, however, to differences in our design, notably in the uninterrupted repetition of the motor sequence during practice, and in the fact that none of our sequences engaged the thumb, which has a more distinctive M1/S1 cortical representation than the individual fingers (Ejaz *et al.*).

The conjunction of new and consolidated sequences discriminability maps further revealed that a common cortical processing network, including non-motor primary and associative regions, carries sequential information across learning stages, that can originate from visually presented instruction and short-term-memory to motor sequence production. Herein, the visual occipital cortices, likely reflecting processing of the visual stimuli as low-level visual mapping of shapes (Pilgramm *et al.*; Miyawaki *et al.*), as well as the ventro-temporal regions, known to support higher level Arabic number representation (Shum *et al.*; Peters *et al.*) were found to discriminate between sequences in both stages of learning (fig. 2.11). The dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC), which also exhibited pattern discriminability, was suggested previously to process the sequence spatial information in working memory, preceding motor command (Robertson *et al.*). In fact, we believe that the cognitive processing required in our task, implying notably to switch between sequences, to maintain them in working memory and to inhibit competing ones, could have magnified this frontal associative representation in our study.

In sum, the regions found to carry sequence information regardless of the learning phase in the present study show some overlap with the network known to be implicated in MSL, such as primary and secondary motor cortices, as typically revealed in activation-based studies (Doyon *et al.*, c; Hardwick *et al.*; Dayan et Cohen). However, we also found significant representations in the occipital, temporal and insular cortices. This discrepancy can be attributable to the shift from an activation-based inference to one based on the presence of sequential information in activity patterns, but also by the recruitment of additional regions for the processing of this information in stimuli and its maintenance in working memory required by the task.

### **2.3.2. Cortico-subcortical representational reorganization underlying memory consolidation following MSL**

By contrasting the maps of multivariate distances for consolidated and newly acquired sequences, we identified the networks that reveal increased versus decreased discriminability of sequential representations in the early stages of the MSL consolidation (fig. 2.12).

At the cortical level, we found that the contralateral premotor and bilateral parietal regions showed a stronger representation for consolidated sequences. This pattern likely reflects that the tuning of these neural populations to coordinated movements is consolidated early after learning (Makino *et al.*; Yokoi *et al.*; Pilgramm *et al.*), as was previously observed when contrasting sequence that underwent a longer training to new ones (Wiestler et Diedrichsen). Importantly, no significant changes in representational magnitude were found in the contralateral primary somatosensory cortex after consolidation. This is in line with the fact that M1 representational geometry has been shown to be strongly shaped by ecological finger co-activations (Ejaz *et al.*), and to be resistant to extensive training of a sequence built on a new co-activation structure (Beukema *et al.*). While the role of the motor cortex in MSL is undeniable, its plasticity in consolidation is still debated (Omrani *et al.*). In fact, recent results revealed that after a M1 insult or even rapidly after M1 inactivation, a trained motor skill can still be expressed (Kawai *et al.*; Bollu *et al.*) arguing for its complementary, redundant and partially independent representation in subcortical regions.

Interestingly, significant differences at the subcortical level were found in bilateral putamen and more specifically in their sensorimotor regions. This is consistent with findings from activation studies that reported increased functional activity after consolidation in this structure (Debas *et al.*, b; Albouy *et al.*, c; Debas *et al.*, a; Fogel *et al.*, a; Vahdat *et al.*, a). Significant representational changes were also found in the bilateral thalami, and could reflect the relay of information between the cortex and cerebellum, striatum or spinal regions (Haber et Calzavara; Doyon *et al.*, a). Finally, representation changes were detected in the cerebellum,

including ipsilateral Lobule IX, shown to correlate with sequential skill performance (Orban *et al.*; Tomassini *et al.*) as well as contralateral Crus II which connectivity with prefrontal cortex is thought to support motor functions (Ramnani). However, no significant difference was observed in Lobule V of the cerebellum that is known to carry finger somatotopic representations (Wiestler *et al.*, a) and to show global activation during practice (Doyon *et al.*, e).

Concurrently with the representational increase in the above-mentioned network, we found only a few disparate regions that showed decreased sequence discrimination, namely the caudate nuclei, subthalamic nuclei and cerebellar Crus II ipsilaterally as well as bilateral hippocampi. Hippocampal activation in early learning has formerly been hypothesized to support the temporary storage of novel explicitly acquired motor sequence knowledge and to contribute to the reactivations of the distributed network during offline periods and sleep in particular. Yet such contribution of the hippocampus has been shown to be progressively disengaging afterward (Albouy *et al.*, c), and thus our results are consistent with the idea of the hippocampus playing a transient supportive role in early MSL, notably in encoding sequential information (Davachi et DuBrow). Our findings of a differential implication of dorsomedial and dorsolateral striatum in sequence representation during learning and expression of a mastered skill specifies the changes in activity in these regions in the course of MSL described by earlier studies (Lehéricy *et al.*; Jankowski *et al.*; François-Brosseau *et al.*; Kupferschmidt *et al.*; Corbit *et al.*; Fogel *et al.*, a; Reithler *et al.*). Indeed, our results uncover that this shift in activity purports a genuine reorganization of circuits processing sequence-specific information, similar to what was reported at the neuronal level in animals (Costa *et al.*; Yin *et al.*, a; Miyachi *et al.*).

While our results show that the topology of the network representing motor sequential information differs between consolidated and newly acquired memory traces, the present study was not designed to investigate the information-content of hippocampal, striatal or cerebellar sequence representations. These were previously assessed at cortical level for finger sequences (Wiestler *et al.*, b; Kornysheva et Diedrichsen) as well as for larger forearm movements (Haar *et al.*). However, the hypothesized extrinsic and intrinsic skill encoding in the respective hippocampal and striatal systems (Albouy *et al.*, b) remains to be assessed with a dedicated experimental design similar to that used by Wiestler *et al.* (b) to investigate such representations at the cortical level.

Importantly, our study investigated the change in neural substrates of sequence representation after limited training and following sleep-dependent consolidation. This is in contrast to previous investigations that studied sequences trained intensively for multiple days (Nambu *et al.*) and compared their discriminability to that of newly acquired ones (Wiestler et Diedrichsen). Therefore, in our study, the engagement of these representations for expressing



the sequential skill may further evolve, strengthen or decline locally with either additional training or offline memory reprocessing supported in part by sleep.

### 2.3.3. Methodological considerations

To limit the level of difficulty and the duration of the task, only four sequences were performed by participants, two consolidated and two newly acquired. This low number of sequence per condition could be a factor limiting the power of our analysis, as only a single multivariate distance is assessed for each of these conditions. Moreover, initial training sessions of the consolidated sequences were each comprised of a single sequence performed in blocks longer than in the present task, designed for multivariate investigation. The current task, by requiring additional cognitive resources (such as instruction processing, retention in working memory, switching and inhibition of other sequences), could have triggered some novel learning for the consolidated sequences. This seems unlikely however, as this was not reflected in performance changes throughout the task. The switching component could partly explain the pattern of results found here, as shifting between overlapping sets of motor commands has been shown to further implicate the dorsal striatum in collaboration with the prefrontal cortex (Monchi *et al.*).

Another potential limitation relates to the fact that the present representational analysis disregarded the behavioral performance. Nevertheless, the chained non-linear relations between behavior, neural activity and BOLD signal were recently established to have limited influence on the representational geometry extracted from Mahalanobis cross-validated distance in primary cortex, sampled across a wide range of speed of repeated finger-presses and visual stimulation (Arbuckle *et al.*). Therefore, despite behavioral variability and potential ongoing evolution of the memory trace, we assumed that the previously encoded motor sequence engrams were nevertheless retrieved during this task as supported by the significant differences in activity pattern discriminability and the persistent behavioral advantage observed for the consolidated sequences.

Finally, our results also entail that it is possible to investigate learning-related representational changes in a shorter time-frame and with less extended training than what was investigated before (Wiestler *et al.*; Nambu *et al.*), including in subcortical regions where neuronal organization differs from that of the cortex. The use of a novel multivariate distance could have contributed to obtain these results by achieving increased sensitivity and statistical robustness (Walther *et al.*).

## 2.4. CONCLUSION

Our study shows that the consolidation of sequential motor knowledge is supported by the reorganization of newly acquired representations within a distributed cerebral network. We uncover that following learning, local activity patterns tuned to represent sequential knowledge are enhanced not only in extended cortical areas, similarly to those shown after longer training (Wiestler *et al.*), but also in dorsolateral striatum, thalamus and cerebellar regions. Conversely, a smaller network showed a decrease of sequence specific patterned activation after consolidation, occurring specifically in dorsomedial striatum that supports cognitive processing during early-learning (Doyon *et al.*, b) as well as in the hippocampus which carries explicit encoding of motor sequential extrinsic representation (Albouy *et al.*, c; King *et al.*) and play a significant role in the offline reprocessing. Despite discrepancies with GLM-based activity changes observed previously, the results of our novel representational approach corroborate their interpretations that the differential plasticity changes in the latter regions subtend MSL consolidation (Albouy *et al.*, a). Importantly, these results reveal for the first time in humans that such changes are determined by the local implementation of distributed neural coding of sequential information. Yet such consolidation-related representational changes need to be further investigated through exploration of the dynamic mechanism mediating this sleep-dependent mnemonic process, which is known to reorganize progressively the cerebral network by repeatedly reactivating the memory trace (Boutin *et al.*; Fogel *et al.*, a; Vahdat *et al.*, a).

## 2.5. MATERIALS AND METHODS

### 2.5.1. Participants

Right-handed young ( $n = 34, 25 \pm 6.2$ yr.) healthy individuals (19 females), recruited by advertising on academic and public website, participated in the study. Participants were excluded if they had a history of neurological psychological or psychiatric disorders, scored 4 and above on the short version of Beck Depression Scale (Beck *et al.*), had a BMI greater than 27, smoked, had an extreme chronotype, were night-workers, had traveled across meridians during the three previous months, or were trained as musician or professional typist for more than a year. Their sleep quality was subjectively assessed, and individuals with score to the Pittsburgh Sleep Quality Index questionnaire (Buysse *et al.*) greater or equal to 5, or daytime sleepiness Epworth Sleepiness Scale (Johns) score greater than 9, were excluded.

Participants included in the study were also instructed to abstain from caffeine, alcohol and nicotine, to maintain a regular sleep schedule (bed-time 10PM-1AM, wake-time 7AM-10AM) and avoid taking daytime nap for the duration of the experiment. In a separate screening

session, EEG activity was also recorded while participants slept at night in a mock MRI scanner and gradients sounds were played to both screen for potential sleep disorders and test their ability to sleep in the experimental environment ; 18 participants were excluded for not meeting the criterion of a minimum of 20min. in NREM2 sleep. After this last inclusion step, their sleep schedule was assessed by analyzing the data obtained from an actigraph (Actiwatch 2, Philips Respironics, Andover, MA, USA) worn on the wrist of the non-dominant hand for the week preceding as well as during the three days of experiment, hence certifying that all participants complied to the instructions.

Among the 34 participants, one did not show within-session improvement on the task, two didn't sleep on the first experimental night, three were withdrawn for technical problems, one did not show up on first experimental session, one presented novel MRI contraindication. Thus, among the 26 participants that completed the research project, a group of 18 which, by design, followed the appropriate behavioral intervention for the present study, were retained for our analysis.

All participants provided written informed consent and received financial compensation for their participation. This study protocol was approved by the Research Ethics Board of the "Comité mixte d'éthique de la recherche - Regroupement en Neuroimagerie du Québec" (CMER-RNQ).

### **2.5.2. Procedures and tasks**

The present study was conducted over 3 consecutive evenings and is part of an experiment that aimed to investigate the neural substrates mediating the consolidation and reconsolidation of motor sequence memories during wakefulness and sleep that will be reported separately. On each day, participants performed the experimental tasks while their brain activity was recorded using MRI. Their non-dominant hand (left) was placed on an ergonomic MRI-compatible response pad equipped with 4-keys corresponding to each of the fingers excluding the thumb.

On the first day (D1), participants were trained to perform repeatedly a 5-element sequence (TSeq1 : 1-4-2-3-1 where 1 indicate the little finger and 4 the index finger). The motor sequence was performed in blocks separated by rest periods to avoid fatigue. Apart for a green or a red cross displayed in the center of the screen, respectively instructing the participants to execute the sequence or to rest, there were no other visual stimuli presented during the task. Participants were instructed to execute the sequence repeatedly, and as fast and accurately as possible, as long as the cross was green. They were then instructed to rest for the period of 25 sec. as indicated by the red cross. During each of the 14 practice blocks, participants performed repeatedly 12 motor sequences (i.e. 60 keypresses per block). In case participants made a mistake during sequence production, they were instructed to

stop their performance and to immediately start practicing again from the beginning of the sequence until the end of the block. After completion of the training phase, participants were then administered a short retention test about 15min later, which consisted of a single block comprising 12 repetitions of the sequence. Then the participants were scanned with concurrent EEG and fMRI for approximately two hours while instructed to sleep.

On the second day (D2), participants were first evaluated on the TSeq1 (1 block retest) to test their level of consolidation of the motor sequence, and were then trained on a new sequence (TSeq2 : 1-3-2-4-1) which was again performed for 14 blocks of 12 sequences each, similarly to TSeq1 training on D1. Again, they were then scanned during sleep while EEG recordings were simultaneously acquired.

Finally, on the third day (D3), participants first performed TSeq1 for 7 blocks followed by 7 blocks of TSeq2, each block including 12 repetitions of the sequence or 60 keypresses. Following this last testing session, participants were then asked to complete an experimental task (here called MVPA task) specifically designed for the current study, similar to a previous study that investigated sequence representation by means of multivariate classification (Wiestler et Diedrichsen). Specifically, participants performed short practice blocks of 4 different sequences, including TSeq1 and TSeq2 that were then consolidated, as well as two new finger sequences (NewSeq1 : 1-2-4-3-1, NewSeq2 : 4-1-3-2-4). In contrast to Wiestler et Diedrichsen, however, all four sequences used only four fingers of the left-hand, excluding the thumb. Also, as for the initial training, sequences were instead repeated uninterruptedly and without feedback, in order to probe the processes underlying automatization of the skill.

Each block was composed of an instruction period of 4 seconds during which the sequences to be performed was displayed as a series of 5 numbers (e.g. 1-4-2-3-1), that could easily be remembered by the participant. The latter was then followed by an execution phase triggered by the appearance of a green cross. Participants performed 5 times the same sequence (or a maximum of 25 key-presses), before being instructed to stop and rest when the red cross was displayed.

The four sequences were assigned to blocks such as to include all possible successive pairs of the sequences using De-Bruijn cycles (Aguirre *et al.*), thus preventing the systematic leakage of BOLD activity patterns between blocks in this rapid design. As a 2-length De-Bruijn cycle of the 4 sequences has to include each sequence 4 times, this yielded a total of 16 blocks. In our study, two different De-Bruijn cycles were each repeated twice in two separate scanning runs separated by approximately 5 minutes of rest, hence resulting in a total of 64 blocks (4 groups of 16 practice blocks for a total of 16 blocks per sequence). The blocks were synchronized to begin at a fixed time during the TR of the fMRI acquisition.

### 2.5.3. Behavioral statistics

Using data from the MVPA-task, we entered the mean duration per block of correctly performed sequences into a linear mixed-effect model with a sequence learning stage (new/consolidated) by block (1-16) interaction to test for difference in their performance level, as well as the evolution during the task, with sequences and blocks as random effects and participants as the grouping factor. The same model was run with the number of correct sequences as the outcome variable. Two other models were also used on subsets of data to test separately if there was any significant difference in performance (speed and accuracy) between the two consolidated sequences and between the two new sequences. Full models outputs are reported in supplementary materials.

### 2.5.4. MRI data acquisition

MRI data were acquired on a Siemens TIM Trio 3T scanner with two different setups. The first used a 32-channel coil to acquire high-resolution anatomical T1 weighted sagittal images using a Multi-Echo MPRAGE sequence (MEMPRAGE; voxel size=1mm isometric; TR=2530ms; TE=1.64,3.6,5.36,7.22ms; FA=7; GRAPPA=2; FoV=256 × 256 × 176mm) with the different echoes combined using a Root-Mean-Square (RMS).

Functional data were acquired with a 12-channel coil, which allowed to fit an EEG cap to monitor sleep after training, and using an EPI sequence providing complete cortical and cerebellum coverage (40 axial slices, acquire in ascending order, TR=2160ms;FoV=220 × 220 × 132mm, voxel size=3.44 × 3.44 × 3.3mm, TE=30ms, FA=90, GRAPPA=2). Following task fMRI data acquisition, four volumes were acquired using the same EPI sequence but with reversed phase encoding to enable retrospective correction of distortions induced by B0 field inhomogeneity.

### 2.5.5. MRI data preprocessing

High-resolution anatomical T1 weighted images were preprocessed with Freesurfer (Dale *et al.*; Fischl *et al.*, c,a) to segment subcortical regions, reconstruct cortical surfaces and provide inter-individual alignment of cortical folding patterns. Pial and grey/white matter interface surfaces were downsampled to match the 32k sampling of Human Connectome Project (HCP) (Glasser *et al.*). HCP subcortical atlas coordinates were warped onto individual T1 data using non-linear registration with the Ants software (Avants *et al.*; Klein *et al.*).

A custom pipeline was then used to preprocess fMRI data prior to analysis and relied on an integrated method (Pinsard *et al.*) which combines slice-wise motion estimation and intensity correction followed by the extraction of BOLD timecourses in cortical and

subcortical gray matter. This interpolation concurrently removed B0 inhomogeneity induced EPI distortion estimated by the FSL Topup tool using the fMRI data with reversed phase encoding (Andersson *et al.*, b) acquired after the task. BOLD signal was further processed by detecting whole-brain intensity changes that corresponded to large motion, and each continuous period without such detected event was then separately detrended to remove linear signal drifts.

Importantly, the fMRI data preprocessing did not include smoothing, even though the interpolation inherent to any motion correction was based on averaging of values of neighboring voxels. This approach was intended to minimize the blurring of data in order to preserve fine-grained patterns of activity, with the resolution of relevant patterns being hypothetically at the columnar scale.

### 2.5.6. Multivariate Pattern Analysis

#### *Samples*

Each block was modeled by two boxcars, corresponding to the instruction and execution phases respectively, convolved with the single-gamma Hemodynamic Response Function. Least-square separate (LS-S) regression of each event, which have been shown to provide improved activation patterns estimates for MVPA (Mumford *et al.*), yielded instruction and execution phases beta maps for each block that were further used as MVPA samples.

#### *Cross-validated multivariate distance*

Similarly to Wiestler *et al.* and Nambu *et al.*, we aimed to uncover activity patterns that represented the different sequences performed by the participants. However, instead of calculating cross-validated classification accuracies, we opted for a representational approach by computing multivariate distance between activity patterns evoked by the execution of sequences, in order to avoid ceiling effect and baseline drift sensitivity (Walther *et al.*). In the current study, we computed the cross-validated Mahalanobis distance (Nili *et al.*; Walther *et al.*; Diedrichsen *et al.*, a), which is an unbiased metric that uses multivariate normalization by estimating the covariance from the GLM fitting residuals and regularizing it through Ledoit-Wolf optimal shrinkage (Ledoit *et al.*). This distance, which measures discriminability of conditions, was estimated separately for pairs of sequences that were in a similar acquisition stage, that is, for the newly acquired and consolidated sequences.

## *Searchlight analysis*

Searchlight (Kriegeskorte *et al.*, a) is an exploratory technique that applies MVPA repeatedly on small spatial neighborhoods covering the whole brain while avoiding high-dimensional limitation of multivariate algorithms. Searchlight was configured to select for each gray-matter coordinate their 64 closest neighbors as the subset of features for representational distance estimation. The neighborhood was limited to coordinates in the same structure (hemisphere or region of interest), and proximity was determined using respectively Euclidian and geodesic distance for subcortical and cortical coordinates. The extent of the searchlight was thus kept to such a local range to limit the inflation of false positive or negative results (Etzel *et al.*, a,b).

## *Statistical testing*

To assess statistical significance of multivariate distance and contrasts, group-level Monte-Carlo non-parametric statistical testing using 10000 permutations was conducted on searchlight distance maps with Threshold-Free-Cluster-Enhancement (TFCE) correction (Smith *et Nichols*). The statistical significance level was set at  $p < .05$  (with confidence interval  $\pm .0044$  for 10000 permutations) with a minimum cluster size of 10 features. TFCE enabled a locally adaptive statistics and cluster size correction that particularly fitted our BOLD sampling of sparse gray-matter coordinates, as well as the large differences in the sizes of the structures that were investigated.

The MVPA analysis was done using the PyMVPA software (Hanke *et al.*) package with additional development of custom samples extraction, cross-validation scheme, efficient searchlight and multivariate measure computation, optimally adapted to the study design and the anatomy-constrained data sampling.

## 2.6. ACKNOWLEDGMENTS

We thank J.Diedrichsen for methodological advice on our multivariate representational analysis.

## 2.7. AUTHOR CONTRIBUTIONS

- Conceptualization : BP, AB, EG, HB, JD
- Investigation : AB, EG, BP
- Analysis : BP
- Software development : BP

— Writing : BP

— Review and editing : BP, AB, EG, OL, HB, JD

## 2.8. FUNDING

This work was supported by the Canadian Institutes of Health Research (MOP 97830) to JD, as well as by French Education and Research Ministry and Sorbonne Universités to BP.



## 2.9. SUPPLEMENTARY MATERIALS

### 2.9.1. Behavioral linear mixed-effect model outputs

Test for differences in speed as mean duration to perform a correct sequence per block.

```
mean_seq_duration ~ seq_new * blocks + (blocks+sequences | participants)
```

```
=====
Model:                MixedLM           Dependent Variable:    mean_seq_duration
No. Observations:    1146              Method:                REML
No. Groups:          18                Scale:                 0.0368
Min. group size:     62                Likelihood:            165.9658
Max. group size:     64                Converged:              Yes
Mean group size:     63.7
=====
```

```
-----
                                Coef.  Std.Err.  z    P>|z| [0.025 0.975]
-----
Intercept                      1.269   0.076 16.790 0.000  1.121  1.417
seq_new[T.True]                 0.365   0.047  7.776 0.000  0.273  0.457
blocks                          -0.006   0.005 -1.304 0.192 -0.016  0.003
seq_new[T.True]:blocks          -0.018   0.002 -7.403 0.000 -0.023 -0.013
Intercept RE                    0.132   0.246
Intercept RE x sequences[T.NewSeq2] RE -0.004   0.051
sequences[T.NewSeq2] RE         0.007   0.021
Intercept RE x sequences[T.TSeq1] RE -0.039   0.098
sequences[T.NewSeq2] RE x sequences[T.TSeq1] RE 0.001   0.024
sequences[T.TSeq1] RE          0.025   0.056
Intercept RE x sequences[T.Tseq2] RE -0.038   0.092
sequences[T.NewSeq2] RE x sequences[T.Tseq2] RE 0.001   0.023
sequences[T.TSeq1] RE x sequences[T.Tseq2] RE 0.023   0.049
sequences[T.Tseq2] RE          0.022   0.048
Intercept RE x blocks RE        -0.005   0.010
sequences[T.NewSeq2] RE x blocks RE 0.000   0.002
sequences[T.TSeq1] RE x blocks RE 0.002   0.005
sequences[T.Tseq2] RE x blocks RE 0.002   0.004
blocks RE                       0.000   0.001
=====
```

Test for differences in accuracy as the number of correct sequences over the 5 repetitions in a block.

num\_correct\_seq ~ seq\_new \* blocks + (blocks+sequences | participants)

```

=====
Model:                MixedLM                Dependent Variable:    num_correct_seq
No. Observations:    1152                Method:                REML
No. Groups:          18                  Scale:                0.6018
Min. group size:     64                  Likelihood:           -1409.7169
Max. group size:     64                  Converged:            No
Mean group size:     64.0
=====

```

```

-----
                                Coef.  Std.Err.  z    P>|z| [0.025 0.975]
-----
Intercept                    4.691    0.079  59.215  0.000  4.536  4.846
seq_new[T.True]              -0.304    0.101  -3.003  0.003 -0.503 -0.106
blocks                       -0.006    0.057  -0.101  0.919 -0.117  0.106
seq_new[T.True]:blocks        0.014    0.010  1.434  0.152 -0.005  0.034
Intercept RE                  0.002    0.021
Intercept RE x sequences[T.NewSeq2] RE -0.003    0.019
sequences[T.NewSeq2] RE       0.016    0.028
Intercept RE x sequences[T.TSeq1] RE -0.005    0.022
sequences[T.NewSeq2] RE x sequences[T.TSeq1] RE 0.019    0.032
sequences[T.TSeq1] RE        0.026    0.047
Intercept RE x sequences[T.Tseq2] RE -0.004    0.025
sequences[T.NewSeq2] RE x sequences[T.Tseq2] RE 0.017    0.042
sequences[T.TSeq1] RE x sequences[T.Tseq2] RE 0.027    0.058
sequences[T.Tseq2] RE        0.034    0.089
Intercept RE x blocks RE     -0.001    0.021
sequences[T.NewSeq2] RE x blocks RE 0.001    0.016
sequences[T.TSeq1] RE x blocks RE 0.002    0.018
sequences[T.Tseq2] RE x blocks RE 0.002
blocks RE                      0.038
=====

```

Test for differences in speed and accuracy between the new sequences.

mean\_seq\_duration ~ sequences\*blocks + (1|participants)

```

=====
Model:                MixedLM   Dependent Variable:  mean_seq_duration
No. Observations:    571       Method:              REML
No. Groups:          18        Scale:               0.0655
Min. group size:     30        Likelihood:         -76.5056
Max. group size:     32        Converged:          Yes
Mean group size:     31.7
=====

```

```

-----
                Coef.  Std.Err.  z    P>|z| [0.025 0.975]
-----
Intercept                1.630    0.071 22.931 0.000  1.490  1.769
sequences[T.NewSeq2]     0.025    0.045  0.558 0.577 -0.063  0.113
blocks                   -0.023    0.003 -7.157 0.000 -0.030 -0.017
sequences[T.NewSeq2]:blocks -0.005    0.005 -1.174 0.241 -0.015  0.004
groups RE                 0.073    0.102
=====

```

num\_correct\_seq ~ sequences\*blocks + (1|participants)

```

=====
Model:                MixedLM   Dependent Variable:  num_correct_seq
No. Observations:    571       Method:              REML
No. Groups:          18        Scale:               0.6209
Min. group size:     30        Likelihood:         -689.3501
Max. group size:     32        Converged:          Yes
Mean group size:     31.7
=====

```

```

-----
                Coef.  Std.Err.  z    P>|z| [0.025 0.975]
-----
Intercept                4.553    0.102 44.450 0.000  4.353  4.754
sequences[T.NewSeq2]    -0.245    0.138 -1.772 0.076 -0.517  0.026
blocks                   -0.007    0.010 -0.728 0.467 -0.027  0.012
sequences[T.NewSeq2]:blocks 0.028    0.014  1.936 0.053 -0.000  0.056
groups RE                 0.018    0.017
=====

```

Test for differences in speed and accuracy between the consolidated sequences.

mean\_seq\_duration ~ sequences\*blocks + (1|participants)

```

=====
Model:                MixedLM   Dependent Variable:  mean_seq_duration
No. Observations:    575       Method:              REML
No. Groups:          18        Scale:               0.0222
Min. group size:     31        Likelihood:          226.1710
Max. group size:     32        Converged:           Yes
Mean group size:     31.9
=====

```

```

-----
                Coef.  Std.Err.  z    P>|z| [0.025 0.975]
-----
Intercept                1.256    0.057 21.949 0.000  1.144  1.368
sequences[T.TSeq2]       0.031    0.026  1.191 0.234 -0.020  0.082
blocks                   -0.008    0.002 -4.023 0.000 -0.011 -0.004
sequences[T.TSeq2]:blocks -0.000    0.003 -0.165 0.869 -0.006  0.005
groups RE                 0.053    0.125
=====

```

num\_correct\_seq ~ sequences\*blocks + (1|participants)

```

=====
Model:                MixedLM   Dependent Variable:  num_correct_seq
No. Observations:    575       Method:              REML
No. Groups:          18        Scale:               0.4050
Min. group size:     31        Likelihood:          -569.8356
Max. group size:     32        Converged:           Yes
Mean group size:     31.9
=====

```

```

-----
                Coef.  Std.Err.  z    P>|z| [0.025 0.975]
-----
Intercept                4.694    0.081 58.093 0.000  4.535  4.852
sequences[T.TSeq2]      -0.030    0.111 -0.267 0.789 -0.248  0.188
blocks                   -0.012    0.008 -1.414 0.157 -0.028  0.004
sequences[T.TSeq2]:blocks 0.014    0.012  1.207 0.228 -0.009  0.036
groups RE                 0.006    0.010
=====

```

## 2.9.2. Representational distance maps

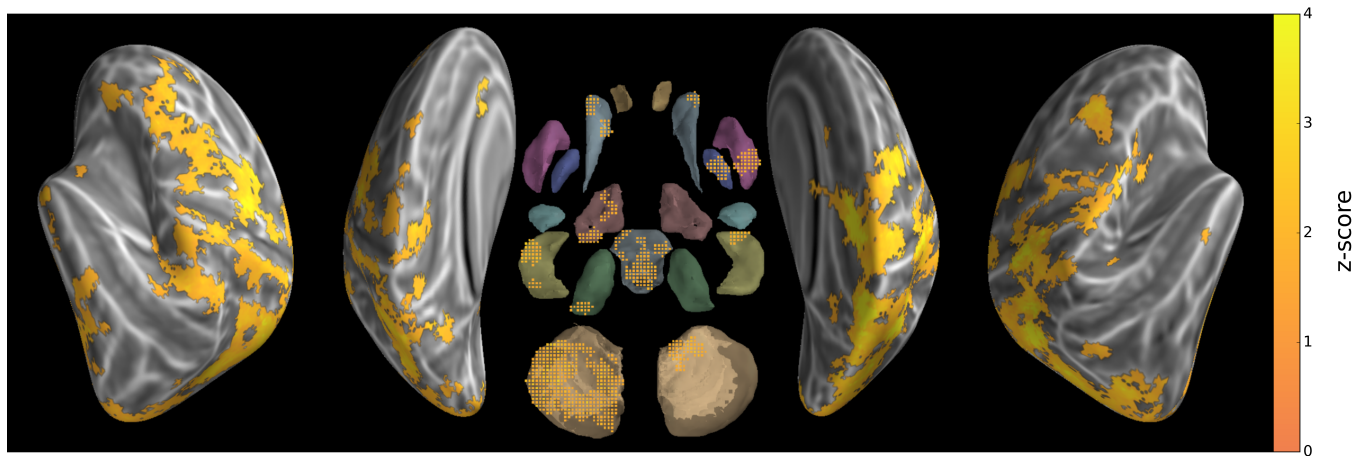


FIGURE 2.13. Group searchlight map of cross-validated Mahalanobis distance between the two new sequences (z-score thresholded at  $p < .05$  TFCE-cluster-corrected)

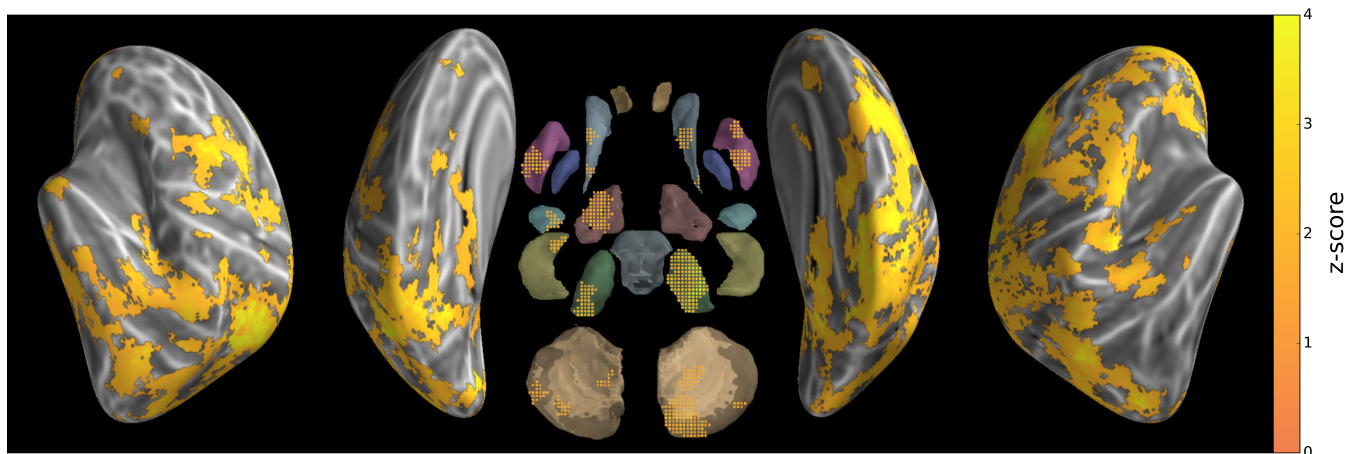


FIGURE 2.14. Group searchlight map of cross-validated Mahalanobis distance between the two consolidated sequences (z-score thresholded at  $p < .05$  TFCE-cluster-corrected)



# Chapitre 3

---

## DISCUSSION GÉNÉRALE

Dans ce chapitre, un bref résumé des études réalisées sera premièrement présenté, puis différents aspects des approches méthodologiques employées et des résultats expérimentaux obtenus seront détaillés et discutés. Les limitations et contributions de la thèse seront ensuite présentées. Enfin, les perspectives futures des différents domaines de recherche couverts par ce projet seront envisagées.

### 3.1. RÉSUMÉ DES RÉSULTATS

L'objectif principal de cette thèse était d'investiguer les mécanismes neurophysiologiques de la représentation mnésique d'habilités motrices séquentielles récemment acquises, ainsi que leur évolution lors de leur consolidation pendant le sommeil. Cette étude a donc utilisé une approche basée sur les patrons d'activation cérébraux mesurés par IRMf. Il était attendu que les représentations motrices séquentielles seraient reflétées par des variations très fines des niveaux d'activité dans des régions d'intérêt spécifiques (ie. striatum, hippocampe et régions corticales motrices). Afin d'atteindre ce but et de vérifier cette hypothèse, des développements méthodologiques étaient néanmoins nécessaires préalablement.

De ce fait, l'objectif secondaire de la présente thèse était d'améliorer le prétraitement du signal IRMf, c'est-à-dire de réduire les artéfacts qui limitent de manière importante les investigations à une échelle fine. Ce deuxième objectif a donné lieu au développement d'une méthode originale de traitement du signal, combinant une correction du mouvement du participant à travers les coupes acquises successivement, une correction des variations d'intensité artéfactuelles, et une nouvelle approche d'interpolation vers un *template* de groupe dont la structure est en adéquation avec la topologie de l'anatomie cérébrale. Ce développement et son évaluation sur des données simulées et réelles ont donné lieu à une publication dans *Frontiers in Neuroscience* (Pinsard *et al.*), ainsi qu'un logiciel dont le code est distribué librement ([https://github.com/bpinsard/nipy/tree/ekf\\_biascorr\\_vol](https://github.com/bpinsard/nipy/tree/ekf_biascorr_vol)).

Cette amélioration du signal IRMf a permis l'étude des représentations motrices séquentielles à travers l'ensemble du cerveau via l'identification de variations très fines des niveaux d'activité pendant l'exécution de la tâche d'apprentissage moteur. Pour ce faire, nous avons utilisé une approche récente qui permet de mesurer des changements représentationnels continus en calculant une distance multivariée, combinée à la technique exploratoire dite "*searchlight*". Les résultats de cette analyse démontrent qu'un large réseau s'active en patrons significativement différenciés lors de l'exécution de diverses séquences. Ce réseau couvre principalement les régions motrices corticales secondaires, mais inclut aussi des régions corticales occipitales et temporales qui participent au traitement de l'instruction présentée visuellement, autant lors de la pratique de séquences nouvelles que de celles apprises et consolidées (fig. 2.11). Cependant, le niveau de discrimination diffère entre ces deux phases d'apprentissage dans les aires motrices secondaires ainsi que dans des régions sous-corticales (fig. 2.12). Notamment, l'hippocampe et le striatum dorso-médial affichent une discrimination plus élevée lors de la pratique de séquences nouvelles que lors de celle de séquences consolidées. Inversement, le striatum dorso-latéral, et plus précisément les régions sensorimotrices du putamen ainsi que des régions du cervelet et des cortex pariétaux, prémoteurs et moteur supplémentaires, montrent une discrimination plus forte pour ces dernières. Ces résultats sont en accord avec les modèles actuels de la plasticité cérébrale lors de l'apprentissage moteur séquentiel (Albouy *et al.*, c; Doyon *et al.*, b,e,d,a), selon lesquels l'hippocampe supporte la phase rapide de l'apprentissage, tandis qu'un réseau cortico-striatal incluant les régions motrices du putamen supporte la trace mnésique consolidée de l'habileté et sa rétention à long terme. Par l'utilisation d'une approche multivariée, nous avons démontré pour la toute première fois chez l'humain que ces changements d'activité sous-tendent une plasticité spécifique pour l'information séquentielle.

Ainsi, la présente section détaille les différentes approches utilisées dans ce projet et l'interprétation des résultats obtenus.

### **3.1.1. Développement d'une méthode originale de correction du mouvement et du signal en IRM fonctionnelle**

La méthode développée corrige le mouvement par coupes ou ensemble de coupes acquises simultanément par multiplexage. Ce choix visait à éviter les erreurs inhérentes à l'approche communément utilisée qui traite le mouvement au niveau des volumes. Notre approche utilise un filtre de Kalman étendu itératif, et permet de contraindre le mouvement à être continu tel que postulé physiologiquement. Cette approche s'est montrée très stable, recouvrant avec une faible erreur les paramètres de simulation, y compris dans les coupes extrêmes où l'information anatomique est réduite. De manière concurrente à l'estimation du mouvement, une correction de biais d'intensité du signal, reflété dans des fréquences spatiales basses, a été effectuée en



estimant celui-ci coupe par coupe à partir des voxels de la matière blanche. Ceci a permis de corriger des artéfacts dus tant au mouvement qu’aux limitations des appareils d’acquisition en matière de stabilité. Nous avons également démontré la capacité de cette approche à corriger le bruit introduit dans des données d’IRM fonctionnelle simulées. Finalement, une méthode d’interpolation originale a permis de transposer les données de l’espace d’acquisition à un *template* anatomique de groupe respectant la structure topologique de la matière grise cérébrale, incluant les surfaces corticales et les régions d’intérêt sous-corticales. Cette interpolation tient compte des distorsions observées dans les données d’IRM fonctionnelle dans la direction de la phase.

En utilisant des simulations du mouvement et des changements d’intensité, nous avons montré que l’estimation du mouvement et du biais est adéquate et robuste, restituant les paramètres de simulation de ces deux types d’artéfacts. Elle présente aussi un avantage important en terme d’erreur d’estimation du mouvement par rapport à une méthode basée sur l’ensemble des volumes. En comparaison à cette dernière, l’analyse de jeu de données réelles a permis de valider que cet algorithme diminuait la part de la variance expliquée par l’amplitude du mouvement dans le signal corrigé. Ce résultat appuie l’hypothèse selon laquelle les méthodes de correction basées sur les volumes, non seulement ne permettent pas de recalibrer adéquatement les données, mais introduisent aussi des changements d’intensité artéfactuels dans les coupes qui montrent des erreurs de recalage, même minimes. Ceci pourrait expliquer les résultats de Power *et al.* (a) qui montrent la relation entre des mouvements, ce même de faible amplitude, avec les changements du signal. En effet, si l’estimation des paramètres de mouvement est erronée, ces erreurs paramétrisent l’interpolation des données “corrigées” et expliquent alors une part de la variance qui n’est pas relative à l’activité cérébrale d’intérêt. Bien que l’étude de Power *et al.* (a) n’évoquait pas cette circularité, elle a permis une prise de conscience des problèmes inhérents au mouvement dans la communauté de neuro-imagerie fonctionnelle par IRM. Finalement, nous avons aussi comparé notre méthode au prétraitement classique en utilisant une métrique reflétant la continuité du signal. Le rationnel appuyant notre décision était le fait que le signal BOLD permet l’observation indirecte de l’activité cérébrale à travers le lissage temporel induit par la réponse hémodynamique. Des variations à hautes fréquences dans le signal sont donc biologiquement peu probables. Notre méthode permet ainsi de réduire considérablement cette variabilité du signal, cette réduction pouvant résulter de l’estimation coupe à coupe du mouvement, de la suppression des variations d’intensité du signal, ou de la technique d’interpolation du signal proposée. La réduction du bruit haute-fréquence dans les données devrait donc permettre une meilleure modélisation du signal lors de la régression de modèles qui, convolués par la réponse hémodynamique, contiennent principalement des fréquences plus basses.

Cette méthode de correction a été utilisée pour le prétraitement des données de notre seconde étude, et a donc certainement contribué à la recherche de représentations multivariées des séquences dans l'ensemble du cerveau, et ce en limitant les sources non-neuronales de variation du signal, ainsi que des structures de covariance spatiales et temporelle dues au bruit qui peuvent biaiser et limiter les mesures statistiques.

### 3.1.2. Caractérisation de la plasticité pour l'information motrice séquentielle

Rappelons que l'objectif principal de cette thèse était d'investiguer l'évolution des représentations de mémoires de séquences motrices récemment apprises lors de leur consolidation pendant le sommeil.

Cet objectif faisait partie d'un projet de recherche plus large visant à étudier la consolidation et la reconsolidation de l'apprentissage de séquences motrices pendant le sommeil. Dans le cadre de ce projet, une étude a d'abord été menée au niveau comportemental, où un apprentissage moteur séquentiel était réactivé par une brève pratique le jour suivant, suivi ou non de l'apprentissage d'une nouvelle séquence interférente immédiatement ou 8h après la réactivation. L'effet de cette intervention était mesuré 24h plus tard lors d'une nouvelle session de pratique, démontrant l'interférence et la reconsolidation de la trace mnésique (Gabitov *et al.*, a).

Dans l'étude suivante, l'ajout de tâches conceptualisées pour des analyses multivariées à la fin de la manipulation expérimentale, nous a permis d'isoler sur le plan comportemental et physiologique l'apprentissage spécifique d'une séquence motrice de celui de l'exécution de la tâche. Nous avons donc étudié, à partir des signaux acquis par IRM fonctionnelle, les représentations cérébrales de mémoires motrices séquentielles apprises et consolidées ou bien complètement nouvelles. En utilisant une métrique multivariée récemment développée (Nili *et al.*) et évaluée comme étant non-biaisée statistiquement (Walther *et al.*), nous avons montré que les séquences consolidées et nouvelles évoquent des patrons d'activité significativement discriminants dans un large réseau distribué à travers le cortex et le cervelet (fig. 2.11). Ce réseau inclut les régions corticales motrices primaires et supplémentaires, prémotrices et pariétales, ainsi que des régions visuelles et temporales pouvant représenter le traitement de l'instruction visuelle de la séquence à exécuter. En contrastant cette métrique entre les séquences consolidées et nouvelles, nous avons mis en évidence une réorganisation des réseaux, notamment sous-corticaux, qui supportent l'exécution des séquences (fig. 2.12). En effet, la discrimination est significativement supérieure pour les séquences consolidées dans le putamen de façon bilatérale, et plus précisément dans les régions sensorimotrices de celui-ci. D'autres augmentations significatives de la discrimination ont été trouvées au niveau de différentes régions motrices secondaires du cortex, dans les thalami (principalement contralatéral),

ainsi que dans le cervelet (plus exactement au sein du Crus I contralatéral et du lobule IX ipsilatéral). En contrepartie, très peu de régions ont démontré des diminutions significatives de la représentation des séquences après consolidation. Celles-ci incluaient néanmoins le corps du noyau caudé et les noyaux sous-thalamique ipsilatéralement, ainsi que dans les deux hippocampes. Les prochaines sections ont donc pour but de discuter les interprétations possibles de ces changements représentationnels au niveau de l'hippocampe et du striatum, ainsi que les processus opérant pendant le sommeil qui peuvent les sous-tendre.

### *Contribution de l'hippocampe dans l'acquisition d'une séquence motrice*

Ce n'est que récemment que l'hippocampe, reconnu historiquement pour sa contribution à la mémoire épisodique (Scoville et Milner; Penfield et Milner; Milner *et al.*), a été révélé comme contribuant aussi à la phase rapide de l'apprentissage procédural séquentiel (Albouy *et al.*, f,c). En accord avec ces données antérieures, nos résultats démontrent un encodage différencié de séquences motrices distinctes dans l'hippocampe, et ce de manière plus importante lors de la phase rapide de l'apprentissage comparé à la phase lente post-consolidation. L'implication de l'hippocampe pourrait supporter la connaissance explicite de la séquence (Albouy *et al.*, e), celle-ci étant présente dès la présentation des instructions au début de la pratique, dans le protocole de notre étude. Toutefois, dans le cas d'un apprentissage implicite, l'hippocampe serait capable d'encoder progressivement la régularité de l'enchaînement des actions de la séquence (Gheysen *et al.*), similairement à l'encodage incident de suite d'évènements en mémoire épisodique. Cette représentation pourrait dans certains cas permettre l'acquisition progressive d'une connaissance explicite à travers les répétitions. En appui à cette hypothèse, il a été observé que lors d'un apprentissage moteur implicite, l'engagement précoce de l'hippocampe prédit les gains de performance après une période de sommeil (Spencer *et al.*; Albouy *et al.*, e). Lors du sommeil, l'engagement de l'hippocampe semble être crucial à la réactivation de la trace mnésique (Moroni *et al.*; Cousins *et al.*, b) permettant la potentialisation à long-terme qui supporte la consolidation de la mémoire. Son niveau d'engagement durant la tâche, variable à travers les participants malgré un protocole expérimental fixe, augmenterait la probabilité que la trace mnésique soit réactivée et renforcée pendant le sommeil subséquent. Toutefois, au fur et à mesure que la mémoire est consolidée, non seulement l'activation de l'hippocampe diminuerait (Albouy *et al.*, c), mais aussi la fiabilité de la représentation du contenu mnésique lors du rappel. Ceci est effectivement cohérent avec nos résultats (fig. 2.12). Néanmoins, il est possible que cette représentation, ainsi que le réseau local la supportant, ne soient pas "effacés", mais que seule sa contribution à l'exécution motrice soit diminuée. Bien que conjectural, il se pourrait que cette trace soit de nouveau recrutée dans d'autres contextes, par exemple si l'on demande au participant

de décrire la séquence de manière explicite, ou lors de la prise de conscience d'une erreur d'exécution et sa correction.

### *Le rôle du striatum dans l'apprentissage et la consolidation de séquences motrices*

Nos résultats mettent en évidence le rôle central du striatum dans l'apprentissage et la consolidation de la trace motrice. Rappelons que le striatum est un sous-ensemble de régions faisant partie des ganglions de la base qui ont des rôles importants et différenciés dans de nombreux types d'apprentissage relevant notamment de la mémoire non-déclarative (Liljeholm et O'Doherty). Le striatum dorsal peut être sous-divisé en une partie médiale associative et une partie latérale plus sensorimotrice, de par leurs afférences corticales préfrontales et pariétales pour la première, et sensorimotrices pour la seconde, ainsi que leurs afférences indirectes respectives vers ces mêmes régions à travers les noyaux du thalamus. Le striatum dorso-médial, par de multiples afférences multimodales permettrait l'intégration d'informations riches (Hunnicut et al.) provenant de différentes régions associatives (Haber), mais le striatum dorso-latéral traiterait aussi l'information contextuelle afin de moduler l'expression des habiletés (Rueda-Orozco et Robbe; Murray et Escola). Ainsi, le cortex, le striatum et le thalamus sont connectés par des boucles parallèles, associées à des fonctions cognitives différentes (Haber), qui interagissent aux niveaux cortical et striatal. Ces différentes boucles cortico-striatales seraient impliquées de manière différenciée au fur et à mesure de l'apprentissage (Thorn et al.), en fonction des ressources cognitives recrutées.

De plus, de nombreuses études portant sur la mémoire séquentielle motrice chez l'humain et l'animal ont confirmé le rôle du striatum dans le groupement ou *chunking* des actions (Graybiel, b, Graybiel (a); Lungu et al.; Martiros et al.), ainsi que dans la formation des habitudes en relation avec leurs buts et conséquences (Tricomi et al.; Yin et al., b; Atallah et al.). De manière générale, cette structure encoderait de façon optimale les suites de mouvements stéréotypés ayant une pertinence fonctionnelle, notamment après leur automatisation à travers de nombreuses répétitions (Grafton et al.; Graybiel et Grafton). Les représentations striatales deviendraient partiellement indépendantes des régions corticales (Kawai et al.) au fur et à mesure que leur co-activations entraînent la plasticité neuronale (Rothwell et al.).

Nos résultats au sein des régions sensorimotrices du putamen démontrent que les périodes de consolidation contribuent aussi de manière importante à l'acquisition de cet encodage, tel que rapporté précédemment dans la littérature scientifique (Fogel et al., a; Vahdat et al., a). Ils révèlent effectivement une représentation significative des séquences nouvelles dans le putamen sensorimoteur contralatéral (fig. 2.13) et la région connexe du globus pallidus. Nous démontrons que des représentations significatives des séquences nouvelles existent bilatéralement dans les noyaux caudés, notamment dans leur tête (fig. 2.13), et que celle

localisée dans le corps du noyau caudé ipsilatéral est moins forte pour les séquences consolidées (fig. 2.12). Ces résultats sont en accord avec des études antérieures montrant la contribution des territoires striataux associatifs, principalement au début de l'apprentissage, dans la planification de la séquences (Jankowski *et al.*) alors qu'elle n'est pas encore automatisée (Miyachi *et al.*).

Au niveau dorso-latéral, bien que nous trouvions une représentation dans le corps du putamen contralatéral pour les séquences nouvelles (fig. 2.13), cette représentation est significativement plus forte et se généralise au putamen ipsilatéral pour les séquences consolidées (fig. 2.12). L'engagement précoce de ces régions lors de l'apprentissage de séquences serait crucial à l'émergence d'une telle représentation à travers la consolidation. En effet, cette partie du putamen, postérieure à la commissure antérieure, correspond à des territoires sensorimoteurs, et son activation augmente lorsque les performances atteignent un plateau (Reithler *et al.*). Par ailleurs, chez l'animal, une lésion focalisée de cette région entraînent des déficits en apprentissage moteur séquentiel, sans que l'apprentissage moteur non-séquentiel ne soit affecté (Yin).

Les territoires associatifs, localisés dans les putamens antérieurs ont été montrés comme plus fortement activés au début de l'apprentissage (Lehéricy *et al.*). Cependant nos résultats ne démontrent pas un support significatif de l'information séquentielle dans cette région, mais ils pourraient contribuer au recrutement attentionnel plus élevé lors de la phase initiale de l'apprentissage en lien avec le cortex frontal. Lorsque les séquences sont intensivement entraînées, ce transfert continue vers des régions encore plus postérieures du putamen (Reithler *et al.*). Toutefois, une telle réorganisation n'a pas été observée dans notre étude, ce qui peut être expliqué par la durée limitée de l'entraînement.

Les résultats de notre approche représentationnelle supporte donc l'existence d'une réorganisation striatale, par la transition de régions associatives du striatum dorso-médiales, vers des régions sensorimotrices dorso-latérales postérieures, lors de l'apprentissage et de la consolidation, en lien avec les changements de niveau d'activité connus (Lehéricy *et al.*). La réorganisation que nous mettons ici en lumière est donc en accord avec celle observée dans les patrons d'activité de neurones individuels chez l'animal (Miyachi *et al.*).

La consolidation de la mémoire est considérée comme cruciale pour la protection d'apprentissages récents envers l'interférence. Nos résultats, qui démontrent une représentation plus forte au sein du striatum sensorimoteur des séquences consolidées, pourraient donc refléter la plasticité de réseaux locaux distincts (Martiros *et al.*) permettant une telle indépendance entre les traces mnésiques relatives aux différentes séquences, assurant ainsi leur robustesse lors d'apprentissages concurrents. Effectivement, le striatum, en relation avec le cortex, semble jouer un rôle important dans l'acquisition de cette résistance à l'interférence par le

retraitement de la trace mnésique durant le sommeil (Albouy *et al.*, d), ou la reconsolidation d'une trace mnésique soumise à un apprentissage interférent (Censor *et al.*), son activité augmentant en conséquent. Pour permettre une indépendance entre les engrammes moteurs, il est probable que la structure du réseau neuronal supportant la représentation séquentielle au niveau striatal puisse différer de celle de l'hippocampe. Cette dernière supportant des fonctions non seulement de séparation mais aussi de complétion de patrons spatio-temporels, présenterait alors une plus grande susceptibilité à l'interférence. Bien que conjectural, la représentation striatale pourrait donc former une structure plus rigide et stable permettant une robustesse à des apprentissages interférents.

### *Le retraitement de la trace mnésique motrice pendant le sommeil*

Bien que nos résultats ne mettent pas en lien les changements représentationnels avec les caractéristiques du sommeil des participants lors des nuits suivantes la manipulation expérimentale, ils sont en accord avec de précédentes études montrant la réactivation du putamen et du réseau moteur, notamment pendant les fuseaux de sommeil (Fogel *et al.*, a; Vahdat *et al.*, a).

S'ajoutant aux deux articles présentés au deuxième chapitre et discutés ci-haut, des contributions significatives à des projets de recherche connexes, étudiant les processus sous-tendant le retraitement de la trace motrice pendant le sommeil, ont été réalisés dans le cadre de ce doctorat. Ainsi, parallèlement à l'étude des données acquises pendant l'exécution à l'éveil des séquences motrices, des investigations additionnelles ont visé à caractériser les périodes de sommeil enregistrées dans ce projet, et en particulier les fuseaux de sommeil en tant que micro-événements induisant la réactivation de la trace mnésique. De façon similaire, des analyses de données issues de projets antérieurs ont été conduites et ont permis d'avancer la compréhension des processus qui supportent la consolidation pendant le sommeil, ainsi que d'établir les approches analytiques adéquates à ces investigations.

Tout d'abord, l'analyse des activations BOLD évoquées par les fuseaux détectés en NREM2 lors du sommeil suivant l'apprentissage a révélé que le réseau striato-cerebello-cortical était réactivé lors de ces micro-événements du sommeil (Fogel *et al.*, a). Cette étude a aussi montré qu'un tel retraitement de la trace mnésique entraînait une réorganisation entre les régions associatives et sensorimotrices au niveau striatal, similairement à ce que nos résultats (fig. 2.12) et ceux d'autres groupes démontrent (Reithler *et al.*; Jankowski *et al.*).

En utilisant les données EEG acquises dans le cadre de ce projet antérieur, nous avons cherché à caractériser différemment au niveau des sources reconstruites l'activité mesurée pendant les fuseaux de sommeil qui supporterait cette réactivation. Pour se faire, nous avons utilisé des méthodes de reconstructions de sources profondes au niveau sous-corticales

incluant l'hippocampe, le putamen et le thalamus, qui ont des rôles cruciaux dans les mécanismes de consolidation de la mémoire procédurale. Ces analyses ont donné lieu à une publication dans Neuroimage (Boutin *et al.*). Les résultats de cette étude montrent que suivant l'apprentissage, la latéralisation de l'activité spectrale dans la bande sigma (11-17Hz) des fuseaux de sommeil au sein des régions motrices contralatérales à la main pratiquant la séquence, prédisait les gains en performance pendant cette période de consolidation. Il semble donc que l'apprentissage pendant la journée influence les activités pendant le sommeil suivant, et ce de manière différenciée à travers les participants, expliquant la variabilité des changements comportementaux observés *a posteriori*. De plus la connectivité, mesurée par la cohérence du signal dans cette même bande sigma, entre le thalamus, l'hippocampe et la région de la main du cortex moteur contralatéral (Yousry *et al.*), était aussi significativement corrélées avec ces gains. Ces résultats permettent de postuler que les fuseaux de sommeil sont des évènements brefs qui permettent la réactivation locale et la communication à longue distance, dans différentes bandes de fréquences, entre des régions critiques pour le maintien à long terme d'habileté motrice apprises.

Pour améliorer ces analyses de l'activité fine en EEG ainsi que la détection des fuseaux, un travail important a été mené pour combiner de manière optimale et automatiser les techniques de pointe en débruitage de l'EEG acquis dans l'IRM. Nous avons d'abord filtré les gradients et leur résidus (Niazy *et al.*), puis les dérivées temporelles. Ensuite, nous avons optimisé la détection des battements cardiaques pour ensuite éliminer les artéfacts balistocardiographiques par analyse en composantes indépendantes contrainte (Leclercq *et al.*, a,b). Ce travail a permis de perfectionner le contrôle de la qualité des acquisitions de l'EEG dans l'IRM, d'améliorer qualitativement la qualité des données EEG des études antérieures et celle présente, et d'ouvrir la possibilité d'analyses plus fines de l'EEG acquis dans l'IRM (Boutin *et al.*), au-delà de la caractérisation indispensable des stades de sommeil et de leurs activités discrètes telles que les fuseaux de sommeil ou les ondes lentes.

Finalement, une réanalyse de données EEG acquises hors IRM, lors de l'exposition pendant le sommeil NREM2 à une odeur conditionnant ou non l'apprentissage préalable d'une séquence motrice, a permis de montrer les changements d'activité dans les bandes delta, thêta, sigma et bêta, ainsi qu'en matière de connectivité entre les électrodes frontales centrales et pariétales, lors de cette réactivation ciblée de la mémoire (Lavature *et al.*, b). Ces activités et connectivités affinent nos connaissances des mécanismes de réactivation pendant le sommeil lors d'une manipulation ciblée d'une trace mnésique pendant le sommeil qui induit des changements significatifs des performances comportementales.

En somme, ces travaux ont permis de parfaire et enrichir l'interprétation des activités évoquées lors de l'expression de traces mnésiques à différents stades de leur acquisition. Pour

ce faire, nous avons développé et employé des approches méthodologiques et expérimentales originales dont nous allons maintenant décrire les limitations.

## 3.2. LIMITES ET CONSIDÉRATIONS MÉTHODOLOGIQUES

### 3.2.1. Limites méthodologiques en prétraitement de l'IRM fonctionnelle

Notre méthode de prétraitement, bien que proposant une approche originale cherchant à être plus en adéquation avec le mécanisme d'acquisition, présente néanmoins certaines limitations. La première est l'utilisation du premier volume de la série en tant que référence. Ce volume n'étant pas garantie d'être exempt de mouvement, son utilisation peut alors biaiser l'ensemble de l'estimation du mouvement et de la correction de biais. Il convient donc de vérifier la qualité de ce premier volume, notamment dans le cas où l'algorithme démontrerait un fonctionnement erratique, tel qu'une estimation physiologiquement irréaliste du mouvement. Pour pallier cette limite, de futurs développements devraient permettre l'utilisation des acquisitions anatomiques comme référence pour le recalage afin d'atteindre une précision accrue de par leur résolution et le contrôle de qualité qui leur est souvent appliqué à la console.

Une deuxième limitation est relative au prétraitement d'acquisition standard non-multicoupe. En effet, les coupes extrêmes, couvrant respectivement le tronc cérébral et le cortex dorsal, ne contiennent que peu d'informations anatomiques, ce qui augmente les erreurs dans l'estimation de leur position (fig. 2.3). Néanmoins, le filtre de Kalman propage les informations des coupes voisines et limite la dérive trop lointaine de l'initialisation dans le cas d'un faible niveau d'information anatomique. Par ailleurs, dans notre implémentation, si le nombre de voxels couvrant le cerveau est trop faible, le recalage n'est pas effectué afin d'éviter des anomalies.

Troisièmement, le biais d'intensité est estimé à partir des voxels de matière blanche et celle-ci a été démontrée comme pouvant contenir des variations d'intensité corrélant avec certains paradigmes (Yarkoni *et al.*; Mazerolle *et al.*; Gawryluk *et al.*). Il n'est donc pas complètement exclu que notre correction puisse retirer des variations d'intérêt des régions de matière grise si elles corrélaient à celles observées dans la matière blanche. Néanmoins, cette possibilité est relativement contrôlée par le fait que seules les variations spatiales dans les basses fréquences sont retirées et que l'amplitude des activations dans la matière blanche est moindre que celles dans la matière grise. Afin de contrevenir à ce problème, de nouvelles stratégies d'acquisition dont nous discutons ci-après dans les perspectives futures devront être mises en place pour atteindre un signal plus stable et physiologiquement interprétable.



Finalement, le nouveau schéma d'interpolation proposé ne retourne en sortie que les données dans les régions de matière grise. Ceci permet d'optimiser le stockage des données et de conduire des analyses qui respectent la topologie anatomique. Bien que le signal BOLD dans d'autres tissus ne soit en général que de peu d'intérêt, il peut toutefois servir à vérifier la qualité des résultats. En effet, ces régions ne doivent pas montrer des résultats significatifs en proportion supérieure au taux d'erreur imposé par la stratégie de correction statistique choisie.

L'ensemble de ces limitations souligne la nécessité de la poursuite de développements au niveau de l'acquisition et des méthodes de correction afin d'atteindre un signal plus proche de l'activité neuronale d'intérêt.

### **3.2.2. Limites des approches multivariées dans l'investigation de la représentation de mémoires**

Cette dernière décennie a vu l'explosion de l'utilisation de l'apprentissage statistique pour l'analyse de mesures anatomiques et fonctionnelles du cerveau. Elles ont été appliquées à plusieurs niveaux : de la prédiction de pathologies à partir de l'imagerie multimodale (Haller *et al.*, b; Kambeitz *et al.*, b,a) à l'exploration de la représentation de différents types d'information dans l'activité neuronale qu'elles évoquent (Mahmoudi *et al.*; Haxby).

Cependant, malgré l'engouement pour ce type d'approche, leur exigence en terme de précision du protocole expérimental, les nombreuses manières de les appliquer, et le peu d'information sur les bonnes pratiques à adopter, ont pu générer des résultats biaisés. Les approches multivariées présentent donc certaines limites en dépit de leurs nombreux avantages.

Premièrement, l'indépendance entre les partitions d'entraînement et de test du classifieur, ainsi que l'absence de relation systématique entre les conditions à travers ces partitions sont primordiales. L'ordre dans lequel les conditions sont présentées doit donc être contrôlé très attentivement, notamment par une pseudo-randomisation ou un contrebalancement à travers les acquisitions. Deuxièmement, à l'échelle du groupe, nombre d'études ont utilisé des tests statistiques paramétriques malgré le fait que les mesures issues de la validation croisée de classifications n'aient pas une hypothèse nulle normalement distribuée autour de la chance (définie comme la probabilité  $1/n$  de choisir au hasard parmi les  $n$  conditions) (Allefeld *et al.*) Pour résoudre ces problèmes, des approches non-paramétriques basées sur la permutation sont donc préconisées (Etzel; Combrisson et Jerbi). Troisièmement, le choix du schéma de validation croisée peut influencer la distribution d'une telle hypothèse nulle et par conséquent les résultats statistiques. Certains schémas ont donc été recommandés pour limiter ce type de biais (Etzel et Braver; Jamalabadi *et al.*; Varoquaux *et al.*). Finalement, la comparaison statistique entre des métriques de classification peut être problématique, car elle peut être

influencée par des niveaux de bruit variables dans le signal à travers les conditions. Certaines de ces limitations sont adressées par les approches représentationnelles, notamment la distance de Mahalanobis cross-validée (Nili *et al.*) que nous avons adoptée. Celle-ci permet d'obtenir une distance multivariée normalisée non-biaisée par le niveau de bruit (Walther *et al.*) dont les propriétés statistiques autorisent la comparaison avec une hypothèse nulle de distribution normale (Diedrichsen *et al.*, a).

Cependant, même si l'on démontre que la distance de Mahalanobis est significativement différente de l'hypothèse nulle, cela ne prouve pas qu'un phénomène de plasticité ait eu lieu pour encoder l'information d'intérêt. En effet, nos résultats montrent qu'un large nombre de régions portent l'information séquentielle et ce même pour celles nouvellement apprises. Parmi elles sont incluses des régions des cortex visuel et temporel dont l'implication dans l'encodage de représentations motrices est peu probable bien que pouvant participer au traitement des stimuli. Par le biais du contraste entre les discriminations de séquences nouvelles et consolidées, nous montrons que le traitement de cette information dans ces régions a le même niveau de fiabilité (i.e. même niveau de discrimination) à ces deux stades de l'apprentissage. Par ailleurs, ce contraste montre des différences significatives dans les régions corticales et sous-corticales qui soulignent un changement dans leur traitement de l'information séquentielle et suggère donc une plasticité. Cette interprétation doit être mitigée si des différences en termes de variabilité au niveau comportemental peuvent expliquer ces différences. Il convient donc de rester prudent par rapport aux interprétations relatives à la plasticité induite par l'apprentissage. En effet, de tels changements régionaux du traitement de l'information peuvent refléter une transition dans les processus cognitifs utilisés pour compléter une tâche, induisant le recrutement différencié de ressources neuronales pré-existantes. Il est donc recommandé de comparer ce type de métriques transversalement, au mieux dans le même scan, tel que nous l'avons fait dans notre étude. Ceci permet d'engager autant que possible les mêmes processus cognitifs et de vérifier l'absence de différences systématiques entre les conditions au niveau comportemental explicable par d'autres variables dépendantes du temps.

Similairement aux approches statistiques univariées, il est impossible de prouver un résultat négatif puisque ceci peut simplement découler du fait que les réseaux neuronaux encodent l'information d'intérêt à une échelle trop fine pour être discernée à la résolution de l'IRMf (Dubois *et al.*). Certaines représentations pourraient donc avoir échappé à notre analyse, mais pourraient potentiellement être mesurées par des acquisitions à haut-champ et/ou à haute-résolution.

Le nombre de conditions dans notre étude était petit pour limiter la difficulté et la durée de la tâche. Ceci est un facteur limitant l'investigation de la nature des représentations trouvées. En d'autres mots, nous avons trouvé que certaines régions du cerveau traitaient une information distincte pour chaque séquence, ce de manière différenciée au cours de leur

apprentissage, mais nous n'avons pas pu déterminer quelles étaient exactement ces informations. Certaines pistes permettant de pallier cette limitation seront évoquées ultérieurement dans la section portant sur les perspectives futures.

### 3.2.3. Choix de l'approche expérimentale pour l'étude de la consolidation

Comme précédemment mentionné, le projet de recherche dans lequel notre investigation des représentations des mémoires motrices se situait, avait pour but premier d'investiguer l'interférence entre des apprentissages et leur reconsolidation. Il nécessitait donc un protocole expérimental particulier dans lequel un nouvel apprentissage devait être introduit à un moment précis. De ce fait, les séquences consolidées ont été apprises à une journée d'intervalle, et n'ont donc pas eu la même durée de consolidation. Par ailleurs, la première séquence a *a-priori* été reconsolidée durant la seconde nuit. Il est possible que ces deux séquences, malgré une durée de pratique égale, n'aient pas subi le même niveau de retraitement pendant le sommeil. Ces séquences pourraient donc montrer des différences au niveau physiologique, notamment des différences de niveau d'activité régionaux qui biaiserait nos résultats, ce malgré qu'aucune différence significative n'ait été détectée au niveau des performances comportementales.

Par ailleurs, la tâche utilisée pour cette étude était assez différente des entraînements, et était exécutée à la toute fin du protocole. En effet, plusieurs séquences étaient pratiquées en alternance lors de blocs plus courts et suite à des instructions présentées visuellement. Il est alors possible que ce nouveau format ait non seulement entraîné un apprentissage de cette nouvelle tâche incluant les processus cognitifs de flexibilité et d'inhibition, mais aussi modifié le patron d'exécution motrice des séquences consolidées. Néanmoins, les performances des séquences consolidées ne montraient aucun changement significatif qui pourrait suggérer un réapprentissage à travers cette nouvelle session de pratique. De plus, elles présentaient un avantage persistant par rapport aux séquences nouvelles, une partie du traitement de leur exécution, optimisé par l'apprentissage et la consolidation, a donc certainement été conservé lors de la tâche.

Aussi, afin d'investiguer les représentations de séquences nouvelles, nous avons choisi d'introduire cette manipulation expérimentale le troisième jour, et non lorsque le participant était novice à la tâche, soit lors du premier jour. Ce choix permettait de ne pas perturber le protocole de reconsolidation qui étudiait l'interaction entre plusieurs mémoires motrices séquentielles. Cela présente des avantages : la pratique étant plus stable, rapide et précise, de par une expertise dans la tâche qui était par ailleurs comparable pour les deux types de séquence ; mais aussi des inconvénients : le réseau supportant l'encodage des séquences chez un novice pouvant recruter d'autres régions non reportées ici. Un protocole dédié à l'exploration de ces représentations pourrait utiliser ce type de tâche tout au long de l'expérience avec

différents groupes de séquences, afin d’observer leurs différences transversalement, tel que nous l’avons effectué à un temps donné, mais aussi des changements longitudinaux. De plus, en choisissant de manière précise ces séquences, il serait possible de déterminer les natures diverses des représentations supportées par les différentes régions reportées dans nos résultats.

### 3.3. CONTRIBUTION ORIGINALE DE LA THÈSE

Cette thèse a permis, par le développement et l’évaluation d’une méthode originale combinant différentes corrections de données IRMf, de proposer une structure de prétraitement qui prend en compte la temporalité du processus d’acquisition à une échelle plus fine. Cette structure pourrait intégrer d’autres types de correction et d’analyses qui prennent en compte les phénomènes physiques de l’acquisition qui présentent des variations coupe-à-coupe. Par ailleurs, cette méthode est d’un intérêt particulier pour le traitement de données multi-coupes, puisqu’elles sont de plus en plus souvent utilisées pour leurs avantages en termes de résolution mais sont cependant dégradées par le mouvement, même de faible amplitude, ainsi que les bruits physiologiques. L’investigation de patrons d’activité fins, dans des données à haute-résolution, est particulièrement sensible à ces dégradations, et bénéficie donc d’une correction très précise du mouvement, tel que récemment montré en utilisant une approche prospective (Huang *et al.*).

Dans un deuxième temps, nous avons investigué par une nouvelle approche méthodologique, les mécanismes neurophysiologiques qui sous-tendent l’apprentissage moteur séquentiel, montrant une plasticité pour l’encodage de séquences spécifiques dans des réseaux neuronaux locaux lors de la consolidation. Cette spécificité met en lumière certains des changements de niveau d’activité précédemment observés, notamment au niveau des régions striatales et hippocampiques (Albouy *et al.*, e; Lehéricy *et al.*; Jankowski *et al.*; François-Brosseau *et al.*; Kupferschmidt *et al.*; Corbit *et al.*; Fogel *et al.*, a; Reithler *et al.*), précisant leur contribution relative lors de la phase initiale de l’apprentissage ainsi que dans le support à long terme de l’exécution de mouvements complexes. De plus, ces nouveaux résultats sont en accord avec ceux antérieurs obtenus par des mesures directes de l’activité neuronale chez l’animal (Costa *et al.*; Yin *et al.*, a; Miyachi *et al.*), appuyant donc leur généralisation à l’humain. Accessoirement, nos résultats suggèrent que l’approche méthodologique adoptée, combinant des métriques multivariées statistiquement fiables (Walther *et al.*) à une approche statistique non-paramétrique robuste, convient à l’investigation de changements représentationnels continus, tout en contrevenant aux limitations des techniques basées sur la classification.

### 3.4. PERSPECTIVES FUTURES

Cette thèse a couvert un champ très large, de l'acquisition simultanée de données IRMf et EEG, en passant par leur prétraitement respectif, et finalement par l'utilisation d'approches statistiques multivariées. Ces dernières nous ont permis d'étudier les changements physiologiques qui sous-tendent la consolidation de mémoires motrices séquentielles lors du sommeil, par une approche comportementale complexe. Cependant, l'étendue de ces recherches est très limitée comparativement à celles des possibilités d'investigations futures dans ces différents domaines de recherche, qui se décuplent dans leurs combinaisons. Nous allons donc évoquer dans cette section quelques pistes potentielles de recherche relatives aux contributions de cette thèse.

#### 3.4.1. Acquisition et prétraitement en IRMf : vers un signal plus spécifique de l'activité neuronale

L'IRM fonctionnelle est largement utilisée dans le domaine de la recherche en neuroscience. Cependant elle a jusqu'à maintenant été utilisée en moyennant de nombreux évènements, et en combinant ces résultats à l'échelle de populations nécessairement larges afin de démontrer l'activation statistiquement significative de réseaux dans des tâches diverses. Bien que cette approche populationnelle ait permis des découvertes importantes, elle gomme les variabilités intra et inter-individuelles. Ces variabilités n'étant pas modélisées, elles sont préjudiciables aux mesures statistiques communément utilisées qui limitent les possibilités d'investigation à des phénomènes comportementaux globaux uniquement. Il y a donc un intérêt grandissant à pouvoir mesurer de manière fiable l'activité unitaire induite par des évènements discrets et courts pour permettre d'investiguer ces variabilités et leur représentation cérébrale (Pernet *et al.*). Le signal BOLD souffre de deux problèmes limitant cette finesse d'analyse. La principale limitation est son aspect non-quantitatif. Bien que des modélisations de son origine physiologique (Logothetis) ainsi que de nouvelles techniques d'acquisition visent à améliorer ce point, elles ne sont pas encore facilement implémentables (Simon et Buxton). La seconde limitation sur laquelle nos travaux se sont penchés, est la présence d'artéfacts issus de l'interaction du système d'acquisition avec l'objet imagé : le cerveau humain. En diminuant l'importance de ce second problème, la majorité de la variance du signal proviendrait de l'activité neuronale, et permettrait d'obtenir ainsi des mesures fiables de variations relatives d'activation, sans cependant atteindre une mesure physiologiquement quantitative.

Une approche récente encore peu répandue vise à quantifier la relaxation  $T2^*$  qui permet la mesure BOLD par l'acquisition de multiples échos à des temps différents après l'excitation des tissus (Gowland et Bowtell). Ces multiples mesures sont ensuite ajustées par des modèles exponentiels (Posse *et al.*). D'autres techniques de décomposition de ce type de données

permettraient ainsi de s'abstraire de certaines variations du magnétisme des tissus (Kundu *et al.*, a,b), notamment dues aux mouvements ou aux artéfacts physiologiques qui sont exacerbés à haut-champ (Power *et al.*, c; Poser et Norris). Ces derniers deviennent alors plus simplement séparables du signal d'intérêt reflétant l'activité (Evans *et al.*; Power *et al.*, c). De plus, ce type d'acquisition permettrait d'améliorer considérablement la sensibilité dans des régions exhibant des relaxations distinctes dues à leur composition neurobiochimique différenciée de celle du cortex, telle que le striatum (Puckett *et al.*). Ces régions sont d'un intérêt premier dans l'étude de la mémoire procédurale, comme nos résultats le démontrent, mais aussi dans l'investigation de pathologies affectant le système dopaminergique et la motricité telles que la maladie de Parkinson ou de Huntington.

Ces nouvelles acquisitions ont jusqu'à maintenant été modélisées après un prétraitement conventionnel, notamment une correction du mouvement volumique, et les signaux et artéfacts spécifiques à chaque coupe acquise ont donc été mêlés à ceux d'autres coupes. Il y aurait donc un intérêt à utiliser le schéma de prétraitement que nous avons proposé, pour extraire les mesures de relaxation dans l'espace natif d'acquisition, et ensuite interpoler ces valeurs dans les régions d'intérêt. Par l'acquisition de ces différents échos, il serait aussi envisageable de mesurer et corriger les distorsions induites par les variations du champ statique B0 (Weiskopf *et al.*) coupe par coupe, retirant ainsi les changements dynamiques de distorsion que les méthodes actuelles ne peuvent corriger.

Cette approche multi-écho a récemment été intégrée dans une séquence multi-coupe simultanée, permettant d'obtenir aussi ce type de données à hautes résolutions spatiales et temporelles (Puckett *et al.*). Une telle augmentation de la résolution combinée à un signal plus proche de l'activité hémodynamique réelle permettra l'investigation de la variabilité comportementale, qui est d'intérêt non seulement dans l'apprentissage moteur, mais dans d'autres domaines de recherche en neuroscience. De nouvelles méthodes d'analyse de ce type de données seront nécessaires pour mieux modéliser le couplage neurone-BOLD, et bénéficier ainsi de cette précision accrue. Elles pourraient par exemple permettre la mesure du changement fin et spatialement plus spécifique du signal BOLD précédant la réponse hémodynamique (i.e. *initial-dip*), ou en modélisant la structure spatio-temporelle de cette dernière (Mourik *et al.*). À haut champ et haute résolution, il sera alors aussi possible de mesurer des activités différenciées entre les différentes couches du cortex (Polimeni *et al.*; Goense *et al.*; Huber *et al.*, a; Mitra *et al.*). Cette précision sera extrêmement bénéfique aux analyses multivariées, et permettra ainsi de tester de nouvelles hypothèses sur les architectures corticales de traitement de l'information ainsi que les mécanismes de la plasticité (Wilber *et al.*).

### 3.4.2. Analyses multivariées : vérification de modèles neurobiologiques

Comme évoqué dans les limitations de notre deuxième étude, il n’a pas été possible de déterminer la nature des représentations locales des séquences que nous avons pu observer, ce en raisons du protocole expérimental choisi. En revanche, des études antérieures ont montré que l’activité de la région primaire motrice de la main reflétait principalement le premier mouvement d’une séquence d’appuis des doigts (Yokoi *et al.*). Il a aussi été démontré que des représentations intrinsèque et extrinsèque existaient respectivement dans les régions sensorimotrices primaires et prémotrices (Wiestler *et al.*, b), et que ces dernières encodent les informations spatiales et temporelle de manière respectivement unifiées et séparées (Kornysheva et Diedrichsen). Pour étudier les caractéristiques qu’encodent ces représentations, les participants devaient pratiquer un ensemble de séquences choisies de manière très spécifique, qui était bien entraînées afin de minimiser la variabilité comportementale. De tels protocoles devront être conduits pour déterminer quelles sont les caractéristiques des séquences qu’encodent l’hippocampe et les régions dorso-médiales et dorso-latérales du striatum, ainsi que l’influence de la main pratiquant ces séquences sur la latéralisation de cette information.

Bien que certaines de ces études aient utilisé des mesures basées sur la classification, l’approche privilégiée semble aujourd’hui être le “*Pattern Component Modeling*” (PCM). Telle que brièvement décrite au premier chapitre, cette méthode permet de modéliser la structure de similarité observée par une combinaison de structures de similarité théoriques ou comportementales basées sur différentes caractéristiques des conditions présentées. En comparant différents modèles, il est possible de déterminer lequel correspond le plus aux données et de vérifier s’il explique la majorité, ou bien qu’il omet un aspect substantiel de la structure de similarité en le comparant ensuite aux limites imposées par le bruit (*noise ceiling*). Cette approche est très puissante, permettant de mettre en lien des données physiologiques diverses, des données comportementales, et aussi des modèles théoriques du traitement de l’information dans les réseaux neuronaux (Kriegeskorte *et al.*, b).

Ce dernier point est particulièrement important, de par la réémergence récente des réseaux de neurones artificiels pour l’analyse de données dans les techniques d’ “apprentissage profond” (*deep-learning*) (LeCun *et al.*). Ces architectures de traitement de données, inspirées de la neurobiologie, permettent d’automatiser des tâches complexes, en apprenant par la pondération de poids synaptiques entre des neurones virtuels à restituer l’information requise, à la manière de leurs analogues biologiques. Ces développements *in-silico* simplifiant la simulation à plus large échelle, ils inspirent réciproquement l’analyse des données physiologiques. Il est en effet possible de calculer la similarité de patrons d’activité *in-silico* aux différents niveaux d’un réseau de neurones analysant différents types de stimuli puis de la comparer à

la similarité observée *in-vivo* lors de la présentation des mêmes stimuli aux participants pour ainsi évaluer si une architecture de traitement est biologiquement plausible (Cichy et Teng). Cette approche a principalement été appliquée à la voie ventrale de reconnaissance visuelle en lien avec des modèles d'apprentissage profond convolutionnels (Cichy *et al.*; Khaligh-Razavi et Kriegeskorte; Yamins *et al.*; Güçlü et Gerven), mais aussi au traitement du son dans le cortex auditif (Güçlütürk *et al.*; Güçlü *et al.*). Le PCM, en permettant la comparaison entre des modèles *in-vivo* et *in-silico* représente un pas important dans la compréhension du fonctionnement cérébral, et pourra guider le développement de modélisations de plus en plus complexes pour permettre l'émergence d'une intelligence artificielle. Dans le cas de l'apprentissage moteur, de telles approches pourraient permettre de comprendre la manière dont les mouvements sont encodés dans des circuits neuronaux (Goudar et Buonomano), ainsi que l'évolution de cet encodage lors de leur apprentissage. Une telle compréhension de l'encodage des mouvements au sein de réseau neuronaux locaux pourraient notamment aider à l'implémentation d'interfaces cerveau-machine dans des buts thérapeutiques.

### **3.4.3. Consolidation de la mémoire pendant le sommeil : manipulation causales des traces mnésiques.**

Bien que les connaissances sur les mécanismes induisant la consolidation de différents types de mémoires pendant le sommeil, ont évolué considérablement ces dernières années, encore un grand nombre de leurs aspects restent inconnus. De ceux-ci, deux aspects interdépendants sont le mécanisme supposé de marquage sélectif de certaines mémoires lors de l'éveil qui entraîne leur réactivation lors du sommeil (Lesburguères *et al.*), ainsi que le locus spatial de ce marquage qui doit alors initier la communication avec l'ensemble des acteurs supportant la réactivation : le thalamus, l'hippocampe et le cortex. Le "modèle en deux phases" (Buzsáki, c,a) émet l'hypothèse que l'hippocampe bénéficie d'une plasticité rapide, et initie le "transfert" vers le cortex lors de la consolidation. Cependant, certaines études suggèrent qu'une boucle partant du cortex, réactivant l'hippocampe et revenant au cortex (Rothschild *et al.*) serait le mécanisme qui permettrait la réactivation et le renforcement synaptique supportant la mémoire. Cette hypothèse est supportée par des expériences en réactivation ciblée de la mémoire qui indiquent que l'activation du cortex auditif lors de la présentation d'un son conditionnant l'apprentissage pendant le sommeil, entraînerait la réactivation de l'hippocampe (Bendor et Wilson). Celui-ci réactiverait à son tour le cortex auditif (Rothschild *et al.*), mais aussi peut-être les autres cortex supportant l'apprentissage conditionné, permettant ainsi la synchronisation de réseau à large échelle. Selon ce modèle, ce serait donc au niveau du cortex que le mécanisme de marquage aurait lieu pendant l'apprentissage (Lesburguères *et al.*), et dépendrait donc des réseaux supportant fonctionnellement l'expression de cette trace mnésique. Par exemple, une pratique motrice intense induirait un marquage neurobiochimique important



dans les régions ayant supporté l'apprentissage, et la présentation d'une odeur ou un son, ou encore l'association à une valence émotionnelle ou une récompense forte pourrait similairement marquer le réseau supportant le traitement de ces informations associées. Les oscillations spécifiques au sommeil déclencheraient alors leur réactivation et, par l'intermédiaire de l'hippocampe et du thalamus, celle d'un réseau associé plus large. Ce mécanisme, encore spéculatif, nécessitera de nouvelles manipulations expérimentales, autant chez l'humain que chez l'animal afin d'être vérifiée.

Par la compréhension du mécanisme initiant la réactivation, il serait possible d'affiner les différentes méthodes qui permettent la manipulation du sommeil dans le but de son renforcement. Celles-ci ont des applications potentielles pour l'amélioration de la mémoire dans des conditions neurodégénératives, ou la réhabilitation, notamment motrices, suivant les lésions d'accidents vasculaires ou traumatiques. En effet, différentes techniques ayant pour but de manipuler les périodes de sommeil ont été étudiées. Certaines visent l'augmentation de la densité et l'amplitude des fuseaux ou des ondes lentes par des stimulations auditives (Antony et Paller; Ngo *et al.*, b,a,c) et transcrâniennes par des ondes magnétiques ou des courants électriques (Lustenberger *et al.*; Massimini *et al.*, a). D'autres utilisent un protocole de réactivation ciblée de la mémoire, permettant la manipulation d'une trace mnésique spécifique (voir Oudiette et Paller), tel qu'évoqué plus tôt.

Par ailleurs, les méthodes de stimulations auditives des ondes lentes ont très récemment été implémentées dans des équipements grand public. Cette démarche pose des questions de santé publique car les effets à long-terme de telles stimulations ne sont que peu connus, tout comme la généralisation de leur implication sur le fonctionnement des systèmes de mémoire au sens large. En particulier, un aspect encore peu exploré des mécanismes de consolidation est la gestion de la compétition entre plusieurs nouvelles traces mnésiques pour l'utilisation des périodes temporellement limitées de sommeil en tant que fenêtres privilégiées pour la consolidation. Par exemple, si une méthode de détection et stimulation d'ondes lentes en circuit fermé est basée uniquement sur le signal d'une électrode occipitale, l'on peut se demander si l'amélioration de la mémoire ne sera en lien qu'avec les contenus traités par le cortex occipital visuel, et si elle le sera en détriment d'autres systèmes de mémoire.

En somme, l'acquisition d'une seule trace mnésique a été largement étudié, et ce pour les différents systèmes de mémoire. Néanmoins, des investigations plus écologiques de multiples apprentissages sur plusieurs jours consécutifs, et leurs interactions, seront nécessaires pour comprendre plus précisément les systèmes de marquage, de compétition pour la consolidation, ainsi que les facteurs les influençant. Ceci permettra éventuellement d'orienter les stratégies thérapeutiques dans les pathologies affectant le fonctionnement normal de la mémoire.

### 3.5. CONCLUSION

Une habileté motrice repose de manière différenciée sur de multiples processus cognitifs au cours de son apprentissage. Ils concourent à une réorganisation progressive d'un réseau distribué aux niveaux cortical et sous-cortical, afin de supporter un encodage optimal, stable et robuste de la séquence de mouvements. Cette plasticité intervient, non seulement pendant les périodes de pratique, mais aussi par un retraitement hors-ligne des traces mnésiques intervenant en partie pendant le sommeil. Nos résultats démontrent pour la première fois chez l'humain que c'est principalement dans les régions dorso-latérales du striatum et les cortex moteurs secondaires que se forment des représentations durables des séquences. En revanche, les régions hippocampiques semblent supporter leur encodage rapide au début de l'apprentissage, mais cette représentation serait moins pertinente dans l'expression de l'habileté après la consolidation. Les nouvelles techniques d'investigation de patrons d'activité BOLD utilisées ici montrent un intérêt dans l'étude de la plasticité à différentes échelles temporelles. Elles bénéficient de nouvelles approches d'acquisition haute-résolution et de traitement optimisé des données IRMf. Ainsi, cette thèse contribue significativement à l'interprétation robuste et fiable des patrons d'activité cérébrale en relation aux phénomènes de plasticité dans le système moteur chez l'humain.

# Bibliographie

---

Abe, M., H. Schambra, E. Wassermann, D. Luckenbaugh, N. Schweighofer et L. Cohen. «Reward improves long-term retention of a motor memory through induction of offline memory gains», vol. 21, n° 7, doi :10.1016/j.cub.2011.02.030, p. 557–562, ISSN 0960-9822. URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0960982211002211>.

Abrahamse, E., M. Ruitenberg, E. De Kleine et W. B. Verwey. «Control of automated behavior : insights from the discrete sequence production task», vol. 7, doi :10.3389/fnhum.2013.00082, ISSN 1662-5161. URL <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnhum.2013.00082/full>.

Ackermann, S. et B. Rasch. «Differential effects of non-REM and REM sleep on memory consolidation?», vol. 14, n° 2, doi :10.1007/s11910-013-0430-8, p. 1–10, ISSN 1528-4042, 1534-6293. URL <http://link.springer.com/article/10.1007/s11910-013-0430-8>.

Aguirre, G. K., M. G. Mattar et L. Magis-Weinberg. «de bruijn cycles for neural decoding», vol. 56, n° 3, doi :10.1016/j.neuroimage.2011.02.005, p. 1293–1300, ISSN 1053-8119. URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1053811911001431>.

Albouy, G., S. Fogel, B. R. King, S. Laventure, H. Benali, A. Karni, J. Carrier, E. M. Robertson et J. Doyon. a, «Maintaining vs. enhancing motor sequence memories : Respective roles of striatal and hippocampal systems», vol. 108, doi :10.1016/j.neuroimage.2014.12.049, p. 423–434, ISSN 1053-8119. URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1053811914010416>.

Albouy, G., S. Fogel, H. Pottiez, V. A. Nguyen, L. Ray, O. Lungu, J. Carrier, E. Robertson et J. Doyon. b, «Daytime sleep enhances consolidation of the spatial but not motoric representation of motor sequence memory», vol. 8, n° 1, doi :10.1371/journal.pone.0052805, p. e52805. URL <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0052805>.

Albouy, G., B. R. King, P. Maquet et J. Doyon. c, «Hippocampus and striatum : Dynamics and interaction during acquisition and sleep-related motor sequence memory consolidation», vol. 23, n° 11, doi :10.1002/hipo.22183, p. 985–1004, ISSN 1098-1063. URL <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hipo.22183/abstract>.

Albouy, G., B. R. King, C. Schmidt, M. Desseilles, T. T. Dang-Vu, E. Balteau, C. Phillips, C. Degueldre, P. Orban, H. Benali, P. Peigneux, A. Luxen, A. Karni, J. Doyon, P. Maquet et M. Korman. d, «Cerebral activity associated with transient sleep-facilitated reduction in motor memory vulnerability to interference», vol. 6, doi :10.1038/srep34948, p. 34948, ISSN 2045-2322. URL <https://www.nature.com/articles/srep34948>.

Albouy, G., V. Sterpenich, E. Balteau, G. Vandewalle, M. Desseilles, T. Dang-Vu, A. Darsaud, P. Ruby, P.-H. Luppi, C. Degueldre, P. Peigneux, A. Luxen et P. Maquet. e, «Both the hippocampus and striatum are involved in consolidation of motor sequence memory», vol. 58, n° 2, doi :10.1016/j.neuron.2008.02.008, p. 261–272, ISSN 0896-6273. URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S089662730800130X>.

Albouy, G., V. Sterpenich, G. Vandewalle, A. Darsaud, S. Gais, G. Rauchs, M. Desseilles, M. Boly, T. Dang-Vu, E. Balteau, C. Degueldre, C. Phillips, A. Luxen et P. Maquet. f, «Interaction between hippocampal and striatal systems predicts subsequent consolidation of motor sequence memory», vol. 8, n° 3, doi :10.1371/journal.pone.0059490, p. e59 490, ISSN 1932-6203. URL <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0059490>.

Allefeld, C., K. Görgen et J.-D. Haynes. «Valid population inference for information-based imaging : Information prevalence inference», URL <http://arxiv.org/abs/1512.00810>.

Amzica, F. et M. Steriade. «Integration of low-frequency sleep oscillations in corticothalamic networks», vol. 60, n° 2, p. 229–245, ISSN 0065-1400.

Andersson, J. L. R., M. S. Graham, I. Drobnjak, H. Zhang, N. Filippini et M. Bastiani. a, «Towards a comprehensive framework for movement and distortion correction of diffusion MR images : Within volume movement», vol. 152, doi :10.1016/j.neuroimage.2017.02.085, p. 450–466, ISSN 1053-8119. URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1053811917301945>.

Andersson, J. L. R., S. Skare et J. Ashburner. b, «How to correct susceptibility distortions in spin-echo echo-planar images : application to diffusion tensor imaging», vol. 20, n° 2, doi :10.1016/S1053-8119(03)00336-7, p. 870–888, ISSN 1053-8119. URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1053811903003367>.

Andrillon, T., Y. Nir, R. J. Staba, F. Ferrarelli, C. Cirelli, G. Tononi et I. Fried. «Sleep spindles in humans : Insights from intracranial EEG and unit recordings», vol. 31, n° 49, doi :10.1523/JNEUROSCI.2604-11.2011, p. 17 821–17 834, ISSN 0270-6474, 1529-2401. URL <http://www.jneurosci.org/content/31/49/17821>.

Antonenko, D., S. Diekelmann, C. Olsen, J. Born et M. Mölle. «Napping to renew learning capacity : enhanced encoding after stimulation of sleep slow oscillations», vol. 37, n° 7, doi :10.1111/ejn.12118, p. 1142–1151, ISSN 1460-9568. URL <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ejn.12118/abstract>.

Antony, J. W. et K. A. Paller. «Using oscillating sounds to manipulate sleep spindles», vol. 40, n° 3, doi :10.1093/sleep/zsw068, ISSN 0161-8105. URL <https://academic.oup.com/sleep/article/40/3/zsw068/2667758>.

Arbuckle, S. A., A. Yokoi, J. A. Pruszynski et J. Diedrichsen. «Stability of representational geometry across a wide range of fMRI activity levels», doi :10.1101/266585, p. 266 585. URL <https://www.biorxiv.org/content/early/2018/02/16/266585>.

Atallah, H. E., D. Lopez-Paniagua, J. W. Rudy et R. C. O'Reilly. «Separate neural substrates for skill learning and performance in the ventral and dorsal striatum», vol. 10, n° 1, doi :10.1038/nm1817, p. 126–131, ISSN 1546-1726. URL <https://www.nature.com/articles/nm1817>.

- Avants, B. B., C. L. Epstein, M. Grossman et J. C. Gee. «Symmetric diffeomorphic image registration with cross-correlation : Evaluating automated labeling of elderly and neurodegenerative brain», vol. 12, n° 1, doi :10.1016/j.media.2007.06.004, p. 26–41, ISSN 1361-8415. URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1361841507000606>.
- Barakat, M., J. Carrier, K. Debas, O. Lungu, S. Fogel, G. Vandewalle, R. D. Hoge, P. Bellec, A. Karni, L. G. Ungerleider, H. Benali et J. Doyon. a, «Sleep spindles predict neural and behavioral changes in motor sequence consolidation», vol. 34, n° 11, doi :10.1002/hbm.22116, p. 2918–2928, ISSN 1097-0193. URL <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hbm.22116/abstract>.
- Barakat, M., J. Doyon, K. Debas, G. Vandewalle, A. Morin, G. Poirier, N. Martin, M. Lafortune, A. Karni, L. G. Ungerleider, H. Benali et J. Carrier. b, «Fast and slow spindle involvement in the consolidation of a new motor sequence», vol. 217, n° 1, doi :10.1016/j.bbr.2010.10.019, p. 117–121, ISSN 0166-4328. URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0166432810006911>.
- Bassett, D. S., M. Yang, N. F. Wymbs et S. T. Grafton. «Learning-induced autonomy of sensorimotor systems», doi :10.1038/nn.3993, ISSN 1097-6256. URL <http://www.nature.com/neuro/journal/vaop/ncurrent/full/nn.3993.html>.
- Battaglia, F. P., G. R. Sutherland et B. L. McNaughton. «Hippocampal sharp wave bursts coincide with neocortical “up-state” transitions», vol. 11, n° 6, doi :10.1101/lm.73504, p. 697–704, ISSN 1072-0502, 1549-5485. URL <http://learnmem.cshlp.org/content/11/6/697>.
- Beck, A. T., C. H. Ward, M. Mendelson, J. Mock et J. Erbaugh. «An inventory for measuring depression», vol. 4, p. 561–571, ISSN 0003-990X.
- Bendor, D. et M. A. Wilson. «Biasing the content of hippocampal replay during sleep», vol. 15, n° 10, doi :10.1038/nn.3203, p. 1439–1444, ISSN 1097-6256. URL <http://www.nature.com/neuro/journal/v15/n10/full/nn.3203.html>.
- Bergmann, T. O. et J. Born. «Phase-amplitude coupling : A general mechanism for memory processing and synaptic plasticity?», vol. 97, n° 1, doi :10.1016/j.neuron.2017.12.023, p. 10–13, ISSN 0896-6273. URL <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0896627317311704>.
- Berlot, E., N. J. Popp et J. Diedrichsen. «In search of the engram, 2017», vol. 20, doi :10.1016/j.cobeha.2017.11.003, p. 56–60, ISSN 2352-1546. URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2352154617301353>.
- de Beukelaar, T. T., D. G. Woolley et N. Wenderoth. «Gone for 60 seconds : Reactivation length determines motor memory degradation during reconsolidation», vol. 59, doi :10.1016/j.cortex.2014.07.008, p. 138–145, ISSN 0010-9452. URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0010945214002299>.
- Beukema, P., J. Diedrichsen et T. Verstynen. «Binding during sequence learning does not alter cortical representations of individual actions», doi :10.1101/255794, p. 255 794. URL <https://www.biorxiv.org/content/early/2018/01/30/255794>.
- Bierens, H. J. «Topics in advanced econometrics : Estimation, testing, and specification of cross-section and time series models», Cambridge University Press, ISBN 978-0-521-56511-0. Google-Books-ID : M5QBuJVtbWQC.

- Bollmann, S., L. Kasper, S. J. Vannestjo, A. O. Diaconescu, B. E. Dietrich, S. Gross, K. E. Stephan et K. P. Pruessmann. «Analysis and correction of field fluctuations in fMRI data using field monitoring», vol. 154, doi :10.1016/j.neuroimage.2017.01.014, p. 92–105, ISSN 1053-8119. URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1053811917300149>.
- Bollu, T., S. C. Whitehead, N. Prasad, J. R. Walker, N. Shyamkumar, R. Subramaniam, B. M. Kardon, I. Cohen et J. H. Goldberg. «Cortical control of kinematic primitives in mice performing a hold-still-center-out reach task», doi :10.1101/304907, p. 304907. URL <https://www.biorxiv.org/content/early/2018/04/21/304907>.
- Bonjean, M., T. Baker, M. Lemieux, I. Timofeev, T. Sejnowski et M. Bazhenov. «Corticothalamic feedback controls sleep spindle duration in vivo», vol. 31, n° 25, doi :10.1523/JNEUROSCI.0077-11.2011, p. 9124–9134, ISSN 0270-6474, 1529-2401. URL <http://www.jneurosci.org/content/31/25/9124>.
- Borbély, A. A., S. Daan, A. Wirz-Justice et T. Deboer. «The two-process model of sleep regulation : a reappraisal», vol. 25, n° 2, doi :10.1111/jsr.12371, p. 131–143, ISSN 0962-1105. URL <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jsr.12371>.
- Born, J. et I. Wilhelm. «System consolidation of memory during sleep», vol. 76, n° 2, doi :10.1007/s00426-011-0335-6, p. 192–203, ISSN 0340-0727, 1430-2772. URL <http://link.springer.com/article/10.1007/s00426-011-0335-6>.
- Bottary, R., A. Sonni, D. Wright et R. M. C. Spencer. «Insufficient chunk concatenation may underlie changes in sleep-dependent consolidation of motor sequence learning in older adults», vol. 23, n° 9, doi :10.1101/lm.043042.116, p. 455–459, ISSN 1072-0502, 1549-5485. URL <http://learnmem.cshlp.org/content/23/9/455>.
- Boutin, A., B. Pinsard, A. Boré, J. Carrier, S. M. Fogel et J. Doyon. «Transient synchronization of hippocampo-striato-thalamo-cortical networks during sleep spindle oscillations induces motor memory consolidation», vol. 169, doi :10.1016/j.neuroimage.2017.12.066, p. 419–430, ISSN 1053-8119. URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S105381191731090X>.
- Brashers-Krug, T., R. Shadmehr et E. Bizzi. «Consolidation in human motor memory», vol. 382, n° 6588, doi :10.1038/382252a0, p. 252–255, ISSN 1476-4687. URL <https://www.nature.com/articles/382252a0>.
- Brawn, T. P., K. M. Fenn, H. C. Nusbaum et D. Margoliash. «Consolidating the effects of waking and sleep on motor-sequence learning», vol. 30, n° 42, doi :10.1523/JNEUROSCI.3295-10.2010, p. 13977–13982, ISSN 0270-6474. URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2978076/>.
- Buysse, D. J., C. F. Reynolds III, T. H. Monk, S. R. Berman et D. J. Kupfer. «The pittsburgh sleep quality index : A new instrument for psychiatric practice and research», vol. 28, n° 2, doi : 10.1016/0165-1781(89)90047-4, p. 193–213, ISSN 0165-1781. URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0165178189900474>.
- Buzsáki, G. a, «The hippocampo-neocortical dialogue», vol. 6, n° 2, doi :10.1093/cercor/6.2.81, p. 81–92, ISSN 1047-3211. URL <https://academic.oup.com/cercor/article/6/2/81/338711>.
- Buzsáki, G. b, «Memory consolidation during sleep : a neurophysiological perspective», vol. 7 Suppl 1, p. 17–23, ISSN 0962-1105.

- Buzsáki, G. c, «Two-stage model of memory trace formation : A role for “noisy” brain states», vol. 31, n° 3, doi :10.1016/0306-4522(89)90423-5, p. 551–570, ISSN 0306-4522. URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0306452289904235>.
- Cairney, S. A., S. J. Durrant, J. Hulleman et P. A. Lewis. a, «Targeted memory reactivation during slow wave sleep facilitates emotional memory consolidation», vol. 37, n° 4, doi :10.5665/sleep.3572, p. 701–707, ISSN 0161-8105. URL <https://academic.oup.com/sleep/article/37/4/701/2416864>.
- Cairney, S. A., A. a. V. Guttesen, N. E. Marj et B. P. Staresina. b, «Memory consolidation is linked to spindle-mediated information processing during sleep», vol. 0, n° 0, doi :10.1016/j.cub.2018.01.087, ISSN 0960-9822. URL [http://www.cell.com/current-biology/abstract/S0960-9822\(18\)30153-2](http://www.cell.com/current-biology/abstract/S0960-9822(18)30153-2).
- Cellini, N. et E. A. McDevitt. «The temporal dynamics of motor memory across wake and sleep», vol. 35, n° 35, doi :10.1523/JNEUROSCI.2429-15.2015, p. 12 085–12 087, ISSN 0270-6474, 1529-2401. URL <http://www.jneurosci.org/content/35/35/12085>.
- Censor, N., E. Dayan et L. G. Cohen. «Cortico-subcortical neuronal circuitry associated with re-consolidation of human procedural memories», vol. 58, doi :10.1016/j.cortex.2013.05.013, p. 281–288, ISSN 0010-9452. URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S001094521300141X>.
- Cichy, R. M., A. Khosla, D. Pantazis, A. Torralba et A. Oliva. «Comparison of deep neural networks to spatio-temporal cortical dynamics of human visual object recognition reveals hierarchical correspondence», vol. 6, doi :10.1038/srep27755, p. 27 755, ISSN 2045-2322. URL <https://www.nature.com/articles/srep27755>.
- Cichy, R. M. et S. Teng. «Resolving the neural dynamics of visual and auditory scene processing in the human brain : a methodological approach», vol. 372, n° 1714, doi :10.1098/rstb.2016.0108, p. 20160 108, ISSN 0962-8436, 1471-2970. URL <http://rstb.royalsocietypublishing.org/content/372/1714/20160108>.
- Clemens, Z., M. Mölle, L. Eröss, P. Barsi, P. Halász et J. Born. a, «Temporal coupling of parahippocampal ripples, sleep spindles and slow oscillations in humans», vol. 130, n° 11, doi : 10.1093/brain/awm146, p. 2868–2878, ISSN 0006-8950, 1460-2156. URL <http://brain.oxfordjournals.org/content/130/11/2868>.
- Clemens, Z., M. Mölle, L. Eröss, R. Jakus, G. Rásonyi, P. Halász et J. Born. b, «Fine-tuned coupling between human parahippocampal ripples and sleep spindles», vol. 33, n° 3, doi : 10.1111/j.1460-9568.2010.07505.x, p. 511–520, ISSN 1460-9568. URL <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1460-9568.2010.07505.x/abstract>.
- Combrisson, E. et K. Jerbi. «Exceeding chance level by chance : The caveat of theoretical chance levels in brain signal classification and statistical assessment of decoding accuracy», vol. 250, doi : 10.1016/j.jneumeth.2015.01.010, p. 126–136, ISSN 0165-0270. URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0165027015000114>.
- Corbit, V. L., S. E. Ahmari et A. H. Gittis. «A corticostriatal balancing act supports skill learning», vol. 96, n° 2, doi :10.1016/j.neuron.2017.09.046, p. 253–255, ISSN 0896-6273. URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0896627317309157>.

Costa, R. M., D. Cohen et M. A. L. Nicolelis. «Differential corticostriatal plasticity during fast and slow motor skill learning in mice», vol. 14, n° 13, doi :10.1016/j.cub.2004.06.053, p. 1124–1134, ISSN 0960-9822. URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0960982204004658>.

Cousins, J. N., W. El-Deredy, L. M. Parkes, N. Hennies et P. A. Lewis. a, «Cued memory reactivation during slow-wave sleep promotes explicit knowledge of a motor sequence», vol. 34, n° 48, doi :10.1523/JNEUROSCI.1011-14.2014, p. 15 870–15 876, ISSN 0270-6474, 1529-2401. URL <http://www.jneurosci.org/content/34/48/15870>.

Cousins, J. N., W. El-Deredy, L. M. Parkes, N. Hennies et P. A. Lewis. b, «Cued reactivation of motor learning during sleep leads to overnight changes in functional brain activity and connectivity», vol. 14, n° 5, doi :10.1371/journal.pbio.1002451, p. e1002 451, ISSN 1545-7885. URL <http://journals.plos.org/plosbiology/article?id=10.1371/journal.pbio.1002451>.

Cox, R., W. F. Hofman et L. M. Talamini. «Involvement of spindles in memory consolidation is slow wave sleep-specific», vol. 19, n° 7, doi :10.1101/lm.026252.112, p. 264–267, ISSN 1072-0502, 1549-5485. URL <http://learnmem.cshlp.org/content/19/7/264>.

Dale, A. M., B. Fischl et M. I. Sereno. «Cortical surface-based analysis : I. segmentation and surface reconstruction», vol. 9, n° 2, doi :10.1006/nimg.1998.0395, p. 179–194, ISSN 1053-8119. URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1053811998903950>.

Davachi, L. et S. DuBrow. «How the hippocampus preserves order : the role of prediction and context», vol. 19, n° 2, doi :10.1016/j.tics.2014.12.004, p. 92–99, ISSN 1364-6613. URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1364661314002563>.

Dayan, E. et L. Cohen. «Neuroplasticity subserving motor skill learning», vol. 72, n° 3, doi : 10.1016/j.neuron.2011.10.008, p. 443–454, ISSN 0896-6273. URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0896627311009184>.

Debas, K., J. Carrier, M. Barakat, G. Marrelec, P. Bellec, A. H. Tahar, A. Karni, L. G. Ungerleider, H. Benali et J. Doyon. a, «Off-line consolidation of motor sequence learning results in greater integration within a cortico-striatal functional network», vol. 99, doi :10.1016/j.neuroimage.2014.05.022, p. 50–58, ISSN 1053-8119. URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1053811914003875>.

Debas, K., J. Carrier, P. Orban, M. Barakat, O. Lungu, G. Vandewalle, A. H. Tahar, P. Bellec, A. Karni, L. G. Ungerleider, H. Benali et J. Doyon. b, «Brain plasticity related to the consolidation of motor sequence learning and motor adaptation», vol. 107, n° 41, doi :10.1073/pnas.1013176107, p. 17 839–17 844, ISSN 0027-8424, 1091-6490. URL <http://www.pnas.org/content/107/41/17839>.

Destrebecqz, A., P. Peigneux, S. Laureys, C. Degueldre, G. D. Fiore, J. Aerts, A. Luxen, M. V. D. Linden, A. Cleeremans et P. Maquet. «The neural correlates of implicit and explicit sequence learning : Interacting networks revealed by the process dissociation procedure», vol. 12, n° 5, doi :10.1101/lm.95605, p. 480–490, ISSN 1072-0502, 1549-5485. URL <http://learnmem.cshlp.org/content/12/5/480>.

Diba, K. et G. Buzsáki. «Forward and reverse hippocampal place-cell sequences during ripples», vol. 10, n° 10, doi :10.1038/nn1961, p. 1241–1242, ISSN 1097-6256. URL <http://www.nature.com/neuro/journal/v10/n10/abs/nn1961.html>.



Diedrichsen, J. et K. Kornysheva. «Motor skill learning between selection and execution», vol. 19, n° 4, doi :10.1016/j.tics.2015.02.003, p. 227–233, ISSN 1364-6613. URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1364661315000273>.

Diedrichsen, J. et N. Kriegeskorte. «Representational models : A common framework for understanding encoding, pattern-component, and representational-similarity analysis», vol. 13, n° 4, doi :10.1371/journal.pcbi.1005508, p. e1005 508, ISSN 1553-7358. URL <http://journals.plos.org/ploscompbiol/article?id=10.1371/journal.pcbi.1005508>.

Diedrichsen, J., S. Provost et H. Zareamoghaddam. a, «On the distribution of cross-validated mahalnobis distances», URL <http://arxiv.org/abs/1607.01371>.

Diedrichsen, J. et R. Shadmehr. «Detecting and adjusting for artifacts in fMRI time series data», vol. 27, n° 3, doi :10.1016/j.neuroimage.2005.04.039, p. 624–634, ISSN 1053-8119. URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1053811905003095>.

Diedrichsen, J., A. Yokoi et S. A. Arbuckle. b, «Pattern component modeling : A flexible approach for understanding the representational structure of brain activity patterns», doi :10.1016/j.neuroimage.2017.08.051, ISSN 1053-8119. URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1053811917306985>.

Diekelmann, S., S. Biggel, B. Rasch et J. Born. a, «Offline consolidation of memory varies with time in slow wave sleep and can be accelerated by cuing memory reactivations», vol. 98, n° 2, doi :10.1016/j.nlm.2012.07.002, p. 103–111, ISSN 1074-7427. URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1074742712000925>.

Diekelmann, S., C. Büchel, J. Born et B. Rasch. b, «Labile or stable : opposing consequences for memory when reactivated during waking and sleep», vol. 14, n° 3, doi :10.1038/nn.2744, p. 381–386, ISSN 1097-6256. URL <http://www.nature.com/neuro/journal/v14/n3/full/nn.2744.html>.

Dijk, D. J., D. G. M. Beersma et S. Daan. «EEG power density during nap sleep : Reflection of an hourglass measuring the duration of prior wakefulness», vol. 2, n° 3, doi : 10.1177/074873048700200304, p. 207–219, ISSN 0748-7304. URL <https://doi.org/10.1177/074873048700200304>.

Doyon, J., P. Bellec, R. Amsel, V. Penhune, O. Monchi, J. Carrier, S. Lehéricy et H. Benali. a, «Contributions of the basal ganglia and functionally related brain structures to motor learning», vol. 199, n° 1, doi :10.1016/j.bbr.2008.11.012, p. 61–75, ISSN 0166-4328. URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0166432808006281>.

Doyon, J. et H. Benali. «Reorganization and plasticity in the adult brain during learning of motor skills», vol. 15, n° 2, doi :10.1016/j.conb.2005.03.004, p. 161–167, ISSN 0959-4388. URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S095943880500036X>.

Doyon, J., E. Gabitov, S. Vahdat, O. Lungu et A. Boutin. b, «Current issues related to motor sequence learning in humans», vol. 20, doi :10.1016/j.cobeha.2017.11.012, p. 89–97, ISSN 2352-1546. URL <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2352154617301213>.

Doyon, J., M. Korman, A. Morin, V. Dostie, A. H. Tahar, H. Benali, A. Karni, L. G. Ungerleider et J. Carrier. c, «Contribution of night and day sleep vs. simple passage of time to the consolidation of motor sequence and visuomotor adaptation learning», vol. 195, n° 1, doi :10.1007/s00221-009-1748-y, p. 15–26, ISSN 0014-4819, 1432-1106. URL <https://link.springer.com/article/10.1007/s00221-009-1748-y>.

Doyon, J., V. Penhune et L. G. Ungerleider. d, «Distinct contribution of the cortico-striatal and cortico-cerebellar systems to motor skill learning», vol. 41, n° 3, doi :10.1016/S0028-3932(02)00158-6, p. 252–262, ISSN 0028-3932. URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0028393202001586>.

Doyon, J., A. W. Song, A. Karni, F. Lalonde, M. M. Adams et L. G. Ungerleider. e, «Experience-dependent changes in cerebellar contributions to motor sequence learning», vol. 99, n° 2, doi : 10.1073/pnas.022615199, p. 1017–1022, ISSN 0027-8424, 1091-6490. URL <http://www.pnas.org/content/99/2/1017>.

Drosopoulos, S., E. Windau, U. Wagner et J. Born. «Sleep enforces the temporal order in memory», vol. 2, n° 4, doi :10.1371/journal.pone.0000376, p. e376, ISSN 1932-6203. URL <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0000376>.

Dubois, J., A. O. d. Berker et D. Y. Tsao. «Single-unit recordings in the macaque face patch system reveal limitations of fMRI MVPA», vol. 35, n° 6, doi :10.1523/JNEUROSCI.4037-14.2015, p. 2791–2802, ISSN 0270-6474, 1529-2401. URL <http://www.jneurosci.org/content/35/6/2791>.

Dubé, J., M. Lafortune, C. Bedetti, M. Bouchard, J. F. Gagnon, J. Doyon, A. C. Evans, J.-M. Lina et J. Carrier. «Cortical thinning explains changes in sleep slow waves during adulthood», vol. 35, n° 20, doi :10.1523/JNEUROSCI.3956-14.2015, p. 7795–7807, ISSN 0270-6474, 1529-2401. URL <http://www.jneurosci.org/content/35/20/7795>.

Dudai, Y. «The restless engram : Consolidations never end», vol. 35, n° 1, doi : 10.1146/annurev-neuro-062111-150500, p. 227–247, ISSN 0147-006X. URL <https://www.annualreviews.org/doi/10.1146/annurev-neuro-062111-150500>.

Dudai, Y., A. Karni et J. Born. «The consolidation and transformation of memory», vol. 88, n° 1, doi :10.1016/j.neuron.2015.09.004, p. 20–32, ISSN 0896-6273. URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0896627315007618>.

Ejaz, N., M. Hamada et J. Diedrichsen. «Hand use predicts the structure of representations in sensorimotor cortex», vol. 18, n° 7, doi :10.1038/nn.4038, p. 1034–1040, ISSN 1097-6256. URL <http://www.nature.com/neuro/journal/v18/n7/full/nn.4038.html>.

Eklund, A., M. Andersson, C. Josephson, M. Johannesson et H. Knutsson. a, «Does parametric fMRI analysis with SPM yield valid results?—an empirical study of 1484 rest datasets», vol. 61, n° 3, doi :10.1016/j.neuroimage.2012.03.093, p. 565–578, ISSN 1053-8119. URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1053811912003825>.

Eklund, A., T. E. Nichols et H. Knutsson. b, «Cluster failure : Why fMRI inferences for spatial extent have inflated false-positive rates», vol. 113, n° 28, doi :10.1073/pnas.1602413113, p. 7900–7905, ISSN 0027-8424, 1091-6490. URL <http://www.pnas.org/content/113/28/7900>.

El-Sharkawy, A. M., M. Schär, P. A. Bottomley et E. Atalar. «Monitoring and correcting spatio-temporal variations of the MR scanner's static magnetic field», vol. 19, n° 5, doi :10.1007/s10334-006-0050-2, p. 223–236, ISSN 0968-5243.

Eschenko, O., W. Ramadan, M. Mölle, J. Born et S. J. Sara. «Sustained increase in hippocampal sharp-wave ripple activity during slow-wave sleep after learning», vol. 15, n° 4, doi :10.1101/lm.726008, p. 222–228, ISSN 1072-0502, 1549-5485. URL <http://learnmem.cshlp.org/content/15/4/222>.

Etzel, J. «MVPA permutation schemes : Permutation testing for the group level», dans *2015 International Workshop on Pattern Recognition in NeuroImaging (PRNI)*, p. 65–68, doi :10.1109/PRNI.2015.29.

Etzel, J. A. et T. S. Braver. «MVPA permutation schemes : Permutation testing in the land of cross-validation», dans *2013 International Workshop on Pattern Recognition in Neuroimaging (PRNI)*, p. 140–143, doi :10.1109/PRNI.2013.44.

Etzel, J. A., M. W. Cole et T. S. Braver. a, «Looking outside the searchlight», dans *Machine Learning and Interpretation in Neuroimaging*, édité par G. Langs, I. Rish, M. Grosse-Wentrup et B. Murphy, n° 7263 dans Lecture Notes in Computer Science, Springer Berlin Heidelberg, ISBN 978-3-642-34712-2 978-3-642-34713-9, p. 26–33, doi :10.1007/978-3-642-34713-9\_4. URL [http://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-642-34713-9\\_4](http://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-642-34713-9_4).

Etzel, J. A., J. M. Zacks et T. S. Braver. b, «Searchlight analysis : Promise, pitfalls, and potential», vol. 78, doi :10.1016/j.neuroimage.2013.03.041, p. 261–269, ISSN 1053-8119. URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1053811913002917>.

Evans, J. W., P. Kundu, S. G. Horovitz et P. A. Bandettini. «Separating slow BOLD from non-BOLD baseline drifts using multi-echo fMRI», vol. 105, doi :10.1016/j.neuroimage.2014.10.051, p. 189–197, ISSN 1053-8119. URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1053811914008908>.

Fair, D. A., O. Miranda-Dominguez, A. Z. Snyder, A. A. Perrone, E. A. Earl, A. N. Van, J. M. Koller, E. Feczko, R. L. Klein, A. E. Mirro, J. M. Hampton, B. Adeyemo, T. O. Laumann, C. Gratton, D. J. Greene, B. Schlaggar, D. Hagler, R. Watts, H. Garavan, D. M. Barch, J. T. Nigg, S. E. Petersen, A. Dale, S. W. Feldstein-Ewing, B. J. Nagel et N. U. F. Dosenbach. «Correction of respiratory artifacts in MRI head motion estimates», doi :10.1101/337360, p. 337 360. URL <https://www.biorxiv.org/content/early/2018/06/07/337360>.

Feinberg, D. A. et K. Setsompop. «Ultra-fast MRI of the human brain with simultaneous multi-slice imaging», vol. 229, doi :10.1016/j.jmr.2013.02.002, p. 90–100, ISSN 1090-7807. URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1090780713000311>.

Ferrante, E. et N. Paragios. «Slice-to-volume medical image registration : A survey», vol. 39, doi : 10.1016/j.media.2017.04.010, p. 101–123, ISSN 1361-8415. URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1361841517300701>.

Ferrazzi, G., M. Kuklisova Murgasova, T. Arichi, C. Malamateniou, M. J. Fox, A. Makropoulos, J. Allsop, M. Rutherford, S. Malik, P. Aljabar et J. V. Hajnal. «Resting state fMRI in the moving fetus : A robust framework for motion, bias field and spin history correction», vol. 101,

doi :10.1016/j.neuroimage.2014.06.074, p. 555–568, ISSN 1053-8119. URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1053811914005515>.

Finnie, P. S. B. et K. Nader. «The role of metaplasticity mechanisms in regulating memory destabilization and reconsolidation», vol. 36, n° 7, doi :10.1016/j.neubiorev.2012.03.008, p. 1667–1707, ISSN 0149-7634. URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0149763412000589>.

Fischer, S. et J. Born. «Anticipated reward enhances offline learning during sleep», vol. 35, n° 6, doi :10.1037/a0017256, p. 1586–1593, ISSN 1939-1285(Electronic);0278-7393(Print).

Fischer, S., M. Hallschmid, A. L. Elsner et J. Born. «Sleep forms memory for finger skills», vol. 99, n° 18, doi :10.1073/pnas.182178199, p. 11987–11991, ISSN 0027-8424, 1091-6490. URL <http://www.pnas.org/content/99/18/11987>.

Fischl, B., N. Rajendran, E. Busa, J. Augustinack, O. Hinds, B. T. T. Yeo, H. Mohlberg, K. Amunts et K. Zilles. a, «Cortical folding patterns and predicting cytoarchitecture», vol. 18, n° 8, doi :10.1093/cercor/bhm225, p. 1973–1980, ISSN 1047-3211, 1460-2199. URL <http://cercor.oxfordjournals.org/content/18/8/1973>.

Fischl, B., M. I. Sereno et A. M. Dale. b, «Cortical surface-based analysis : II : Inflation, flattening, and a surface-based coordinate system», vol. 9, n° 2, doi :10.1006/nimg.1998.0396, p. 195–207, ISSN 1053-8119. URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1053811998903962>.

Fischl, B., M. I. Sereno, R. B. Tootell et A. M. Dale. c, «High-resolution intersubject averaging and a coordinate system for the cortical surface», vol. 8, n° 4, p. 272–284, ISSN 1065-9471.

Foerster, B. U., D. Tomasi, E. C. Caparelli, B. U. Foerster, D. Tomasi et E. C. Caparelli. «Magnetic field shift due to mechanical vibration in functional magnetic resonance imaging, magnetic field shift due to mechanical vibration in functional magnetic resonance imaging», vol. 54, 54, n° 5, doi :10.1002/mrm.20695,10.1002/mrm.20695, p. 1261, 1261–1267, 1267, ISSN 1522-2594, 1522-2594. URL <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/mrm.20695/abstract>.

Fogel, S., G. Albouy, B. R. King, O. Lungu, C. Vien, A. Bore, B. Pinsard, H. Benali, J. Carrier et J. Doyon. a, «Reactivation or transformation? motor memory consolidation associated with cerebral activation time-locked to sleep spindles», vol. 12, n° 4, doi :10.1371/journal.pone.0174755, p. e0174755, ISSN 1932-6203. URL <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0174755>.

Fogel, S., N. Martin, M. Lafortune, M. Barakat, K. Debas, S. Laventure, V. Latreille, J.-F. Gagnon, J. Doyon et J. Carrier. b, «NREM sleep oscillations and brain plasticity in aging», vol. 3, doi : 10.3389/fneur.2012.00176, p. 176. URL [http://www.frontiersin.org/Sleep\\_and\\_Chronobiology/10.3389/fneur.2012.00176/abstract](http://www.frontiersin.org/Sleep_and_Chronobiology/10.3389/fneur.2012.00176/abstract).

Fogel, S. M., L. B. Ray, L. Binnie et A. M. Owen. c, «How to become an expert : A new perspective on the role of sleep in the mastery of procedural skills», vol. 125, doi :10.1016/j.nlm.2015.10.004, p. 236–248, ISSN 1074-7427. URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1074742715001847>.

Fogel, S. M., C. T. Smith et K. A. Cote. d, «Dissociable learning-dependent changes in REM and non-REM sleep in declarative and procedural memory systems», vol. 180, n° 1, doi :10.1016/j.bbr.

2007.02.037, p. 48–61, ISSN 0166-4328. URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0166432807001179>.

Foster, D. J. et M. A. Wilson. «Reverse replay of behavioural sequences in hippocampal place cells during the awake state», vol. 440, n° 7084, doi :10.1038/nature04587, p. 680–683, ISSN 0028-0836. URL <http://www.nature.com/nature/journal/v440/n7084/abs/nature04587.html>.

François-Brosseau, F.-E., K. Martinu, A. P. Strafella, M. Petrides, F. Simard et O. Monchi. «Basal ganglia and frontal involvement in self-generated and externally-triggered finger movements in the dominant and non-dominant hand», vol. 29, n° 6, doi :10.1111/j.1460-9568.2009.06671.x, p. 1277–1286, ISSN 1460-9568. URL <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1460-9568.2009.06671.x/abstract>.

Friston, K. J., S. Williams, R. Howard, R. S. Frackowiak et R. Turner. «Movement-related effects in fMRI time-series», vol. 35, n° 3, p. 346–355, ISSN 0740-3194. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8699946>.

Gabitov, E., A. Boutin, B. Pinsard, N. Censor, S. M. Fogel, G. Albouy, B. R. King, H. Benali, J. Carrier, L. G. Cohen, A. Karni et J. Doyon. a, «Re-stepping into the same river : competition problem rather than a reconsolidation failure in an established motor skill», vol. 7, n° 1, doi :10.1038/s41598-017-09677-1, p. 9406, ISSN 2045-2322. URL <https://www.nature.com/articles/s41598-017-09677-1>.

Gabitov, E., A. Boutin, B. Pinsard, N. Censor, S. M. Fogel, G. Albouy, B. R. King, J. Carrier, L. G. Cohen, A. Karni et J. Doyon. b, «Susceptibility of consolidated procedural memory to interference is independent of its active task-based retrieval», vol. 14, n° 1, doi :10.1371/journal.pone.0210876, p. e0210876, ISSN 1932-6203. URL <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0210876>.

Gaudreau, H., J. Carrier et J. Montplaisir. «Age-related modifications of NREM sleep EEG : from childhood to middle age», vol. 10, n° 3, p. 165–172, ISSN 0962-1105.

Gawryluk, J. R., E. L. Mazerolle et R. C. N. D'Arcy. «Does functional MRI detect activation in white matter ? a review of emerging evidence, issues, and future directions», vol. 8, doi :10.3389/fnins.2014.00239, ISSN 1662-453X. URL <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnins.2014.00239/full>.

Genzel, L. et E. M. Robertson. «To replay, perchance to consolidate», vol. 13, n° 10, doi :10.1371/journal.pbio.1002285, p. e1002285. URL <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pbio.1002285>.

Gheysen, F., F. V. Opstal, C. Roggeman, H. V. Waelvelde et W. Fias. «Hippocampal contribution to early and later stages of implicit motor sequence learning», vol. 202, n° 4, doi : 10.1007/s00221-010-2186-6, p. 795–807, ISSN 0014-4819, 1432-1106. URL <https://link.springer.com/article/10.1007/s00221-010-2186-6>.

Gholipour, A., J. A. Estroff et S. K. Warfield. «Robust super-resolution volume reconstruction from slice acquisitions : Application to fetal brain MRI», vol. 29, n° 10, doi :10.1109/TMI.2010.2051680, p. 1739–1758, ISSN 0278-0062.

- Girardeau, G., K. Benchenane, S. I. Wiener, G. Buzsáki et M. B. Zugaro. «Selective suppression of hippocampal ripples impairs spatial memory», vol. 12, n° 10, doi :10.1038/nn.2384, p. 1222–1223, ISSN 1097-6256. URL <http://www.nature.com/neuro/journal/v12/n10/abs/nn.2384.html>.
- Glasser, M. F., S. N. Sotiropoulos, J. A. Wilson, T. S. Coalson, B. Fischl, J. L. Andersson, J. Xu, S. Jbabdi, M. Webster, J. R. Polimeni, D. C. Van Essen et M. Jenkinson. «The minimal pre-processing pipelines for the human connectome project», vol. 80, doi :10.1016/j.neuroimage.2013.04.127, p. 105–124, ISSN 1053-8119. URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1053811913005053>.
- Goense, J., H. Merkle et N. Logothetis. «High-resolution fMRI reveals laminar differences in neurovascular coupling between positive and negative BOLD responses», vol. 76, n° 3, doi : 10.1016/j.neuron.2012.09.019, p. 629–639, ISSN 0896-6273. URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0896627312008549>.
- Goudar, V. et D. V. Buonomano. «Encoding sensory and motor patterns as time-invariant trajectories in recurrent neural networks», vol. 7, doi :10.7554/eLife.31134, p. e31 134, ISSN 2050-084X. URL <https://elifesciences.org/articles/31134>.
- Gowland, P. A. et R. Bowtell. «Theoretical optimization of multi-echo fMRI data acquisition», vol. 52, n° 7, doi :10.1088/0031-9155/52/7/003, p. 1801, ISSN 0031-9155. URL <http://stacks.iop.org/0031-9155/52/i=7/a=003>.
- Grafton, S. T., E. Hazeltine et R. Ivry. «Functional mapping of sequence learning in normal humans», vol. 7, n° 4, doi :10.1162/jocn.1995.7.4.497, p. 497–510, ISSN 0898-929X. URL <https://www.mitpressjournals.org/doi/10.1162/jocn.1995.7.4.497>.
- Graybiel, A. M. a, «The basal ganglia and chunking of action repertoires», vol. 70, n° 1, doi : 10.1006/nlme.1998.3843, p. 119–136, ISSN 1074-7427. URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1074742798938436>.
- Graybiel, A. M. b, «Building action repertoires : memory and learning functions of the basal ganglia», vol. 5, n° 6, doi :10.1016/0959-4388(95)80100-6, p. 733–741, ISSN 0959-4388. URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0959438895801006>.
- Graybiel, A. M. et S. T. Grafton. «The striatum : Where skills and habits meet», vol. 7, n° 8, doi :10.1101/cshperspect.a021691, p. a021 691, ISSN , 1943-0264. URL <http://cshperspectives.cshlp.org/content/7/8/a021691>.
- Gregory, M. D., Y. Agam, C. Selvadurai, A. Nagy, M. Vangel, M. Tucker, E. M. Robertson, R. Stickgold et D. S. Manoach. «Resting state connectivity immediately following learning correlates with subsequent sleep-dependent enhancement of motor task performance», vol. 102, Part 2, doi :10.1016/j.neuroimage.2014.08.044, p. 666–673, ISSN 1053-8119. URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1053811914007186>.
- Griffanti, L., G. Salimi-Khorshidi, C. F. Beckmann, E. J. Auerbach, G. Douaud, C. E. Sexton, E. Zsoldos, K. P. Ebmeier, N. Filippini, C. E. Mackay, S. Moeller, J. Xu, E. Yacoub, G. Baselli, K. Ugurbil, K. L. Miller et S. M. Smith. «ICA-based artefact removal and accelerated fMRI acquisition for improved resting state network imaging», vol. 95, doi :10.1016/j.neuroimage.2014.03.034,

p. 232–247, ISSN 1053-8119. URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1053811914001815>.

Güçlü, U. et M. A. J. v. Gerven. «Deep neural networks reveal a gradient in the complexity of neural representations across the ventral stream», vol. 35, n° 27, doi :10.1523/JNEUROSCI.5023-14.2015, p. 10 005–10 014, ISSN 0270-6474, 1529-2401. URL <http://www.jneurosci.org/content/35/27/10005>.

Güçlü, U., J. Thielen, M. Hanke et M. A. J. van Gerven. «Brains on beats», URL <http://arxiv.org/abs/1606.02627>.

Güçlütürk, Y., U. Güçlü, M. v. Gerven et R. v. Lier. «Representations of naturalistic stimulus complexity in early and associative visual and auditory cortices», vol. 8, n° 1, doi : 10.1038/s41598-018-21636-y, p. 3439, ISSN 2045-2322. URL <https://www.nature.com/articles/s41598-018-21636-y>.

Haar, S., I. Dinstein, I. Shelef et O. Donchin. «Effector-invariant movement encoding in the human motor system», vol. 37, n° 37, doi :10.1523/JNEUROSCI.1663-17.2017, p. 9054–9063, ISSN 0270-6474, 1529-2401. URL <http://www.jneurosci.org/content/37/37/9054>.

Haber, S. N. «Corticostriatal circuitry», vol. 18, n° 1, p. 7–21, ISSN 1294-8322. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4826773/>.

Haber, S. N. et R. Calzavara. «The cortico-basal ganglia integrative network : The role of the thalamus», vol. 78, n° 2, doi :10.1016/j.brainresbull.2008.09.013, p. 69–74, ISSN 0361-9230. URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0361923008003420>.

Hahn, T. T. G., B. Sakmann et M. R. Mehta. a, «Differential responses of hippocampal subfields to cortical up–down states», vol. 104, n° 12, doi :10.1073/pnas.0700222104, p. 5169–5174, ISSN 0027-8424, 1091-6490. URL <http://www.pnas.org/content/104/12/5169>.

Hahn, T. T. G., B. Sakmann et M. R. Mehta. b, «Phase-locking of hippocampal interneurons' membrane potential to neocortical up-down states», vol. 9, n° 11, doi :10.1038/nn1788, p. 1359–1361, ISSN 1546-1726. URL <https://www.nature.com/articles/nn1788>.

Haller, S., A. U. Monsch, J. Richiardi, F. Barkhof, R. W. Kressig et E. W. Radue. a, «Head motion parameters in fMRI differ between patients with mild cognitive impairment and alzheimer disease versus elderly control subjects», vol. 27, n° 6, doi :10.1007/s10548-014-0358-6, p. 801–807, ISSN 0896-0267, 1573-6792. URL <http://link.springer.com/article/10.1007/s10548-014-0358-6>.

Haller, S., D. Zanchi, C. Rodriguez et P. Giannakopoulos. b, «Brain structural imaging in alzheimer's disease», dans *Biomarkers for Preclinical Alzheimer's Disease*, Neuromethods, Humana Press, New York, NY, ISBN 978-1-4939-7673-7 978-1-4939-7674-4, p. 107–117, doi :10.1007/978-1-4939-7674-4\_7. URL [https://link.springer.com/protocol/10.1007/978-1-4939-7674-4\\_7](https://link.springer.com/protocol/10.1007/978-1-4939-7674-4_7).

Hanke, M., Y. O. Halchenko, P. B. Sederberg, E. Olivetti, I. Fründ, J. W. Rieger, C. S. Herrmann, J. V. Haxby, S. J. Hanson, S. Pollmann, M. Hanke, Y. O. Halchenko, P. B. Sederberg, E. Olivetti, I. Fründ, J. W. Rieger, C. S. Herrmann, J. V. Haxby, S. J. Hanson et S. Pollmann. «PyMVPA : a unifying approach to the analysis of neuroscientific data», vol. 3, doi :10.3389/neuro.11.003.2009, p. 3. URL <http://journal.frontiersin.org/Journal/10.3389/neuro.11.003.2009/full>.

- Hardwick, R. M., C. Rottschy, R. C. Miall et S. B. Eickhoff. «A quantitative meta-analysis and review of motor learning in the human brain», vol. 67, doi :10.1016/j.neuroimage.2012.11.020, p. 283–297, ISSN 1053-8119. URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1053811912011329>.
- Hardwicke, T. E., M. Taqi et D. R. Shanks. «Postretrieval new learning does not reliably induce human memory updating via reconsolidation», vol. 113, n° 19, doi :10.1073/pnas.1601440113, p. 5206–5211, ISSN 0027-8424, 1091-6490. URL <http://www.pnas.org/content/113/19/5206>.
- Haubrich, J. et K. Nader. «Memory reconsolidation», dans *SpringerLink*, Current Topics in Behavioral Neurosciences, Springer, Berlin, Heidelberg, p. 1–26, doi :10.1007/7854\_2016\_463. URL [https://link.springer.com/chapter/10.1007/7854\\_2016\\_463](https://link.springer.com/chapter/10.1007/7854_2016_463).
- Haxby, J. V. «Multivariate pattern analysis of fMRI : The early beginnings», vol. 62, n° 2, doi : 10.1016/j.neuroimage.2012.03.016, p. 852–855, ISSN 1053-8119. URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1053811912002893>.
- Hebart, M. N. et C. I. Baker. «Deconstructing multivariate decoding for the study of brain function», doi :10.1016/j.neuroimage.2017.08.005, ISSN 1053-8119. URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1053811917306523>.
- Henkelman, R. M. «Measurement of signal intensities in the presence of noise in MR images», vol. 12, n° 2, doi :10.1118/1.595711, p. 232–233, ISSN 2473-4209. URL <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1118/1.595711/abstract>.
- Hennies, N., M. A. L. Ralph, M. Kempkes, J. N. Cousins et P. A. Lewis. «Sleep spindle density predicts the effect of prior knowledge on memory consolidation», vol. 36, n° 13, doi :10.1523/JNEUROSCI.3162-15.2016, p. 3799–3810, ISSN 0270-6474, 1529-2401. URL <http://www.jneurosci.org/content/36/13/3799>.
- Henriksson, L., S.-M. Khaligh-Razavi, K. Kay et N. Kriegeskorte. «Visual representations are dominated by intrinsic fluctuations correlated between areas», vol. 114, doi :10.1016/j.neuroimage.2015.04.026, p. 275–286, ISSN 1053-8119. URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S105381191500316X>.
- Hikosaka, O., K. Nakamura, K. Sakai et H. Nakahara. «Central mechanisms of motor skill learning», vol. 12, n° 2, doi :10.1016/S0959-4388(02)00307-0, p. 217–222, ISSN 0959-4388. URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0959438802003070>.
- Holz, J., H. Piosczyk, B. Feige, K. Spiegelhalder, C. Baglioni, D. Riemann et C. Nissen. «EEG sigma and slow-wave activity during NREM sleep correlate with overnight declarative and procedural memory consolidation», vol. 21, n° 6, doi :10.1111/j.1365-2869.2012.01017.x, p. 612–619, ISSN 1365-2869. URL <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2869.2012.01017.x/abstract>.
- Horikawa, T., M. Tamaki, Y. Miyawaki et Y. Kamitani. «Neural decoding of visual imagery during sleep», vol. 340, n° 6132, doi :10.1126/science.1234330, p. 639–642, ISSN 0036-8075, 1095-9203. URL <http://www.sciencemag.org/content/340/6132/639>.
- Hotermans, C., P. Peigneux, A. M. d. Noordhout, G. Moonen et P. Maquet. «Early boost and slow consolidation in motor skill learning», vol. 13, n° 5, doi :10.1101/lm.239406, p. 580–583, ISSN 1072-0502, 1549-5485. URL <http://learnmem.cshlp.org/content/13/5/580>.



Hu, X., J. W. Antony, J. D. Creery, I. M. Vargas, G. V. Bodenhausen et K. A. Paller. «Unlearning implicit social biases during sleep», vol. 348, n° 6238, doi :10.1126/science.aaa3841, p. 1013–1015, ISSN 0036-8075, 1095-9203. URL <http://science.sciencemag.org/content/348/6238/1013>.

Huang, P., J. D. Carlin, A. N. Alink, N. M. Kriegeskorte, R. N. Henson et M. M. Correia. «Prospective motion correction improves the sensitivity of fMRI pattern decoding», doi :10.1101/296442, p. 296 442. URL <https://www.biorxiv.org/content/early/2018/04/09/296442>.

Huber, L., D. A. Handwerker, D. C. Jangraw, G. Chen, A. Hall, C. Stüber, J. Gonzalez-Castillo, D. Ivanov, S. Marrett, M. Guidi, J. Goense, B. A. Poser et P. A. Bandettini. a, «High-resolution CBV-fMRI allows mapping of laminar activity and connectivity of cortical input and output in human m1», vol. 96, n° 6, doi :10.1016/j.neuron.2017.11.005, p. 1253–1263.e7, ISSN 0896-6273. URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0896627317310334>.

Huber, L., K. Uludağ et H. E. Möller. b, «Non-BOLD contrast for laminar fMRI in humans : CBF, CBV, and CMRO2», doi :10.1016/j.neuroimage.2017.07.041, ISSN 1053-8119. URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1053811917306092>.

Hunnicutt, B. J., B. C. Jongbloets, W. T. Birdsong, K. J. Gertz, H. Zhong et T. Mao. «A comprehensive excitatory input map of the striatum reveals novel functional organization», vol. 5, doi :10.7554/eLife.19103, p. e19 103, ISSN 2050-084X. URL <https://elifesciences.org/articles/19103>.

Hutton, C., A. Bork, O. Josephs, R. Deichmann, J. Ashburner et R. Turner. «Image distortion correction in fMRI : A quantitative evaluation», vol. 16, n° 1, doi :10.1006/nimg.2001.1054, p. 217–240, ISSN 1053-8119. URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1053811901910547>.

Isomura, Y., A. Sirota, S. Özen, S. Montgomery, K. Mizuseki, D. A. Henze et G. Buzsáki. «Integration and segregation of activity in entorhinal-hippocampal subregions by neocortical slow oscillations», vol. 52, n° 5, doi :10.1016/j.neuron.2006.10.023, p. 871–882, ISSN 0896-6273. URL [http://www.cell.com/neuron/abstract/S0896-6273\(06\)00822-1](http://www.cell.com/neuron/abstract/S0896-6273(06)00822-1).

Jackson, J. C., A. Johnson et A. D. Redish. «Hippocampal sharp waves and reactivation during awake states depend on repeated sequential experience», vol. 26, n° 48, doi :10.1523/JNEUROSCI.4118-06.2006, p. 12 415–12 426, ISSN 0270-6474, 1529-2401. URL <http://www.jneurosci.org/content/26/48/12415>.

Jamalabadi, H., S. Alizadeh, M. Schönauer, C. Leibold et S. Gais. «Classification based hypothesis testing in neuroscience : Below-chance level classification rates and overlooked statistical properties of linear parametric classifiers», vol. 37, n° 5, doi :10.1002/hbm.23140, p. 1842–1855, ISSN 1097-0193. URL <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hbm.23140/abstract>.

Jankowski, J., L. Scheef, C. Hüppe et H. Boecker. «Distinct striatal regions for planning and executing novel and automated movement sequences», vol. 44, n° 4, doi :10.1016/j.neuroimage.2008.10.059, p. 1369–1379, ISSN 1053-8119. URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1053811908011592>.

Jenkinson, M., P. Bannister, M. Brady et S. Smith. «Improved optimization for the robust and accurate linear registration and motion correction of brain images», vol. 17, n° 2, doi :10.1006/nimg.

2002.1132, p. 825–841, ISSN 1053-8119. URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1053811902911328>.

Jezzard, P. et R. S. Balaban. «Correction for geometric distortion in echo planar images from b0 field variations», vol. 34, n° 1, doi :10.1002/mrm.1910340111, p. 65–73, ISSN 1522-2594. URL <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/mrm.1910340111/abstract>.

Jin, X., F. Tecuapetla et R. M. Costa. «Basal ganglia subcircuits distinctively encode the parsing and concatenation of action sequences», vol. 17, n° 3, doi :10.1038/nn.3632, p. 423–430, ISSN 1097-6256. URL <http://www.nature.com/neuro/journal/v17/n3/abs/nn.3632.html>.

Johns, M. W. «A new method for measuring daytime sleepiness : the epworth sleepiness scale», vol. 14, n° 6, p. 540–545, ISSN 0161-8105.

Johnson, L. A., T. Blakely, D. Hermes, S. Hakimian, N. F. Ramsey et J. G. Ojemann. «Sleep spindles are locally modulated by training on a brain–computer interface», vol. 109, n° 45, doi : 10.1073/pnas.1207532109, p. 18 583–18 588, ISSN 0027-8424, 1091-6490. URL <http://www.pnas.org/content/109/45/18583>.

Kambeitz, J., C. Cabral, M. D. Sacchet, I. H. Gotlib, R. Zahn, M. H. Serpa, M. Walter, P. Falkai et N. Koutsouleris. a, «Detecting neuroimaging biomarkers for depression : A meta-analysis of multivariate pattern recognition studies», vol. 82, n° 5, doi :10.1016/j.biopsycho.2016.10.028, p. 330–338, ISSN 0006-3223, 1873-2402. URL [http://www.biologicalpsychiatryjournal.com/article/S0006-3223\(16\)32980-8/abstract](http://www.biologicalpsychiatryjournal.com/article/S0006-3223(16)32980-8/abstract).

Kambeitz, J., L. Kambeitz-Illankovic, S. Leucht, S. Wood, C. Davatzikos, B. Malchow, P. Falkai et N. Koutsouleris. b, «Detecting neuroimaging biomarkers for schizophrenia : A meta-analysis of multivariate pattern recognition studies», vol. 40, n° 7, doi :10.1038/npp.2015.22, p. 1742–1751, ISSN 1740-634X. URL <https://www.nature.com/articles/npp201522>.

Karni, D. Tanne, B. S. Rubenstein, J. J. Askenasy et D. Sagi. a, «Dependence on REM sleep of overnight improvement of a perceptual skill», vol. 265, n° 5172, doi :10.1126/science.8036518, p. 679–682, ISSN 0036-8075, 1095-9203. URL <http://science.sciencemag.org/content/265/5172/679>.

Karni, A., G. Meyer, P. Jezzard, M. M. Adams, R. Turner et L. G. Ungerleider. b, «Functional MRI evidence for adult motor cortex plasticity during motor skill learning», vol. 377, n° 6545, doi : 10.1038/377155a0, p. 155–158, ISSN 1476-4687. URL <https://www.nature.com/articles/377155a0>.

Karni, A., G. Meyer, C. Rey-Hipolito, P. Jezzard, M. M. Adams, R. Turner et L. G. Ungerleider. c, «The acquisition of skilled motor performance : Fast and slow experience-driven changes in primary motor cortex», vol. 95, n° 3, p. 861–868, ISSN 0027-8424, 1091-6490. URL <http://www.pnas.org/content/95/3/861>.

Kawai, R., T. Markman, R. Poddar, R. Ko, A. Fantana, A. Dhawale, A. Kampff et B. Ölveczky. «Motor cortex is required for learning but not for executing a motor skill», vol. 86, n° 3, doi : 10.1016/j.neuron.2015.03.024, p. 800–812, ISSN 0896-6273. URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0896627315002202>.

- Khaligh-Razavi, S.-M. et N. Kriegeskorte. «Deep supervised, but not unsupervised, models may explain IT cortical representation», vol. 10, n° 11, doi :10.1371/journal.pcbi.1003915, p. e1003915, ISSN 1553-7358. URL <http://journals.plos.org/ploscompbiol/article?id=10.1371/journal.pcbi.1003915>.
- Kim, B., J. L. Boes, P. H. Bland, T. L. Chenevert et C. R. Meyer. «Motion correction in fMRI via registration of individual slices into an anatomical volume», vol. 41, n° 5, p. 964–972, ISSN 0740-3194. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10332880>.
- King, B. R., K. Hoedlmoser, F. Hirschauer, N. Dolfen et G. Albouy. «Sleeping on the motor engram : The multifaceted nature of sleep-related motor memory consolidation», vol. 80, doi : 10.1016/j.neubiorev.2017.04.026, p. 1–22, ISSN 0149-7634. URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0149763416306315>.
- Klein, A., J. Andersson, B. A. Ardekani, J. Ashburner, B. Avants, M.-C. Chiang, G. E. Christensen, D. L. Collins, J. Gee, P. Hellier, J. H. Song, M. Jenkinson, C. Lepage, D. Rueckert, P. Thompson, T. Vercauteren, R. P. Woods, J. J. Mann et R. V. Parsey. «Evaluation of 14 nonlinear deformation algorithms applied to human brain MRI registration», vol. 46, n° 3, doi :10.1016/j.neuroimage.2008.12.037, p. 786–802, ISSN 1053-8119. URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1053811908012974>.
- Korman, M., J. Doyon, J. Doljansky, J. Carrier, Y. Dagan et A. Karni. a, «Daytime sleep condenses the time course of motor memory consolidation», vol. 10, n° 9, doi :10.1038/nm1959, p. 1206–1213, ISSN 1097-6256. URL <http://www.nature.com/neuro/journal/v10/n9/abs/nm1959.html>.
- Korman, M., N. Raz, T. Flash et A. Karni. b, «Multiple shifts in the representation of a motor sequence during the acquisition of skilled performance», vol. 100, n° 21, doi :10.1073/pnas.2035019100, p. 12492–12497, ISSN 0027-8424, 1091-6490. URL <http://www.pnas.org/content/100/21/12492>.
- Kornysheva, K. et J. Diedrichsen. «Human premotor areas parse sequences into their spatial and temporal features», vol. 3, doi :10.7554/eLife.03043, p. e03043, ISSN 2050-084X. URL <http://elifesciences.org/content/3/e03043>.
- Kriegeskorte, N., R. Goebel et P. Bandettini. a, «Information-based functional brain mapping», vol. 103, n° 10, doi :10.1073/pnas.0600244103, p. 3863–3868, ISSN 0027-8424, 1091-6490. URL <http://www.pnas.org/content/103/10/3863>.
- Kriegeskorte, N., M. Mur, P. A. Bandettini, N. Kriegeskorte, M. Mur et P. Bandettini. b, «Representational similarity analysis – connecting the branches of systems neuroscience», vol. 2, doi : 10.3389/neuro.06.004.2008, p. 4. URL <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/neuro.06.004.2008/abstract>.
- Kundu, P., S. J. Inati, J. W. Evans, W.-M. Luh et P. A. Bandettini. a, «Differentiating BOLD and non-BOLD signals in fMRI time series using multi-echo EPI», vol. 60, n° 3, doi :10.1016/j.neuroimage.2011.12.028, p. 1759–1770, ISSN 1053-8119. URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1053811911014303>.
- Kundu, P., V. Voon, P. Balchandani, M. V. Lombardo, B. A. Poser et P. A. Bandettini. b, «Multi-echo fMRI : A review of applications in fMRI denoising and analysis of BOLD signals», vol. 154,

doi :10.1016/j.neuroimage.2017.03.033, p. 59–80, ISSN 1053-8119. URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1053811917302410>.

Kupferschmidt, D. A., K. Juczewski, G. Cui, K. A. Johnson et D. M. Lovinger. «Parallel, but dissociable, processing in discrete corticostriatal inputs encodes skill learning», vol. 96, n° 2, doi : 10.1016/j.neuron.2017.09.040, p. 476–489.e5, ISSN 0896-6273. URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0896627317309091>.

Landry, S., C. Anderson et R. Conduit. «The effects of sleep, wake activity and time-on-task on offline motor sequence learning», vol. 127, doi :10.1016/j.nlm.2015.11.009, p. 56–63, ISSN 1074-7427. URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S107474271500218X>.

Lansink, C. S., P. M. Goltstein, J. V. Lankelma, R. N. J. M. A. Joosten, B. L. McNaughton et C. M. A. Pennartz. «Preferential reactivation of motivationally relevant information in the ventral striatum», vol. 28, n° 25, doi :10.1523/JNEUROSCI.1054-08.2008, p. 6372–6382, ISSN 0270-6474, 1529-2401. URL <http://www.jneurosci.org/content/28/25/6372>.

Lavature, S., S. Fogel, O. Lungu, G. Albouy, P. Sévigny-Dupont, C. Vien, C. Sayour, J. Carrier, H. Benali et J. Doyon. a, «NREM2 and sleep spindles are instrumental to the consolidation of motor sequence memories», vol. 14, n° 3, doi :10.1371/journal.pbio.1002429, p. e1002429, ISSN 1545-7885. URL <http://journals.plos.org/plosbiology/article?id=10.1371/journal.pbio.1002429>.

Lavature, S., B. Pinsard, O. Lungu, J. Carrier, S. Fogel, H. Benali, J.-M. Lina, A. Boutin et J. Doyon. b, «Beyond spindles : interactions between sleep spindles and boundary frequencies during cued reactivation of motor memory representations», vol. 41, n° 9, doi :10.1093/sleep/zsy142, ISSN 0161-8105. URL <https://academic.oup.com/sleep/article/41/9/zsy142/5077412>.

Leclercq, Y., E. Balteau, T. Dang-Vu, M. Schabus, A. Luxen, P. Maquet et C. Phillips. a, «Rejection of pulse related artefact (PRA) from continuous electroencephalographic (EEG) time series recorded during functional magnetic resonance imaging (fMRI) using constraint independent component analysis (cICA)», vol. 44, n° 3, doi :10.1016/j.neuroimage.2008.10.017, p. 679–691, ISSN 1053-8119. URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1053811908011087>.

Leclercq, Y., J. Schrouff, Q. Noirhomme, P. Maquet et C. Phillips. b, «fMRI artefact rejection and sleep scoring toolbox», vol. 2011, doi :10.1155/2011/598206, ISSN 1687-5265. URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3063413/>.

LeCun, Y., Y. Bengio et G. Hinton. «Deep learning», vol. 521, n° 7553, doi :10.1038/nature14539, p. 436–444, ISSN 1476-4687. URL <https://www.nature.com/articles/nature14539>.

Ledit, O. et M. Wolf. «Honey, i shrunk the sample covariance matrix», vol. 30, n° 4, doi :10.3905/jpm.2004.110, p. 110–119, ISSN 0095-4918, 2168-8656. URL <http://jpm.ijournals.com/content/30/4/110>.

Lehéricy, S., H. Benali, P.-F. V. d. Moortele, M. Péligrini-Issac, T. Waechter, K. Ugurbil et J. Doyon. «Distinct basal ganglia territories are engaged in early and advanced motor sequence learning», vol. 102, n° 35, doi :10.1073/pnas.0502762102, p. 12566–12571, ISSN 0027-8424, 1091-6490. URL <http://www.pnas.org/content/102/35/12566>.

- Lesburguères, E., O. L. Gobbo, S. Alaux-Cantin, A. Hambucken, P. Trifilieff et B. Bontempi. «Early tagging of cortical networks is required for the formation of enduring associative memory», vol. 331, n° 6019, doi :10.1126/science.1196164, p. 924–928, ISSN 0036-8075, 1095-9203. URL <http://science.sciencemag.org/content/331/6019/924>.
- Levy, D. A., R. Mika, C. Radzysimski, S. Ben-Zvi et R. Tibon. «Behavioral reconsolidation interference with episodic memory within-subjects is elusive», vol. 150, doi :10.1016/j.nlm.2018.03.004, p. 75–83, ISSN 1074-7427. URL <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1074742718300583>.
- Lewis, P. A. et S. J. Durrant. «Overlapping memory replay during sleep builds cognitive schemata», vol. 15, n° 8, doi :10.1016/j.tics.2011.06.004, p. 343–351, ISSN 1364-6613. URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1364661311001094>.
- Li, W., L. Ma, G. Yang et W.-B. Gan. «REM sleep selectively prunes and maintains new synapses in development and learning», vol. advance online publication, doi :10.1038/nm.4479, ISSN 1097-6256. URL <http://www.nature.com/neuro/journal/vaop/ncurrent/full/nm.4479.html>.
- Liljeholm, M. et J. P. O’Doherty. «Contributions of the striatum to learning, motivation, and performance : an associative account», vol. 16, n° 9, doi :10.1016/j.tics.2012.07.007, p. 467–475, ISSN 1364-6613, 1879-307X. URL [http://www.cell.com/trends/cognitive-sciences/abstract/S1364-6613\(12\)00173-8](http://www.cell.com/trends/cognitive-sciences/abstract/S1364-6613(12)00173-8).
- Logothetis, N. K. «The ins and outs of fMRI signals», vol. 10, n° 10, doi :10.1038/nm1007-1230, p. 1230–1232, ISSN 1097-6256. URL <http://www.nature.com/neuro/journal/v10/n10/full/nm1007-1230.html>.
- Lungu, O., O. Monchi, G. Albouy, T. Jubault, E. Ballarin, Y. Burnod et J. Doyon. «Striatal and hippocampal involvement in motor sequence chunking depends on the learning strategy», vol. 9, n° 8, doi :10.1371/journal.pone.0103885, p. e103885. URL <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0103885>.
- Lustenberger, C., M. Boyle, S. Alagapan, J. Mellin, B. Vaughn et F. Fröhlich. «Feedback-controlled transcranial alternating current stimulation reveals a functional role of sleep spindles in motor memory consolidation», vol. 26, n° 16, doi :10.1016/j.cub.2016.06.044, p. 2127–2136, ISSN 0960-9822. URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0960982216306844>.
- Mahmoudi, A., S. Takerkart, F. Regragui, D. Boussaoud et A. Brovelli. «Multivoxel pattern analysis for fMRI data : A review», doi :10.1155/2012/961257. URL <https://www.hindawi.com/journals/cmml/2012/961257/abs/>.
- Makino, H., C. Ren, H. Liu, A. N. Kim, N. Kondapaneni, X. Liu, D. Kuzum et T. Komiyama. «Transformation of cortex-wide emergent properties during motor learning», vol. 94, n° 4, doi : 10.1016/j.neuron.2017.04.015, p. 880–890.e8, ISSN 0896-6273. URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0896627317303410>.
- Mander, B. A., J. R. Winer et M. P. Walker. «Sleep and human aging», vol. 94, n° 1, doi :10.1016/j.neuron.2017.02.004, p. 19–36, ISSN 0896-6273. URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0896627317300880>.

- Maquet, P., S. Schwartz, R. Passingham et C. Frith. «Sleep-related consolidation of a visuomotor skill : Brain mechanisms as assessed by functional magnetic resonance imaging», vol. 23, n° 4, p. 1432–1440, ISSN 0270-6474, 1529-2401. URL <http://www.jneurosci.org/content/23/4/1432>.
- Marami, B., B. Scherrer, O. Afacan, S. K. Warfield et A. Gholipour. «Motion-robust reconstruction based on simultaneous multi-slice registration for diffusion-weighted MRI of moving subjects», dans *Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention – MICCAI 2016*, Springer, Cham, p. 544–552, doi :10.1007/978-3-319-46726-9\_63. URL [http://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-319-46726-9\\_63](http://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-319-46726-9_63).
- Marshall, L., H. Helgadóttir, M. Mölle et J. Born. «Boosting slow oscillations during sleep potentiates memory», vol. 444, n° 7119, doi :10.1038/nature05278, p. 610–613, ISSN 0028-0836. URL <http://www.nature.com/nature/journal/v444/n7119/abs/nature05278.html>.
- Martins, M. d. J. D., R. Bianco, D. Sammler et A. Villringer. «Fractals in action : An fMRI study on the generation of new hierarchical levels in motor sequences», doi :10.1101/232942, p. 232 942. URL <https://www.biorxiv.org/content/early/2017/12/14/232942>.
- Martiros, N., A. A. Burgess et A. M. Graybiel. «Inversely active striatal projection neurons and interneurons selectively delimit useful behavioral sequences», vol. 28, n° 4, doi :10.1016/j.cub.2018.01.031, p. 560–573.e5, ISSN 0960-9822. URL [http://www.cell.com/current-biology/abstract/S0960-9822\(18\)30033-2](http://www.cell.com/current-biology/abstract/S0960-9822(18)30033-2).
- Massimini, M., F. Ferrarelli, S. K. Esser, B. A. Riedner, R. Huber, M. Murphy, M. J. Peterson et G. Tononi. a, «Triggering sleep slow waves by transcranial magnetic stimulation», vol. 104, n° 20, doi :10.1073/pnas.0702495104, p. 8496–8501, ISSN 0027-8424, 1091-6490. URL <http://www.pnas.org/content/104/20/8496>.
- Massimini, M., R. Huber, F. Ferrarelli, S. Hill et G. Tononi. b, «The sleep slow oscillation as a traveling wave», vol. 24, n° 31, doi :10.1523/JNEUROSCI.1318-04.2004, p. 6862–6870, ISSN 0270-6474, 1529-2401. URL <http://www.jneurosci.org/content/24/31/6862>.
- Mazerolle, E. L., J. R. Gawryluk, K. N. H. Dillen, S. A. Patterson, K. W. Feindel, S. D. Beyea, M. T. R. Stevens, A. J. Newman, M. H. Schmidt et R. C. N. D’Arcy. «Sensitivity to white matter fMRI activation increases with field strength», vol. 8, n° 3, doi :10.1371/journal.pone.0058130, p. e58 130, ISSN 1932-6203. URL <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0058130>.
- McGaugh, J. L. «Memory-a century of consolidation», vol. 287, n° 5451, doi :10.1126/science.287.5451.248, p. 248–251, ISSN 0036-8075, 1095-9203. URL <http://science.sciencemag.org/content/287/5451/248>.
- Milner, B., S. Corkin et H. L. Teuber. «Further analysis of the hippocampal amnesic syndrome : 14-year follow-up study of h.m.», vol. 6, n° 3, doi :10.1016/0028-3932(68)90021-3, p. 215–234, ISSN 0028-3932. URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0028393268900213>.
- Mitra, A., A. Kraft, P. Wright, B. Acland, A. Z. Snyder, Z. Rosenthal, L. Czerniewski, A. Bauer, L. Snyder, J. Culver, J.-M. Lee et M. E. Raichle. «Spontaneous infra-slow brain activity has unique

spatiotemporal dynamics and laminar structure», doi :10.1016/j.neuron.2018.03.015, ISSN 0896-6273. URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0896627318301922>.

Miyachi, S., O. Hikosaka et X. Lu. «Differential activation of monkey striatal neurons in the early and late stages of procedural learning», vol. 146, n° 1, doi :10.1007/s00221-002-1213-7, p. 122–126, ISSN 0014-4819, 1432-1106. URL <http://link.springer.com/article/10.1007/s00221-002-1213-7>.

Miyawaki, H. et K. Diba. «Regulation of hippocampal firing by network oscillations during sleep», vol. 26, n° 7, doi :10.1016/j.cub.2016.02.024, p. 893–902, ISSN 0960-9822. URL [http://www.cell.com/current-biology/abstract/S0960-9822\(16\)30076-8](http://www.cell.com/current-biology/abstract/S0960-9822(16)30076-8).

Miyawaki, Y., H. Uchida, O. Yamashita, M.-a. Sato, Y. Morito, H. C. Tanabe, N. Sadato et Y. Kamitani. «Visual image reconstruction from human brain activity using a combination of multiscale local image decoders», vol. 60, n° 5, doi :10.1016/j.neuron.2008.11.004, p. 915–929, ISSN 0896-6273. URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0896627308009586>.

Monchi, O., M. Petrides, A. P. Strafella, K. J. Worsley et J. Doyon. «Functional role of the basal ganglia in the planning and execution of actions», vol. 59, n° 2, doi :10.1002/ana.20742, p. 257–264, ISSN 1531-8249. URL <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ana.20742/abstract>.

Morin, A., J. Doyon, V. Dostie, M. Barakat, A. H. Tahar, M. Korman, H. Benali, A. Karni, L. G. Ungerleider et J. Carrier. «Motor sequence learning increases sleep spindles and fast frequencies in post-training sleep», vol. 31, n° 8, p. 1149–1156, ISSN 0161-8105. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2542961/>.

Moroni, F., L. Nobili, G. Curcio, F. De Carli, D. Tempesta, C. Marzano, L. De Gennaro, R. Mai, S. Francione, G. Lo Russo et M. Ferrara. «Procedural learning and sleep hippocampal low frequencies in humans», vol. 42, n° 2, doi :10.1016/j.neuroimage.2008.05.027, p. 911–918, ISSN 1053-8119. URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1053811908006678>.

Mosha, N. et E. M. Robertson. «Unstable memories create a high-level representation that enables learning transfer», vol. 26, n° 1, doi :10.1016/j.cub.2015.11.035, p. 100–105, ISSN 0960-9822. URL <http://www.cell.com/article/S0960982215014293/abstract>.

Mourik, T. v., J. P. v. d. Eerden, P.-L. Bazin et D. G. Norris. «Laminar signal extraction over extended cortical areas by means of a spatial GLM», doi :10.1101/285544, p. 285 544. URL <https://www.biorxiv.org/content/early/2018/03/20/285544>.

Mowinckel, A. M., T. Espeseth et L. T. Westlye. «Network-specific effects of age and in-scanner subject motion : A resting-state fMRI study of 238 healthy adults», vol. 63, n° 3, doi :10.1016/j.neuroimage.2012.08.004, p. 1364–1373, ISSN 1053-8119. URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1053811912007975>.

Muehlroth, B. E., M. C. Sander, Y. Fandakova, T. H. Grandy, B. Rasch, Y. L. Shing et M. Werkle-Bergner. «Youth-like precision of slow oscillation-spindle coupling promotes memory consolidation across the adult lifespan», doi :10.1101/268474, p. 268 474. URL <https://www.biorxiv.org/content/early/2018/02/20/268474>.

- Muller, L., F. Chavane, J. Reynolds et T. J. Sejnowski. a, «Cortical travelling waves : mechanisms and computational principles», doi :10.1038/nrn.2018.20, ISSN 1471-0048. URL <https://www.nature.com/articles/nrn.2018.20>.
- Muller, L., G. Piantoni, D. Koller, S. S. Cash, E. Halgren et T. J. Sejnowski. b, «Rotating waves during human sleep spindles organize global patterns of activity that repeat precisely through the night», vol. 5, doi :10.7554/eLife.17267, p. e17 267, ISSN 2050-084X. URL <https://elifesciences.org/articles/17267>.
- Mumford, J. A., B. O. Turner, F. G. Ashby et R. A. Poldrack. «Deconvolving BOLD activation in event-related designs for multivoxel pattern classification analyses», vol. 59, n° 3, doi :10.1016/j.neuroimage.2011.08.076, p. 2636–2643, ISSN 1053-8119. URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1053811911010081>.
- Muresan, L., R. Renken, J. B. Roerdink et H. Duifhuis. «Position-history and spin-history artifacts in fMRI time series», p. 444–451, doi :10.1117/12.463613. URL <http://dx.doi.org/10.1117/12.463613>.
- Murray, J. M. et G. S. Escola. «Learning multiple variable-speed sequences in striatum via cortical tutoring», vol. 6, doi :10.7554/eLife.26084, p. e26 084, ISSN 2050-084X. URL <https://elifesciences.org/articles/26084>.
- Mölle, M., L. Marshall, S. Gais et J. Born. «Learning increases human electroencephalographic coherence during subsequent slow sleep oscillations», vol. 101, n° 38, doi :10.1073/pnas.0402820101, p. 13 963–13 968, ISSN 0027-8424, 1091-6490. URL <http://www.pnas.org/content/101/38/13963>.
- Nadaraya, E. «On estimating regression», vol. 9, n° 1, doi :10.1137/1109020, p. 141–142, ISSN 0040-585X. URL <http://epubs.siam.org/doi/10.1137/1109020>.
- Nambu, I., N. Hagura, S. Hirose, Y. Wada, M. Kawato et E. Naito. «Decoding sequential finger movements from preparatory activity in higher-order motor regions : a functional magnetic resonance imaging multi-voxel pattern analysis», vol. 42, n° 10, doi :10.1111/ejn.13063, p. 2851–2859, ISSN 1460-9568. URL <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ejn.13063/abstract>.
- Neske, G. T. «The slow oscillation in cortical and thalamic networks : Mechanisms and functions», doi :10.3389/fncir.2015.00088, p. 88. URL <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fncir.2015.00088/full>.
- Nettersheim, A., M. Hallschmid, J. Born et S. Diekelmann. «The role of sleep in motor sequence consolidation : Stabilization rather than enhancement», vol. 35, n° 17, doi :10.1523/JNEUROSCI.1236-14.2015, p. 6696–6702, ISSN 0270-6474, 1529-2401. URL <http://www.jneurosci.org/content/35/17/6696>.
- Ngo, H.-V., T. Martinetz, J. Born et M. Mölle. a, «Auditory closed-loop stimulation of the sleep slow oscillation enhances memory», vol. 78, n° 3, doi :10.1016/j.neuron.2013.03.006, p. 545–553, ISSN 0896-6273. URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0896627313002304>.
- Ngo, H.-V. V., J. C. Claussen, J. Born et M. Mölle. b, «Induction of slow oscillations by rhythmic acoustic stimulation», vol. 22, n° 1, doi :10.1111/j.1365-2869.2012.01039.x, p. 22–31, ISSN 09621105. URL <http://arxiv.org/abs/1407.7999>.



Ngo, H.-V. V., A. Miedema, I. Faude, T. Martinetz, M. Mölle et J. Born. c, «Driving sleep slow oscillations by auditory closed-loop stimulation—a self-limiting process», vol. 35, n° 17, doi : 10.1523/JNEUROSCI.3133-14.2015, p. 6630–6638, ISSN 0270-6474, 1529-2401. URL <http://www.jneurosci.org/content/35/17/6630>.

Niazy, R. K., C. F. Beckmann, G. D. Iannetti, J. M. Brady et S. M. Smith. «Removal of fMRI environment artifacts from EEG data using optimal basis sets», vol. 28, n° 3, doi :10.1016/j.neuroimage.2005.06.067, p. 720–737, ISSN 1053-8119. URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1053811905004726>.

Niknazar, M., G. P. Krishnan, M. Bazhenov et S. C. Mednick. «Coupling of thalamocortical sleep oscillations are important for memory consolidation in humans», vol. 10, n° 12, doi :10.1371/journal.pone.0144720, p. e0144 720. URL <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0144720>.

Nili, H., C. Wingfield, A. Walther, L. Su, W. Marslen-Wilson et N. Kriegeskorte. «A toolbox for representational similarity analysis», vol. 10, n° 4, doi :10.1371/journal.pcbi.1003553, p. e1003 553, ISSN 1553-7358. URL <http://journals.plos.org/ploscompbiol/article?id=10.1371/journal.pcbi.1003553>.

Nádasdy, Z., H. Hirase, A. Czurkó, J. Csicsvari et G. Buzsáki. «Replay and time compression of recurring spike sequences in the hippocampus», vol. 19, n° 21, p. 9497–9507, ISSN 0270-6474, 1529-2401. URL <http://www.jneurosci.org/content/19/21/9497>.

Omrani, M., M. T. Kaufman, N. G. Hatsopoulos et P. D. Cheney. «Perspectives on classical controversies about the motor cortex», vol. 118, n° 3, doi :10.1152/jn.00795.2016, p. 1828–1848, ISSN 0022-3077. URL <https://www.physiology.org/doi/abs/10.1152/jn.00795.2016>.

Operto, G., R. Bulot, J. L. Anton et O. Coulon. «Projection of fMRI data onto the cortical surface using anatomically-informed convolution kernels», vol. 39, n° 1, doi :10.1016/j.neuroimage.2007.08.039, p. 127–135, ISSN 1053-8119. URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1053811907007586>.

Orban, P., P. Peigneux, O. Lungu, G. Albouy, E. Breton, F. Laberenne, H. Benali, P. Maquet et J. Doyon. «The multifaceted nature of the relationship between performance and brain activity in motor sequence learning», vol. 49, n° 1, doi :10.1016/j.neuroimage.2009.08.055, p. 694–702, ISSN 1053-8119. URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1053811909009616>.

Oudiette, D. et K. A. Paller. «Upgrading the sleeping brain with targeted memory reactivation», vol. 17, n° 3, doi :10.1016/j.tics.2013.01.006, p. 142–149, ISSN 1364-6613. URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S136466131300020X>.

O'Connor, D., N. V. Potler, M. Kovacs, T. Xu, L. Ai, J. Pellman, T. Vanderwal, L. C. Parra, S. Cohen, S. Ghosh, J. Escalera, N. Grant-Villegas, Y. Osman, A. Bui, R. C. Craddock et M. P. Milham. «The healthy brain network serial scanning initiative : a resource for evaluating inter-individual differences and their reliabilities across scan conditions and sessions», vol. 6, n° 2, doi :10.1093/gigascience/giw011, p. 1–14. URL <https://academic.oup.com/gigascience/article/6/2/1/2865212>.

Pan, S. C. et T. C. Rickard. «Sleep and motor learning : Is there room for consolidation?», vol. 141, n° 4, doi :10.1037/bul0000009, p. 812–834, ISSN 1939-1455(Electronic) ;0033-2909(Print).

Papalambros, N. A., G. Santostasi, R. G. Malkani, R. Braun, S. Weintraub, K. A. Paller et P. C. Zee. «Acoustic enhancement of sleep slow oscillations and concomitant memory improvement in older adults», vol. 11, doi :10.3389/fnhum.2017.00109, ISSN 1662-5161. URL <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnhum.2017.00109/full>.

Park, H., C. R. Meyer et B. Kim. «Improved motion correction in fMRI by joint mapping of slices into an anatomical volume», dans *Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention – MICCAI 2004*, Springer, Berlin, Heidelberg, p. 745–751, doi :10.1007/978-3-540-30136-3\_91. URL [https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-540-30136-3\\_91](https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-540-30136-3_91).

Payne, J. D., R. Stickgold, K. Swanberg et E. A. Kensinger. «Sleep preferentially enhances memory for emotional components of scenes», vol. 19, n° 8, doi :10.1111/j.1467-9280.2008.02157.x, p. 781–788, ISSN 0956-7976, 1467-9280. URL <http://pss.sagepub.com/content/19/8/781>.

Penfield, W. et B. Milner. «Memory deficit produced by bilateral lesions in the hippocampal zone», vol. 79, n° 5, doi :10.1001/archneurpsyc.1958.02340050003001, p. 475–497, ISSN 0096-6886. URL <https://jamanetwork.com/journals/archneurpsyc/fullarticle/652624>.

Pennartz, C. M. A., E. Lee, J. Verheul, P. Lipa, C. A. Barnes et B. L. McNaughton. «The ventral striatum in off-line processing : Ensemble reactivation during sleep and modulation by hippocampal ripples», vol. 24, n° 29, doi :10.1523/JNEUROSCI.0575-04.2004, p. 6446–6456, ISSN 0270-6474, 1529-2401. URL <http://www.jneurosci.org/content/24/29/6446>.

Peraita-Adrados, R. «Electroencephalography, polysomnography, and other sleep recording systems», dans *The Physiologic Nature of Sleep*, PUBLISHED BY IMPERIAL COLLEGE PRESS AND DISTRIBUTED BY WORLD SCIENTIFIC PUBLISHING CO., ISBN 978-1-86094-557-1, p. 103–122, doi :10.1142/9781860947186\_0005. URL [https://www.worldscientific.com/doi/abs/10.1142/9781860947186\\_0005](https://www.worldscientific.com/doi/abs/10.1142/9781860947186_0005).

Pereira, F., T. Mitchell et M. Botvinick. «Machine learning classifiers and fMRI : A tutorial overview», vol. 45, n° 1, doi :16/j.neuroimage.2008.11.007, p. S199–S209, ISSN 1053-8119. URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1053811908012263>.

Perlberg, V., P. Bellec, J.-L. Anton, M. Pélégriani-Issac, J. Doyon et H. Benali. «CORSICA : correction of structured noise in fMRI by automatic identification of ICA components», vol. 25, n° 1, doi :16/j.mri.2006.09.042, p. 35–46, ISSN 0730-725X. URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0730725X06003420>.

Pernet, C. R., P. Sajda et G. A. Rousselet. «Single-trial analyses : Why bother?», vol. 2, doi :10.3389/fpsyg.2011.00322, ISSN 1664-1078. URL <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpsyg.2011.00322/full>.

Peters, L., B. De Smedt et H. Op de Beeck. «The neural representation of arabic digits in visual cortex», vol. 9, doi :10.3389/fnhum.2015.00517, ISSN 1662-5161. URL <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnhum.2015.00517/full>.

Peyrache, A., K. Benchenane, M. Khamassi, S. I. Wiener et F. P. Battaglia. «Sequential reinstatement of neocortical activity during slow oscillations depends on cells' global activity», vol. 3, doi :10.3389/neuro.06.018.2009, ISSN 1662-5137. URL <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/neuro.06.018.2009/full>.

Pilgramm, S., B. de Haas, F. Helm, K. Zentgraf, R. Stark, J. Munzert et B. Krüger. «Motor imagery of hand actions : Decoding the content of motor imagery from brain activity in frontal and parietal motor areas», vol. 37, n° 1, doi :10.1002/hbm.23015, p. 81–93, ISSN 1097-0193. URL <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hbm.23015/abstract>.

Pinsard, B., A. Boutin, J. Doyon et H. Benali. «Integrated fMRI preprocessing framework using extended kalman filter for estimation of slice-wise motion», vol. 12, doi :10.3389/fnins.2018.00268, ISSN 1662-453X. URL <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnins.2018.00268/full>.

Plamondon, R. et A. M. Alimi. «Speed/accuracy trade-offs in target-directed movements», vol. 20, n° 2, p. 279–303, ISSN 1469-1825, 0140-525X. URL <https://www.cambridge.org/core/journals/behavioral-and-brain-sciences/article/speedaccuracy-tradeoffs-in-targetdirected-movements/6DEEA7BC2A12E917DC0E8A1ED3CB9EA1>.

Polimeni, J. R., B. Fischl, D. N. Greve et L. L. Wald. «Laminar analysis of 7 t BOLD using an imposed spatial activation pattern in human v1», vol. 52, n° 4, doi :10.1016/j.neuroimage.2010.05.005, p. 1334–1346, ISSN 1053-8119. URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3130346/>.

Poser, B. A. et D. G. Norris. «Investigating the benefits of multi-echo EPI for fMRI at 7 t», vol. 45, n° 4, doi :10.1016/j.neuroimage.2009.01.007, p. 1162–1172, ISSN 1053-8119. URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S105381190900055X>.

Posse, S., S. Wiese, D. Gembris, K. Mathiak, C. Kessler, M.-L. Grosse-Ruyken, B. Elghahwagi, T. Richards, S. R. Dager et V. G. Kiselev. «Enhancement of BOLD-contrast sensitivity by single-shot multi-echo functional MR imaging», vol. 42, n° 1, doi :10.1002/(SICI)1522-2594(199907)42:1<87::AID-MRM13>3.0.CO;2-O, p. 87–97, ISSN 0740-3194.

Power, J. D., K. A. Barnes, A. Z. Snyder, B. L. Schlaggar et S. E. Petersen. a, «Spurious but systematic correlations in functional connectivity MRI networks arise from subject motion», vol. 59, n° 3, doi :10.1016/j.neuroimage.2011.10.018, p. 2142–2154, ISSN 1053-8119. URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1053811911011815>.

Power, J. D., A. Mitra, T. O. Laumann, A. Z. Snyder, B. L. Schlaggar et S. E. Petersen. b, «Methods to detect, characterize, and remove motion artifact in resting state fMRI», vol. 84, doi : 10.1016/j.neuroimage.2013.08.048, p. 320–341, ISSN 1053-8119. URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1053811913009117>.

Power, J. D., M. Plitt, S. J. Gotts, P. Kundu, V. Voon, P. A. Bandettini et A. Martin. c, «Ridding fMRI data of motion-related influences : Removal of signals with distinct spatial and physical bases in multiecho data», vol. 115, n° 9, doi :10.1073/pnas.1720985115, p. E2105–E2114, ISSN 0027-8424, 1091-6490. URL <http://www.pnas.org/content/115/9/E2105>.

- Press, D. Z., M. D. Casement, A. Pascual-Leone et E. M. Robertson. «The time course of off-line motor sequence learning», vol. 25, n° 1, doi :10.1016/j.cogbrainres.2005.05.010, p. 375–378, ISSN 0926-6410. URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0926641005001606>.
- Puckett, A. M., S. Bollmann, B. A. Poser, J. Palmer, M. Barth et R. Cunnington. «Using multi-echo simultaneous multi-slice (SMS) EPI to improve functional MRI of the subcortical nuclei of the basal ganglia at ultra-high field (7t)», doi :10.1016/j.neuroimage.2017.12.005, ISSN 1053-8119. URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1053811917310194>.
- Ramanathan, D. S., T. Gulati et K. Ganguly. «Sleep-dependent reactivation of ensembles in motor cortex promotes skill consolidation», vol. 13, n° 9, doi :10.1371/journal.pbio.1002263, p. e1002263. URL <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pbio.1002263>.
- Ramnani, N. «The primate cortico-cerebellar system : anatomy and function», vol. 7, n° 7, doi : 10.1038/nrn1953, p. 511–522, ISSN 1471-0048. URL <https://www.nature.com/articles/nrn1953>.
- Rasch, B. et J. Born. «Reactivation and consolidation of memory during sleep», vol. 17, n° 3, doi :10.1111/j.1467-8721.2008.00572.x, p. 188–192, ISSN 0963-7214, 1467-8721. URL <http://cdp.sagepub.com/content/17/3/188>.
- Rasch, B., C. Büchel, S. Gais et J. Born. «Odor cues during slow-wave sleep prompt declarative memory consolidation», vol. 315, n° 5817, doi :10.1126/science.1138581, p. 1426–1429, ISSN 0036-8075, 1095-9203. URL <http://www.sciencemag.org/content/315/5817/1426>.
- Rauch, S. L., C. R. Savage, H. D. Brown, T. Curran, Alpert, A. Kendrick, A. J. Fischman et S. M. Kosslyn. «A PET investigation of implicit and explicit sequence learning», vol. 3, n° 4, doi :10.1002/hbm.460030403, p. 271–286, ISSN 1065-9471. URL <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/hbm.460030403>.
- Reithler, J., H. I. van Mier et R. Goebel. «Continuous motor sequence learning : Cortical efficiency gains accompanied by striatal functional reorganization», vol. 52, n° 1, doi :10.1016/j.neuroimage.2010.03.073, p. 263–276, ISSN 1053-8119. URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1053811910003605>.
- Rihm, J. S., S. Diekelmann, J. Born et B. Rasch. «Reactivating memories during sleep by odors : Odor specificity and associated changes in sleep oscillations», vol. 26, n° 8, doi :10.1162/jocn\_a\_00579, p. 1806–1818, ISSN 0898-929X. URL [http://dx.doi.org/10.1162/jocn\\_a\\_00579](http://dx.doi.org/10.1162/jocn_a_00579).
- Robertson, E. a, «New insights in human memory interference and consolidation», vol. 22, n° 2, doi :10.1016/j.cub.2011.11.051, p. R66–R71, ISSN 0960-9822. URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0960982211013339>.
- Robertson, E. M. b, «Memory instability as a gateway to generalization», vol. 16, n° 3, doi :10.1371/journal.pbio.2004633, p. e2004633, ISSN 1545-7885. URL <http://journals.plos.org/plosbiology/article?id=10.1371/journal.pbio.2004633>.
- Robertson, E. M., J. M. Tormos, F. Maeda et A. Pascual-Leone. «The role of the dorsolateral prefrontal cortex during sequence learning is specific for spatial information», vol. 11, n° 7, doi : 10.1093/cercor/11.7.628, p. 628–635, ISSN 1047-3211. URL <https://academic.oup.com/cercor/article/11/7/628/317510>.

- Rothschild, G., E. Eban et L. M. Frank. «A cortical–hippocampal–cortical loop of information processing during memory consolidation», vol. 20, n° 2, doi :10.1038/nm.4457, p. 251–259, ISSN 1546-1726. URL <https://www.nature.com/articles/nm.4457>.
- Rothwell, P., S. Hayton, G. Sun, M. Fuccillo, B. Lim et R. Malenka. «Input- and output-specific regulation of serial order performance by corticostriatal circuits», vol. 88, n° 2, doi :10.1016/j.neuron.2015.09.035, p. 345–356, ISSN 0896-6273. URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0896627315008247>.
- Rozanov, S., O. Keren et A. Karni. «The specificity of memory for a highly trained finger movement sequence : Change the ending, change all», vol. 1331, doi :10.1016/j.brainres.2010.03.019, p. 80–87, ISSN 0006-8993. URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006899310005639>.
- Rueda-Orozco, P. E. et D. Robbe. «The striatum multiplexes contextual and kinematic information to constrain motor habits execution», vol. 18, n° 3, doi :10.1038/nm.3924, p. 453–460, ISSN 1546-1726. URL <https://www.nature.com/articles/nm.3924>.
- Sakai, K., K. Kitaguchi et O. Hikosaka. «Chunking during human visuomotor sequence learning», vol. 152, n° 2, doi :10.1007/s00221-003-1548-8, p. 229–242, ISSN 0014-4819, 1432-1106. URL <https://link.springer.com/article/10.1007/s00221-003-1548-8>.
- Saletin, J. M., A. N. Goldstein et M. P. Walker. «The role of sleep in directed forgetting and remembering of human memories», vol. 21, n° 11, doi :10.1093/cercor/bhr034, p. 2534–2541, ISSN 1047-3211, 1460-2199. URL <http://cercor.oxfordjournals.org/content/21/11/2534>.
- Satterthwaite, T. D., M. A. Elliott, R. T. Gerraty, K. Ruparel, J. Loughhead, M. E. Calkins, S. B. Eickhoff, H. Hakonarson, R. C. Gur, R. E. Gur et D. H. Wolf. a, «An improved framework for confound regression and filtering for control of motion artifact in the preprocessing of resting-state functional connectivity data», vol. 64, doi :10.1016/j.neuroimage.2012.08.052, p. 240–256, ISSN 1053-8119. URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1053811912008609>.
- Satterthwaite, T. D., D. H. Wolf, J. Loughhead, K. Ruparel, M. A. Elliott, H. Hakonarson, R. C. Gur et R. E. Gur. b, «Impact of in-scanner head motion on multiple measures of functional connectivity : Relevance for studies of neurodevelopment in youth», vol. 60, n° 1, doi :10.1016/j.neuroimage.2011.12.063, p. 623–632, ISSN 1053-8119. URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1053811911014650>.
- Schendan, H. E., M. M. Searl, R. J. Melrose et C. E. Stern. «An fMRI study of the role of the medial temporal lobe in implicit and explicit sequence learning», vol. 37, n° 6, doi :10.1016/S0896-6273(03)00123-5, p. 1013–1025, ISSN 0896-6273. URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0896627303001235>.
- Schreiner, T. et B. Rasch. a, «The beneficial role of memory reactivation for language learning during sleep : A review», vol. 167, doi :10.1016/j.bandl.2016.02.005, p. 94–105, ISSN 0093-934X. URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0093934X15301073>.
- Schreiner, T. et B. Rasch. b, «Boosting vocabulary learning by verbal cueing during sleep», doi : 10.1093/cercor/bhu139, p. bhu139, ISSN 1047-3211, 1460-2199. URL <http://cercor.oxfordjournals.org/content/early/2014/06/23/cercor.bhu139>.

- Schönauer, M., T. Geisler et S. Gais. a, «Strengthening procedural memories by reactivation in sleep», vol. 26, n° 1, doi :10.1162/jocn\_a\_00471, p. 143–153, ISSN 0898-929X. URL [http://dx.doi.org/10.1162/jocn\\_a\\_00471](http://dx.doi.org/10.1162/jocn_a_00471).
- Schönauer, M., M. Grätsch et S. Gais. b, «Evidence for two distinct sleep-related long-term memory consolidation processes», vol. 63, doi :10.1016/j.cortex.2014.08.005, p. 68–78, ISSN 0010-9452. URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0010945214002585>.
- Scoville, W. B. et B. Milner. «LOSS OF RECENT MEMORY AFTER BILATERAL HIPPOCAMPAL LESIONS», vol. 20, n° 1, p. 11–21, ISSN 0022-3050. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC497229/>.
- Seshamani, S., X. Cheng, M. Fogtman, M. E. Thomason et C. Studholme. «A method for handling intensity inhomogeneities in fMRI sequences of moving anatomy of the early developing brain», vol. 18, n° 2, doi :10.1016/j.media.2013.10.011, p. 285–300, ISSN 1361-8415. URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1361841513001552>.
- Shum, J., D. Hermes, B. L. Foster, M. Dastjerdi, V. Rangarajan, J. Winawer, K. J. Miller et J. Parvizi. «A brain area for visual numerals», vol. 33, n° 16, doi :10.1523/JNEUROSCI.4558-12.2013, p. 6709–6715, ISSN 0270-6474, 1529-2401. URL <http://www.jneurosci.org/content/33/16/6709>.
- Siapas, A. G. et M. A. Wilson. «Coordinated interactions between hippocampal ripples and cortical spindles during slow-wave sleep», vol. 21, n° 5, doi :10.1016/S0896-6273(00)80629-7, p. 1123–1128, ISSN 0896-6273. URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0896627300806297>.
- Simon, A. B. et R. B. Buxton. «Understanding the dynamic relationship between cerebral blood flow and the BOLD signal : Implications for quantitative functional MRI», vol. 116, doi :10.1016/j.neuroimage.2015.03.080, p. 158–167, ISSN 1053-8119. URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1053811915002761>.
- Sirota, A., J. Csicsvari, D. Buhl et G. Buzsáki. «Communication between neocortex and hippocampus during sleep in rodents», vol. 100, n° 4, doi :10.1073/pnas.0437938100, p. 2065–2069, ISSN 0027-8424, 1091-6490. URL <http://www.pnas.org/content/100/4/2065>.
- Smith, C. «Sleep states and memory processes in humans : procedural versus declarative memory systems», vol. 5, n° 6, doi :10.1053/smr.2001.0164, p. 491–506, ISSN 1087-0792. URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1087079201901649>.
- Smith, S. M. et T. E. Nichols. «Threshold-free cluster enhancement : Addressing problems of smoothing, threshold dependence and localisation in cluster inference», vol. 44, n° 1, doi : 10.1016/j.neuroimage.2008.03.061, p. 83–98, ISSN 1053-8119. URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1053811908002978>.
- Song, S., J. H. Howard et D. V. Howard. «Sleep does not benefit probabilistic motor sequence learning», vol. 27, n° 46, doi :10.1523/JNEUROSCI.2062-07.2007, p. 12 475–12 483, ISSN 0270-6474, 1529-2401. URL <http://www.jneurosci.org/content/27/46/12475>.
- Spencer, R. M. C., M. Sunm et R. B. Ivry. «Sleep-dependent consolidation of contextual learning», vol. 16, n° 10, doi :10.1016/j.cub.2006.03.094, p. 1001–1005, ISSN 0960-9822. URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0960982206015600>.

- Steriade, M. «The corticothalamic system in sleep», vol. 8, p. d878–899, ISSN 1093-9946.
- Stickgold, Hobson, Fosse et Fosse. «Sleep, learning, and dreams : Off-line memory reprocessing», vol. 294, n° 5544, doi :10.1126/science.1063530, p. 1052–1057, ISSN 0036-8075, 1095-9203. URL <http://science.sciencemag.org/content/294/5544/1052>.
- Stickgold, R. et M. P. Walker. a, «Memory consolidation and reconsolidation : what is the role of sleep?», vol. 28, n° 8, doi :10.1016/j.tins.2005.06.004, p. 408–415, ISSN 0166-2236. URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0166223605001591>.
- Stickgold, R. et M. P. Walker. b, «Sleep-dependent memory consolidation and reconsolidation», vol. 8, n° 4, doi :10.1016/j.sleep.2007.03.011, p. 331–343, ISSN 1389-9457. URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1389945707000779>.
- Sullivan, D., J. Csicsvari, K. Mizuseki, S. Montgomery, K. Diba et G. Buzsáki. «Relationships between hippocampal sharp waves, ripples, and fast gamma oscillation : Influence of dentate and entorhinal cortical activity», vol. 31, n° 23, doi :10.1523/JNEUROSCI.0294-11.2011, p. 8605–8616, ISSN 0270-6474, 1529-2401. URL <http://www.jneurosci.org/content/31/23/8605>.
- Tambini, A., U. Rimmele, E. A. Phelps et L. Davachi. «Emotional brain states carry over and enhance future memory formation», vol. 20, n° 2, doi :10.1038/nn.4468, p. 271–278, ISSN 1097-6256. URL <http://www.nature.com/neuro/journal/v20/n2/full/nn.4468.html>.
- Thirion, B., F. Pedregosa, M. Eickenberg et G. Varoquaux. «Correlations of correlations are not reliable statistics : implications for multivariate pattern analysis.», URL <https://hal.inria.fr/hal-01187297/document>.
- Thorn, C. A., H. Atallah, M. Howe et A. M. Graybiel. «Differential dynamics of activity changes in dorsolateral and dorsomedial striatal loops during learning», vol. 66, n° 5, doi :10.1016/j.neuron.2010.04.036, p. 781–795, ISSN 0896-6273. URL [http://www.cell.com/neuron/abstract/S0896-6273\(10\)00329-6](http://www.cell.com/neuron/abstract/S0896-6273(10)00329-6).
- Tomassini, V., S. Jbabdi, Z. T. Kincses, R. Bosnell, G. Douaud, C. Pozzilli, P. M. Matthews et H. Johansen-Berg. «Structural and functional bases for individual differences in motor learning», vol. 32, n° 3, doi :10.1002/hbm.21037, p. 494–508, ISSN 1097-0193. URL <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hbm.21037/abstract>.
- Triantafyllou, C., R. Hoge, G. Krueger, C. Wiggins, A. Potthast, G. Wiggins et L. Wald. «Comparison of physiological noise at 1.5 t, 3 t and 7 t and optimization of fMRI acquisition parameters», vol. 26, n° 1, doi :10.1016/j.neuroimage.2005.01.007, p. 243–250, ISSN 1053-8119. URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1053811905000339>.
- Tricomi, E., B. W. Balleine et J. P. O’Doherty. «A specific role for posterior dorsolateral striatum in human habit learning», vol. 29, n° 11, doi :10.1111/j.1460-9568.2009.06796.x, p. 2225–2232, ISSN 0953-816X. URL <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1460-9568.2009.06796.x>.
- Ungerleider, L. G., J. Doyon et A. Karni. «Imaging brain plasticity during motor skill learning», vol. 78, n° 3, doi :10.1006/nlme.2002.4091, p. 553–564, ISSN 1074-7427. URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1074742702940918>.

Uğurbil, K., J. Xu, E. J. Auerbach, S. Moeller, A. T. Vu, J. M. Duarte-Carvajalino, C. Lenglet, X. Wu, S. Schmitter, P. F. Van de Moortele, J. Strupp, G. Sapiro, F. De Martino, D. Wang, N. Harel, M. Garwood, L. Chen, D. A. Feinberg, S. M. Smith, K. L. Miller, S. N. Sotiropoulos, S. Jbabdi, J. L. R. Andersson, T. E. J. Behrens, M. F. Glasser, D. C. Van Essen et E. Yacoub. «Pushing spatial and temporal resolution for functional and diffusion MRI in the human connectome project», vol. 80, doi :10.1016/j.neuroimage.2013.05.012, p. 80–104, ISSN 1053-8119. URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1053811913005065>.

Vahdat, S., S. Fogel, H. Benali et J. Doyon. a, «Network-wide reorganization of procedural memory during NREM sleep revealed by fMRI», vol. 6, doi :10.7554/eLife.24987, p. e24987, ISSN 2050-084X. URL <https://elifesciences.org/articles/24987>.

Vahdat, S., O. Lungu, J. Cohen-Adad, V. Marchand-Pauvert, H. Benali et J. Doyon. b, «Simultaneous brain–cervical cord fMRI reveals intrinsic spinal cord plasticity during motor sequence learning», vol. 13, n° 6, doi :10.1371/journal.pbio.1002186, p. e1002186, ISSN 1545-7885. URL <http://journals.plos.org/plosbiology/article?id=10.1371/journal.pbio.1002186>.

Valdes, J. L., B. L. McNaughton et J.-M. Fellous. «Off-line reactivation of experience-dependent neuronal firing patterns in the rat ventral tegmental area», doi :10.1152/jn.00758.2014, p. jn.00758.2014, ISSN 0022-3077, 1522-1598. URL <http://jn.physiology.org/content/early/2015/06/19/jn.00758.2014>.

Van Essen, D. C., S. M. Smith, D. M. Barch, T. E. J. Behrens, E. Yacoub et K. Ugurbil. «The WU-minn human connectome project : An overview», vol. 80, doi :10.1016/j.neuroimage.2013.05.041, p. 62–79, ISSN 1053-8119. URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1053811913005351>.

Varoquaux, G. «Cross-validation failure : Small sample sizes lead to large error bars», doi :10.1016/j.neuroimage.2017.06.061, ISSN 1053-8119. URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1053811917305311>.

Varoquaux, G., P. R. Raamana, D. A. Engemann, A. Hoyos-Idrobo, Y. Schwartz et B. Thirion. «Assessing and tuning brain decoders : Cross-validation, caveats, and guidelines», vol. 145, doi : 10.1016/j.neuroimage.2016.10.038, p. 166–179, ISSN 1053-8119. URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S105381191630595X>.

Verstynen, T., J. Phillips, E. Braun, B. Workman, C. Schunn et W. Schneider. «Dynamic sensorimotor planning during long-term sequence learning : The role of variability, response chunking and planning errors», vol. 7, n° 10, doi :10.1371/journal.pone.0047336, p. e47336, ISSN 1932-6203. URL <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0047336>.

Verwey, W. B., C. H. Shea et D. L. Wright. «A cognitive framework for explaining serial processing and sequence execution strategies», vol. 22, n° 1, doi :10.3758/s13423-014-0773-4, p. 54–77, ISSN 1069-9384, 1531-5320. URL <https://link.springer.com/article/10.3758/s13423-014-0773-4>.

Walker, M. P., T. Brakefield, J. Allan Hobson et R. Stickgold. a, «Dissociable stages of human memory consolidation and reconsolidation», vol. 425, n° 6958, doi :10.1038/nature01930, p. 616–620, ISSN 0028-0836. URL <http://www.nature.com/nature/journal/v425/n6958/abs/nature01930.html>.



- Walker, M. P., T. Brakefield, A. Morgan, J. A. Hobson et R. Stickgold. b, «Practice with sleep makes perfect : Sleep-dependent motor skill learning», vol. 35, n° 1, doi :10.1016/S0896-6273(02)00746-8, p. 205–211, ISSN 0896-6273. URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0896627302007468>.
- Walker, M. P., T. Brakefield, J. Seidman, A. Morgan, J. A. Hobson et R. Stickgold. c, «Sleep and the time course of motor skill learning», vol. 10, n° 4, doi :10.1101/lm.58503, p. 275–284, ISSN 1072-0502. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC202318/>.
- Walther, A., H. Nili, N. Ejaz, A. Alink, N. Kriegeskorte et J. Diedrichsen. «Reliability of dissimilarity measures for multi-voxel pattern analysis», vol. 137, doi :10.1016/j.neuroimage.2015.12.012, p. 188–200, ISSN 1053-8119. URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1053811915011258>.
- Waters, S., T. Wiestler et J. Diedrichsen. «Cooperation not competition : Bihemispheric tDCS and fMRI show role for ipsilateral hemisphere in motor learning», vol. 37, n° 31, doi :10.1523/JNEUROSCI.3414-16.2017, p. 7500–7512, ISSN 0270-6474, 1529-2401. URL <http://www.jneurosci.org/content/37/31/7500>.
- Waters-Metenier, S., M. Husain, T. Wiestler et J. Diedrichsen. «Bihemispheric transcranial direct current stimulation enhances effector-independent representations of motor synergy and sequence learning», vol. 34, n° 3, doi :10.1523/JNEUROSCI.2282-13.2014, p. 1037–1050, ISSN 0270-6474, 1529-2401. URL <http://www.jneurosci.org/content/34/3/1037>.
- Watson, G. S. «Smooth regression analysis», vol. 26, n° 4, p. 359–372, ISSN 0581-572X. URL <http://www.jstor.org/stable/25049340>.
- Weiskopf, N., U. Klose, N. Birbaumer et K. Mathiak. «Single-shot compensation of image distortions and BOLD contrast optimization using multi-echo EPI for real-time fMRI», vol. 24, n° 4, doi : 10.1016/j.neuroimage.2004.10.012, p. 1068–1079, ISSN 1053-8119. URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1053811904006147>.
- White, N., C. Roddey, A. Shankaranarayanan, E. Han, D. Rettmann, J. Santos, J. Kuperman et A. Dale. «PROMO – real-time prospective motion correction in MRI using image-based tracking», vol. 63, n° 1, doi :10.1002/mrm.22176, p. 91–105, ISSN 0740-3194. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2892665/>.
- Wiestler, T. et J. Diedrichsen. «Skill learning strengthens cortical representations of motor sequences», vol. 2, doi :10.7554/eLife.00801, p. e00801, ISSN 2050-084X. URL <http://elifesciences.org/content/2/e00801>.
- Wiestler, T., D. J. McGonigle et J. Diedrichsen. a, «Integration of sensory and motor representations of single fingers in the human cerebellum», vol. 105, n° 6, doi :10.1152/jn.00106.2011, p. 3042–3053, ISSN 0022-3077, 1522-1598. URL <http://jn.physiology.org/content/105/6/3042>.
- Wiestler, T., S. Waters-Metenier et J. Diedrichsen. b, «Effector-independent motor sequence representations exist in extrinsic and intrinsic reference frames», vol. 34, n° 14, doi :10.1523/JNEUROSCI.5363-13.2014, p. 5054–5064, ISSN 0270-6474, 1529-2401. URL <http://www.jneurosci.org/content/34/14/5054>.

Wilber, A. A., I. Skelin, W. Wu et B. L. McNaughton. «Laminar organization of encoding and memory reactivation in the parietal cortex», vol. 95, n° 6, doi :10.1016/j.neuron.2017.08.033, p. 1406–1419.e5, ISSN 0896-6273. URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0896627317307481>.

Wilde, C., R. Bruder, S. Binder, L. Marshall et A. Schweikard. «Closed-loop transcranial alternating current stimulation of slow oscillations», vol. 1, n° 1, doi :10.1515/cdbme-2015-0022, p. 85–88. URL <https://www.degruyter.com/view/j/cdbme.2015.1.issue-1/cdbme-2015-0022/cdbme-2015-0022.xml>.

Wilson, M. A. et B. L. McNaughton. «Reactivation of hippocampal ensemble memories during sleep», vol. 265, n° 5172, doi :10.1126/science.8036517, p. 676–679, ISSN 0036-8075, 1095-9203. URL <http://www.sciencemag.org/content/265/5172/676>.

Wu, T., K. Kansaku et M. Hallett. «How self-initiated memorized movements become automatic : A functional MRI study», vol. 91, n° 4, doi :10.1152/jn.01052.2003, p. 1690–1698, ISSN 0022-3077. URL <https://www.physiology.org/doi/abs/10.1152/jn.01052.2003>.

Wymbs, N., D. Bassett, P. Mucha, M. Porter et S. Grafton. a, «Differential recruitment of the sensorimotor putamen and frontoparietal cortex during motor chunking in humans», vol. 74, n° 5, doi :10.1016/j.neuron.2012.03.038, p. 936–946, ISSN 0896-6273. URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0896627312003789>.

Wymbs, N. F., A. J. Bastian et P. A. Celnik. b, «Motor skills are strengthened through reconsolidation», vol. 26, n° 3, doi :10.1016/j.cub.2015.11.066, p. 338–343, ISSN 0960-9822. URL [http://www.cell.com/current-biology/abstract/S0960-9822\(15\)01514-6](http://www.cell.com/current-biology/abstract/S0960-9822(15)01514-6).

Yamins, D. L. K., H. Hong, C. F. Cadieu, E. A. Solomon, D. Seibert et J. J. DiCarlo. «Performance-optimized hierarchical models predict neural responses in higher visual cortex», vol. 111, n° 23, doi :10.1073/pnas.1403112111, p. 8619–8624, ISSN 0027-8424, 1091-6490. URL <http://www.pnas.org/content/111/23/8619>.

Yan, C.-G., B. Cheung, C. Kelly, S. Colcombe, R. C. Craddock, A. Di Martino, Q. Li, X.-N. Zuo, F. X. Castellanos et M. P. Milham. «A comprehensive assessment of regional variation in the impact of head micromovements on functional connectomics», vol. 76, doi :10.1016/j.neuroimage.2013.03.004, p. 183–201, ISSN 1053-8119. URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1053811913002127>.

Yang, G. et W.-B. Gan. «Sleep contributes to dendritic spine formation and elimination in the developing mouse somatosensory cortex», vol. 72, n° 11, doi :10.1002/dneu.20996, p. 1391–1398, ISSN 1932-8451. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3404222/>.

Yang, G., C. S. W. Lai, J. Cichon, L. Ma, W. Li et W.-B. Gan. «Sleep promotes branch-specific formation of dendritic spines after learning», vol. 344, n° 6188, doi :10.1126/science.1249098, p. 1173–1178, ISSN 0036-8075, 1095-9203. URL <http://www.sciencemag.org/content/344/6188/1173>.

Yarkoni, T., D. M. Barch, J. R. Gray, T. E. Conturo et T. S. Braver. «BOLD correlates of trial-by-trial reaction time variability in gray and white matter : A multi-study fMRI analysis», vol. 4,

n° 1, doi :10.1371/journal.pone.0004257, p. e4257, ISSN 1932-6203. URL <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0004257>.

Yeo, D. T. B., R. R. Bhagalia et B. Kim. a, «Improved map-slice-to-volume motion correction with b0 inhomogeneity correction : validation of activation detection algorithms using ROC curve analyses», vol. 9, p. 276–283. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17354782>.

Yeo, D. T. B., J. A. Fessler et B. Kim. b, «Concurrent correction of geometric distortion and motion using the map-slice-to-volume method in echo-planar imaging», vol. 26, n° 5, doi :10.1016/j.mri.2007.11.001, p. 703–714, ISSN 0730-725X. URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0730725X07004572>.

Yin, H. H. «The sensorimotor striatum is necessary for serial order learning», vol. 30, n° 44, doi :10.1523/JNEUROSCI.3989-10.2010, p. 14 719–14 723, ISSN 0270-6474, 1529-2401. URL <http://www.jneurosci.org/content/30/44/14719>.

Yin, H. H., S. P. Mulcare, M. R. F. Hilário, E. Clouse, T. Holloway, M. I. Davis, A. C. Hansson, D. M. Lovinger et R. M. Costa. a, «Dynamic reorganization of striatal circuits during the acquisition and consolidation of a skill», vol. 12, n° 3, doi :10.1038/nn.2261, p. 333–341, ISSN 1546-1726. URL <https://www.nature.com/articles/nn.2261>.

Yin, H. H., S. B. Ostlund, B. J. Knowlton et B. W. Balleine. b, «The role of the dorsomedial striatum in instrumental conditioning», vol. 22, n° 2, doi :10.1111/j.1460-9568.2005.04218.x, p. 513–523, ISSN 0953-816X. URL <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1460-9568.2005.04218.x>.

Yokoi, A., S. A. Arbuckle et J. Diedrichsen. «Does human primary motor cortex represent sequences of finger movements?», doi :10.1101/157438, p. 157 438. URL <https://www.biorxiv.org/content/early/2017/06/29/157438>.

Yousry, T. A., U. D. Schmid, H. Alkadhi, D. Schmidt, A. Peraud, A. Buettner et P. Winkler. «Localization of the motor hand area to a knob on the precentral gyrus. a new landmark.», vol. 120, n° 1, doi :10.1093/brain/120.1.141, p. 141–157, ISSN 0006-8950. URL <https://academic.oup.com/brain/article/120/1/141/312820>.

Zaitsev, M., B. Akin, P. LeVan et B. R. Knowles. a, «Prospective motion correction in functional MRI», vol. 154, doi :10.1016/j.neuroimage.2016.11.014, p. 33–42, ISSN 1053-8119. URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1053811916306218>.

Zaitsev, M., J. Maclaren et M. Herbst. b, «Motion artifacts in MRI : A complex problem with many partial solutions», vol. 42, n° 4, doi :10.1002/jmri.24850, p. 887–901, ISSN 1522-2586. URL <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jmri.24850/abstract>.

Zelaznik, H. N., S. Mone, G. P. McCabe et C. Thaman. «Role of temporal and spatial precision in determining the nature of the speed-accuracy trade-off in aimed-hand movements», vol. 14, n° 2, doi :10.1037/0096-1523.14.2.221, p. 221–230, ISSN 1939-1277(Electronic),0096-1523(Print).

Zhang, J. J., J. Haubrich, M. Bernabo, P. S. B. Finnie et K. Nader. «Limits on lability : Boundaries of reconsolidation and the relationship to metaplasticity», doi :10.1016/j.nlm.2018.02.018, ISSN 1074-7427. URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1074742718300406>.



