



HAL
open science

Parcellisation de la surface corticale basée sur la connectivité : vers une exploration multimodale

Sandrine Lefranc

► **To cite this version:**

Sandrine Lefranc. Parcellisation de la surface corticale basée sur la connectivité : vers une exploration multimodale. Traitement du signal et de l'image [eess.SP]. Université Paris Sud - Paris XI, 2015. Français. NNT : 2015PA112149 . tel-01244655

HAL Id: tel-01244655

<https://theses.hal.science/tel-01244655>

Submitted on 16 Dec 2015

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITE PARIS-SUD

École doctorale : Sciences et Technologies de
l'Information, des Télécommunications et des Systèmes

Laboratoire de Neuro-imagerie Assistée par Ordinateur,
NeuroSpin, CEA Saclay

DISCIPLINE PHYSIQUE
Traitement du Signal et des Images

THÈSE DE DOCTORAT

soutenue le 09 septembre 2015

par

Sandrine Lefranc

Parcellisation de la surface corticale basée sur la connectivité : vers une exploration multimodale

Directeur de thèse :
Encadrant :

Jean-François MANGIN
Denis RIVIERE

Ingénieur Chercheur (UNATI, NeuroSpin, CEA Saclay)
Ingénieur Chercheur (UNATI, NeuroSpin, CEA Saclay)

Composition du jury :

Président du jury :
Rapporteurs :

Nicholas AYACHE
François ROUSSEAU
Jean-Phillipe THIRAN
Denis DUCREUX
Cyril POUPON

Directeur de recherche (INRIA, Sophia Antipolis)
Professeur (LaTIM, Télécom Bretagne)
Professeur (EPFL, LTS5, Lausanne, Suisse)
Professeur PU-PH (Hôpital Le Kremlin-Bicêtre)
Ingénieur Chercheur (UNIRS, NeuroSpin, CEA Saclay)

Examineurs :
Membres invités :



Remerciements

Je tiens dans un premier temps à remercier mon directeur de thèse, Jean-François Mangin, pour m'avoir confié ce travail de recherche, ainsi que pour son aide et ses précieux conseils au cours de ces années. Je remercie également mon encadrant, Denis Rivière, pour ses conseils, son aide précieuse et sa disponibilité.

Je remercie François Rousseau et Jean-Philippe Thiran d'avoir accepté d'être les rapporteurs de ma thèse, Nicholas Ayache pour avoir présidé mon jury de thèse ainsi que Denis Ducreux et Cyril Poupon pour avoir accepté d'être membre du jury.

Enfin, je n'oublie pas non plus de remercier mes collègues, mes amis et ma famille qui m'ont encouragé et accompagné tout au long de ma thèse.



Table des matières

Remerciements	3
Introduction	9
I De l’anatomie cérébrale à la modélisation des faisceaux de fibres	15
1 L’anatomie cérébrale chez l’homme	19
1.1 La macro-anatomie du cerveau	20
1.1.1 Le cortex cérébral	23
1.1.2 La substance blanche	24
1.1.3 Les faisceaux de fibres de la substance blanche	24
1.2 La cartographie du cerveau	26
1.2.1 Définition manuelle des régions	26
1.2.2 Variabilité intra-individuelle	28
1.2.3 Variabilité inter-individuelle	28
1.3 Le connectome	29
1.3.1 Définition	29
1.3.2 Caractéristiques globales du connectome	30
2 Étude de la structure de la matière blanche par imagerie de diffusion	31
2.1 Le phénomène de diffusion	31
2.2 L’acquisition des images de diffusion	32
2.2.1 Le signal mesuré en IRM	32
2.2.2 Le signal de diffusion	32
2.3 Modélisation de l’orientation des fibres	33
2.3.1 Modélisation directe de la diffusion	33
2.3.2 Modélisation neuroanatomique de la diffusion	34
2.4 Modélisation de la structure de la substance blanche	35
2.4.1 Méthodes de tractographie locales	35
2.4.2 Méthodes de tractographie globales	37

Bibliographie	41
----------------------	-----------

II Parcellisation in vivo du cerveau	47
---	-----------

3 Parcellisation structurelle et fonctionnelle du cortex humain	51
--	-----------

3.1 La parcellisation de la connectivité anatomique	51
3.1.1 Le connectogramme	52
3.1.2 La parcellisation structurelle du cortex	52
3.2 Les parcellisations de la connectivité fonctionnelle	54
3.3 Les parcellisations anatomo-fonctionnelles	55

4 Parcellisation du connectome structurel	57
--	-----------

4.1 Extraction des profils de connectivité	57
4.1.1 Le profil de connectivité individuel	57
4.1.2 Le profil de connectivité moyen	59
4.2 Analyse des connexions principales du profil moyen de connectivité	60
4.2.1 Extraction des régions d'intérêt	60
4.2.2 Sur-segmentation de la région de départ	61

Bibliographie	67
----------------------	-----------

III Parcellisation structurelle de la surface corticale : prétraitements, outils et mise en pratique	71
---	-----------

5 Les prétraitements des images et les données utilisées	75
---	-----------

5.1 Prétraitements des images de diffusion	76
5.1.1 Les artefacts en imagerie de diffusion	76
5.1.2 La modélisation locale du phénomène de diffusion	77
5.1.3 Les algorithmes de tractographie	77
5.2 Prétraitements des images anatomiques	78
5.2.1 La segmentation de la surface corticale	78
5.2.2 Le système de coordonnées surfacique	78
5.2.3 La segmentation en gyri	79
5.3 Une cohorte de sujets sains	80

6 Des mesures adaptées à la comparaison des résultats de segmentation	83
--	-----------

6.1 Les mesures de validité d'une classification	84
6.1.1 Les indices de validité interne	84
6.1.2 Les indices de validité externe	87
6.2 Déterminer le nombre optimal de classes	88

7	Les deux chaînes de traitement proposées pour une parcellisation structurelle du cortex	91
7.1	Parcellisation de la surface corticale à l'échelle du groupe	92
7.2	Parcellisations individuelles du cortex entier à partir d'un groupe de sujets . . .	94
	Bibliographie	99
IV	Validations et étude d'un cas clinique	101
8	Evaluation de la parcellisation de groupe	105
8.1	Procédure de validation	105
8.2	Sélection du nombre optimal de classes	107
8.3	Évaluation de la robustesse des résultats	107
8.3.1	La parcellisation de groupe de toute la surface corticale	108
8.3.2	Parcellisation du gyrus post-central	109
8.3.3	Reproductibilité de la parcellisation de groupe sur les gyri post- et pré-central	109
8.4	Évaluation de l'influence des paramètres de la méthode	114
9	Évaluation des parcellisations individuelles à partir d'un groupe de sujet	121
9.1	Comparaison des résultats de segmentation issus des deux approches proposées .	121
9.2	L'étude d'un cas clinique : le trouble bipolaire	123
9.2.1	Description de la pathologie	123
9.2.2	Description des données utilisées	124
9.2.3	Interprétation des résultats	124
	Bibliographie	131
V	Vers une analyse multi-modale de la parcellisation du cerveau humain	133
10	Corrélation entre les caractéristiques morphologiques du sillon central et la connectivité du cortex	137
10.1	La forme caractéristique du sillon central	138
10.2	Le modèle de segmentation lié à la position de "l'encoche" du sillon central . . .	138
10.3	La morphologie du sillon central associée aux parcellisations structurelles des gyri adjacents	139
11	Corrélation entre les activations fonctionnelles et la connectivité anatomique	143
11.1	Corrélation entre l'encoche du sillon central et l'aire motrice de la main	143
11.2	Étude de la connectivité anatomo-fonctionnelle	144

Bibliographie	149
Conclusion générale et perspectives	151
Bibliographie	157
Annexes	159

Introduction

Contexte de la thèse

L'IRM de diffusion est une modalité d'imagerie médicale qui suscite un intérêt croissant dans la recherche en neuro-imagerie. Elle permet de caractériser *in vivo* l'organisation axonale et apporte par conséquent de nouvelles informations sur les fibres de la matière blanche. En outre, il a été montré que chaque région corticale a une signature spécifique pouvant être décrite par des mesures de connectivité. Notre travail de recherche a ainsi porté sur la conception d'une méthode de parcellisation du cortex entier à partir de ces métriques. En se basant sur de précédents travaux du domaine (thèse de P. Roca 2011), ce travail propose une nouvelle analyse de groupe permettant l'obtention d'une segmentation individuelle ou moyennée sur la population d'étude. Il s'agit d'un problème difficile en raison de la variabilité inter-individuelle présente dans les données, des incertitudes liées à la reconstruction des fibres, du bruit dans les données, de la possible nature continue des transitions entre profils de connectivité des aires corticales, de la "non-unicité" du découpage en aires... La méthode a été testée et évaluée sur les 80 sujets de la base de données "ARCHI". Des aspects multimodaux ont été abordés pour comparer nos parcellisations structurelles avec d'autres parcellisations ou des caractéristiques morphologiques calculées à partir des modalités présentes dans la base de données. Une correspondance avec la variabilité de l'anatomie corticale, ainsi qu'avec des parcellisations de données d'IRM fonctionnelle, a pu être montrée, apportant une première validation neuroscientifique.

Ce travail de thèse a été mené au sein de l'équipe de recherche "Neuro-imagerie Assistée par Ordinateur (NAO)" de l'unité UNATI (NeuroSpin, I²BM, DSV, CEA). Cette recherche fait suite à une précédente thèse menée dans cette équipe sur la même problématique. Les contributions par rapport à ce précédent travail sont une meilleure prise en compte de l'information contenue dans un connectogramme global pour ne garder que les points cibles avec suffisamment de connexions, une extension de la méthode au cortex entier et à des données de nature différente (nombre de sujets, algorithme de tractographie...), une analyse multimodale (structurelle et fonctionnelle) et une gestion plus fine des paramètres initiaux des chaînes de traitement proposées. Une procédure de validation sur les données de connectivité anatomique a été mise en place afin de déterminer les paramètres optimaux de nos méthodes.

Problématique

L'objet de cette thèse est de mettre en œuvre de nouvelles approches pour parcelliser le cerveau humain à partir de données de connectivité anatomique. La parcellisation corticale via la connectivité de la substance blanche est fondée sur l'hypothèse que, comme l'anatomie détermine une organisation fonctionnelle, les régions ayant différents rôles fonctionnels devraient démontrer des résultats de connectivité dissociables. Plusieurs approches différentes de parcellisation ont été développées, recherchant des liens significatifs parmi un ensemble de régions cérébrales dans le but d'inférer des réseaux de connectivité. À ce jour, il n'existe pas de parcellisation universellement acceptée pour le cerveau humain. L'imagerie de diffusion (IRMd) est une modalité récente qui permet d'étudier *in vivo* et de manière non-invasive l'architecture des fibres de la substance blanche que l'on peut modéliser avec des algorithmes dédiés de tractographie.

Combinée à l'IRM anatomique, l'IRMd permet d'accéder à la connectivité anatomique du cortex cérébral. Chaque élément anatomique d'une région est associé à un profil de connexion, représentant le poids de ses connexions à un ensemble de régions cibles. Cette information peut être utilisée par les algorithmes de classification (non-supervisés), générant une parcellisation d'une région corticale donnée en un ensemble de classes possédant chacune une connectivité homogène. Pour relier les connexions anatomiques à des fonctions dans le cerveau, une compréhension détaillée de l'organisation structurale du cerveau est nécessaire. Cette information structurale est obtenue en utilisant une méthode de parcellisation structurale de la connectivité de l'ensemble du cortex cérébral humain à l'échelle d'un groupe de sujets, sans aucun *a priori* neuroanatomique. L'enjeu de cette analyse est la prise en compte de la variabilité individuelle dans son ensemble afin de trouver des régions similaires pour un groupe de sujets simultanément.

Un autre problème important est la perspective d'apporter une première validation neuroscientifique des segmentations de la surface corticale à partir de la connectivité anatomique. Ces parcellisations du connectome structurel ne sont en effet pas suffisantes pour comprendre le fonctionnement du cerveau humain sous-jacent. Or, chaque modalité (IRM anatomique, imagerie de diffusion, IRM fonctionnelle) donne lieu à des analyses et des mesures spécifiques exploitant des informations différentes. Mises ensemble, ces informations doivent permettre d'inférer un modèle du connectome anatomo-fonctionnel dont la richesse promet des résultats d'analyses intra- et inter-sujets plus complets et plus robustes. La combinaison multimodale de ces différents types d'information offre ainsi un large potentiel d'investigation.

Cette thèse s'inscrit également dans une problématique de recherche clinique, visant à apporter de nouvelles informations dans la compréhension de certaines pathologies tel que le trouble bipolaire. L'objectif est d'une part la mise en évidence de modifications dans les profils de connectivité des régions étudiées (par exemple, le gyrus cingulaire antérieur) et la détection de modifications des faisceaux de fibres de la matière blanche sous-jacente d'apparence normale chez les sujets sains. La perspective de ces travaux est de fournir aux radiothérapeutes et psychiatres des outils de diagnostic supplémentaires. Cet enjeu est d'importance, dans les

troubles bipolaires, dans lesquelles de nombreux masques trompeurs existent perturbant la mise en œuvre rapide de thérapeutiques médicamenteuses et non médicamenteuses spécifiques.

Contributions

Seule l'IRMd permet aujourd'hui d'imager *in vivo* les fibres de la substance blanche. L'organisation des connexions de la substance blanche est usuellement décrite par un connectogramme contenant des profils de connexion qu'il est possible de regrouper pour former des régions homogènes. Les enjeux associés sont importants puisqu'il est possible de relier les fonctions à partir des régions anatomiques ainsi définies. L'originalité de la méthode proposée est de définir automatiquement des points cibles ayant un intérêt neuroanatomique. Pour ce faire, l'information contenue dans un connectogramme global a été compressée de manière automatique pour ne garder que les points cibles avec suffisamment de connexions. Un connectogramme réduit est ainsi construit sans *a priori*. Il est possible de calculer des mesures de similarité entre les différents profils de connectivité définis pour chaque point à parcelliser. Des algorithmes de classification non supervisée permettent ensuite de définir des régions partageant des profils de connexions similaires.

L'objectif de ces travaux est de proposer une méthode de parcellisation surfacique du connectome structurel. Les deux chaînes de traitement, initialement proposées par les travaux de P. Roca [17, 10], ont été révisées, améliorées et stabilisées pour amener les deux approches au niveau de tous les gyri. Les chaînes de traitement retravaillées apportent maintenant la possibilité de traiter de grands et divers ensembles de données (grandes cohortes de sujets et grandes données de connectivité). Une procédure de validation a été mise en place afin d'évaluer la stabilité des méthodes face à des données de nature différentes et ainsi déterminer les paramètres initiaux optimaux.

D'autres contributions méthodologiques sont suggérées, notamment au niveau de l'aspect multimodal. L'imagerie cérébrale par IRM permet d'obtenir différents types de données qui sont utilisées pour étudier l'architecture et le fonctionnement du cerveau humain. Chaque modalité (IRM anatomique, imagerie de diffusion, IRM fonctionnelle) est jusqu'ici analysée indépendamment des autres car chacune comporte ses spécificités et est sujette à des traitements dédiés. La combinaison multimodale nécessite la mise en place de stratégies spécifiques pour l'extraction des informations (l'anatomie sulco-gyrale, la connectivité entre aires corticales et les aires fonctionnelles). Une stratégie de détection de variabilités concomitantes entre les caractéristiques morphologiques de l'anatomie du sillon central et les profils de connectivité anatomique établis à partir des données d'IRM de diffusion est alors présentée. Les résultats de cette analyse sont appuyés par une première approche discutant le sens neuroscientifique des classifications structurelles obtenus, en les couplant avec les activations fonctionnelles.

D'un point de vue applicatif, après une première phase de validation sur données réelles, la méthode de parcellisation de groupe a été appliquée sur un cas clinique. L'étude d'une cohorte composée de 29 patients atteints de troubles bipolaires a montré la capacité de la méthode à

détecter des changements au niveau des profils de connectivité structurelle en fournissant une segmentation du gyrus cingulaire antérieur gauche différente de celle obtenue pour les contrôles. Toutefois, l'étude présentée n'est qu'à ses débuts et ne propose pour l'instant que des amorces vers des aspects multimodaux. À terme, cette méthode de parcellisation de la surface corticale pourrait offrir de nouveaux outils d'aide au diagnostic pour le suivi des troubles bipolaires voir d'autres pathologies.

Organisation du mémoire de thèse

Le mémoire de thèse est organisé en cinq parties :

- **Partie I, De l'anatomie cérébrale à la modélisation des faisceaux de fibres :** cette partie se décompose en deux chapitres. Le chapitre 1 introduit les notions nécessaires pour comprendre la géométrie du cerveau afin de s'interroger sur les connexions existantes entre les différentes structures cérébrales. Le chapitre 2 introduit l'IRM de diffusion. Cette modalité permet de caractériser in vivo l'organisation axonale. Les informations sur les fibres de la matière blanche peuvent être modélisées avec des algorithmes dédiés de tractographie qui permettent d'étudier les grands faisceaux de fibres. Cette partie présente le contexte neuroscientifique sur lequel repose ce travail de thèse.
- **Partie II, Parcellisation in vivo du cerveau :** cette partie se décompose en deux chapitres. Le chapitre 3 présente un état de l'art général sur la parcellisation du cortex ou de régions du cortex. Cet état de l'art permet d'explorer les différentes méthodes de parcellisation (anatomique, fonctionnelle et anatomo-fonctionnelle). Le chapitre 4 est consacré à la description des différentes étapes élaborées dans le cadre de cette thèse (reposant sur celles de P. Roca 2011) pour la parcellisation du connectome structurel.
- **Partie III, Parcellisation structurelle de la surface corticale : prétraitements, outils et mise en pratique :** cette partie se décompose en trois chapitres. Le chapitre 5 décrit les prétraitements permettant de corriger les artefacts d'acquisition et de préparer les données initiales pour les deux chaînes de traitement proposées. Le chapitre 6 propose des mesures intéressantes pour évaluer la similarité et la stabilité des résultats de segmentation. Le chapitre 7 présente les deux chaînes de traitement opérant sur les données de connectivité anatomique afin de parcelliser l'ensemble de la surface corticale.
- **Partie IV, Validations et étude d'un cas clinique :** cette partie se décompose en deux chapitres. Le chapitre 8 présente les validations réalisées sur certaines régions corticales pour obtenir une parcellisation de groupe du connectome structurel reproductible. Le chapitre 9 propose de confronter la parcellisation de groupe à celles individuelles pour valider cette dernière. De plus, une étude d'un cas clinique s'est intéressée aux patients bipolaires sur le gyrus cingulaire antérieur.

- **Partie V, Vers une analyse multimodale de la parcellisation du cerveau humain :** cette partie se décompose en deux chapitres. Le chapitre 10 présente une variabilité concomitante entre les caractéristiques morphologiques de l'anatomie du sillon central et les profils de connectivité anatomique établis à partir des données d'IRM de diffusion. Le chapitre 11 propose une première approche pour enquêter sur le sens neuroscientifique des classifications structurelles obtenues, en les couplant avec les activations fonctionnelles.

PARTIE I

De l'anatomie cérébrale à la modélisation des faisceaux de fibres

Introduction

CETTE première partie présente le contexte scientifique cette thèse. Le premier chapitre présente une description générale de l'anatomie du cerveau en s'intéressant notamment à la substance blanche et à la substance grise. Des notions anatomiques sont présentées pour nous permettre d'appréhender la géométrie du cerveau et de s'interroger sur les connexions existantes entre les différentes structures cérébrales. Le deuxième chapitre introduit l'IRM de diffusion. Cette modalité récente permet de caractériser in vivo et de manière non-invasive l'organisation axonale. Elle apporte par conséquent de nouvelles informations sur les fibres de la matière blanche que l'on peut modéliser avec des algorithmes dédiés de tractographie qui permettent d'étudier les grands faisceaux de fibres et d'inférer une partie de la connectivité anatomique cérébrale.

Chapitre 1

L'anatomie cérébrale chez l'homme

Sommaire

1.1	La macro-anatomie du cerveau	20
1.1.1	Le cortex cérébral	23
1.1.2	La substance blanche	24
1.1.3	Les faisceaux de fibres de la substance blanche	24
1.2	La cartographie du cerveau	26
1.2.1	Définition manuelle des régions	26
1.2.2	Variabilité intra-individuelle	28
1.2.3	Variabilité inter-individuelle	28
1.3	Le connectome	29
1.3.1	Définition	29
1.3.2	Caractéristiques globales du connectome	30

LE système nerveux est l'ensemble des structures qui assurent la réception, l'intégration, la transformation et la transmission des informations provenant de l'organisme et de son environnement. Chez tous les mammifères, le système nerveux est composé d'une partie intégratrice, le système nerveux central et d'une partie réceptrice et effectrice, le système nerveux périphérique. Le système nerveux central représente le centre où s'élaborent, s'intègrent et se coordonnent les influx nerveux. Il est entouré par les méninges et le liquide cérébro-spinal qui l'isolent des parois osseuses. Il comprend l'encéphale et la moelle épinière. Dans le cadre de cette thèse, nous allons nous intéresser uniquement à la partie la plus volumineuse de l'encéphale chez l'homme, le *cerveau*. Il est constitué de deux hémisphères séparés par une scissure longitudinale et reliés entre eux par des ponts de fibres d'association réalisant les commissures inter-hémisphériques. La commissure la plus importante est le corps calleux. Les hémisphères cérébraux contrôlent toutes les actions volontaires dans le corps et sont responsables des fonctions cognitives supérieures.

1.1 La macro-anatomie du cerveau

L'observation extérieure de la surface du cerveau humain permet de distinguer une surface plissée. Des *sillons cérébraux* sinueux délimitent les *gyri* et les lobules (cf. figure 1.1). Pour que le cerveau humain soit contenu dans la boîte crânienne, les sillons et les gyri apparaissent sur la surface du cortex au cours du développement foetal.

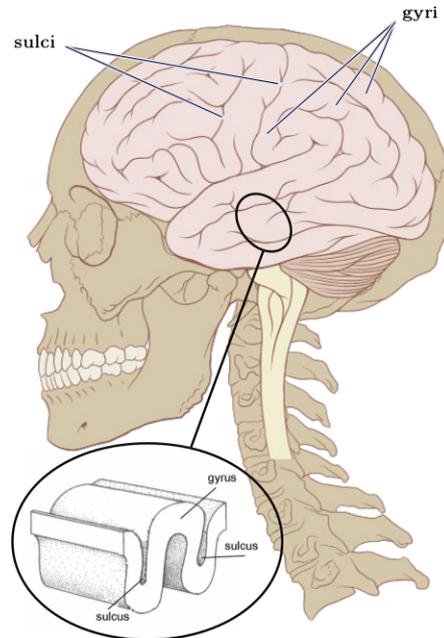


FIGURE 1.1 – Schéma d'un cerveau humain dans sa boîte crânienne et représentation générale des gyri et des sillons (ou sulci) chez l'homme. Figure adaptée de <https://fr.wikipedia.org/wiki/Cerveau>

Des repères anatomiques permettent de situer quelques structures cérébrales. Les sillons corticaux sont considérés comme des points de repères anatomiques à la surface du cortex. Certains sont relativement constants, et on observe une symétrie globale entre les hémisphères gauche et droit. L'observation des sillons d'un individu à l'autre fonde l'étude de l'anatomie sulco-gyrale [39, 38, 14]. De manière très schématique, les premiers sillons apparaissant lors du développement du cerveau sont les plus profonds et séparent chacun des hémisphères en quatre lobes externes (frontal, occipital, pariétal et temporal) et en deux lobes internes (l'insula et le lobe limbique) (cf. figure 1.2). Les sillons secondaires quant à eux permettent de subdiviser le cerveau en gyri. Lorsque de petits sillons viennent interrompre partiellement un gyrus, celui-ci est décomposé en pars. Ce découpage schématique facilite ainsi l'orientation et le positionnement à la surface du cerveau. Intéressons nous maintenant aux différents lobes listés précédemment :

↪ Le *lobe frontal* est le plus volumineux des lobes du cerveau situé en avant du sillon central et au-dessus de la fissure latérale. Il peut être subdivisé en gyrus de manière assez repro-

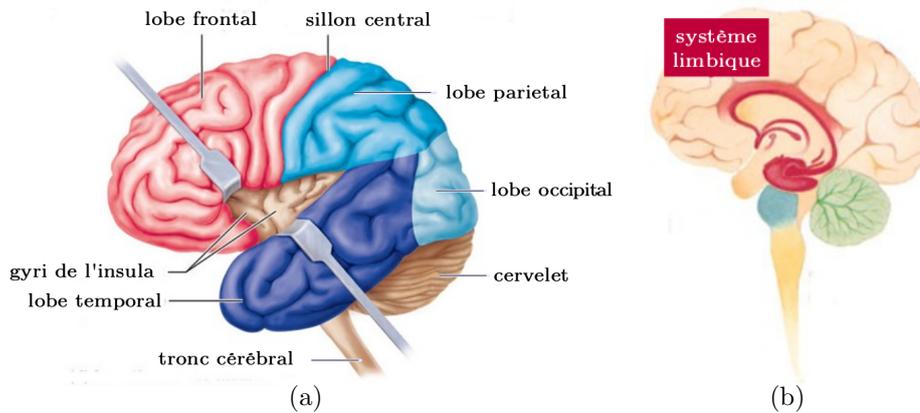


FIGURE 1.2 – (a) Les quatre lobes externes, l'insula, et (b) le système limbique.

ductible, grâce à des sillons bien marqués. Les principaux sillons et gyri sont également identifiables sur les coupes d'IRM (cf. figure 1.3). De sa partie ancienne, à l'arrière, jusqu'à la plus récente, à l'avant du front (zone préfrontale), il assure des fonctions de plus en plus subtiles : de la motricité jusqu'à la production du langage (aire de Broca), en passant par nos capacités d'anticipation, de délibération, d'abstraction, de contrôle du comportement, de récupération et de vérification de nos souvenirs (cf. figure 1.4). Le cortex préfrontal est le dernier à parvenir à maturité, autour de l'adolescence, et le premier à se détériorer avec l'âge.

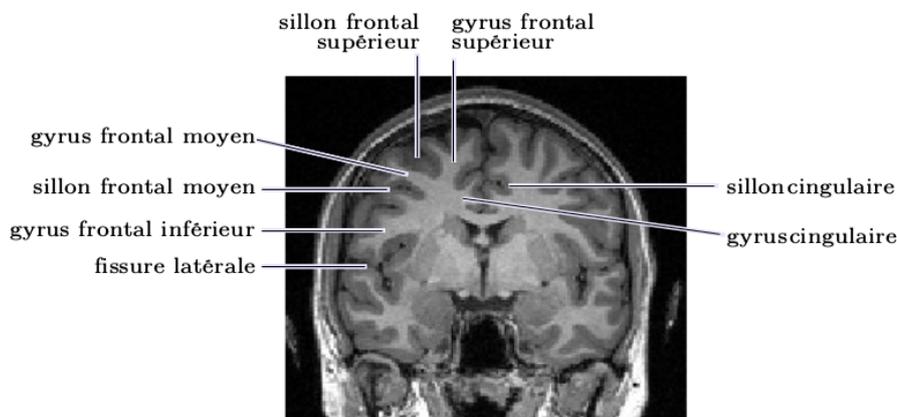


FIGURE 1.3 – Repérages IRM en coupe frontale. Les encoches des sillons frontal supérieur et inférieur sont visibles sur la convexité. La fissure latérale se poursuit en profondeur par le lobe de l'insula. Le gyrus frontal supérieur est délimité entre le sillon cingulaire et le sillon frontal supérieur. Le gyrus frontal moyen se place entre les sillons frontal supérieur et inférieur. Le gyrus frontal inférieur est situé entre le sillon frontal inférieur et la fissure latérale. Le gyrus cingulaire se place en dessous du sillon cingulaire.

↪ Le *lobe pariétal* est situé à l'arrière du sillon central et est le plus représenté par les centres sensitifs. Il joue un rôle essentiel dans la constitution de notre schéma corporel, c'est-à-dire l'ensemble des représentations mentales et spatiales de notre corps. À l'avant,

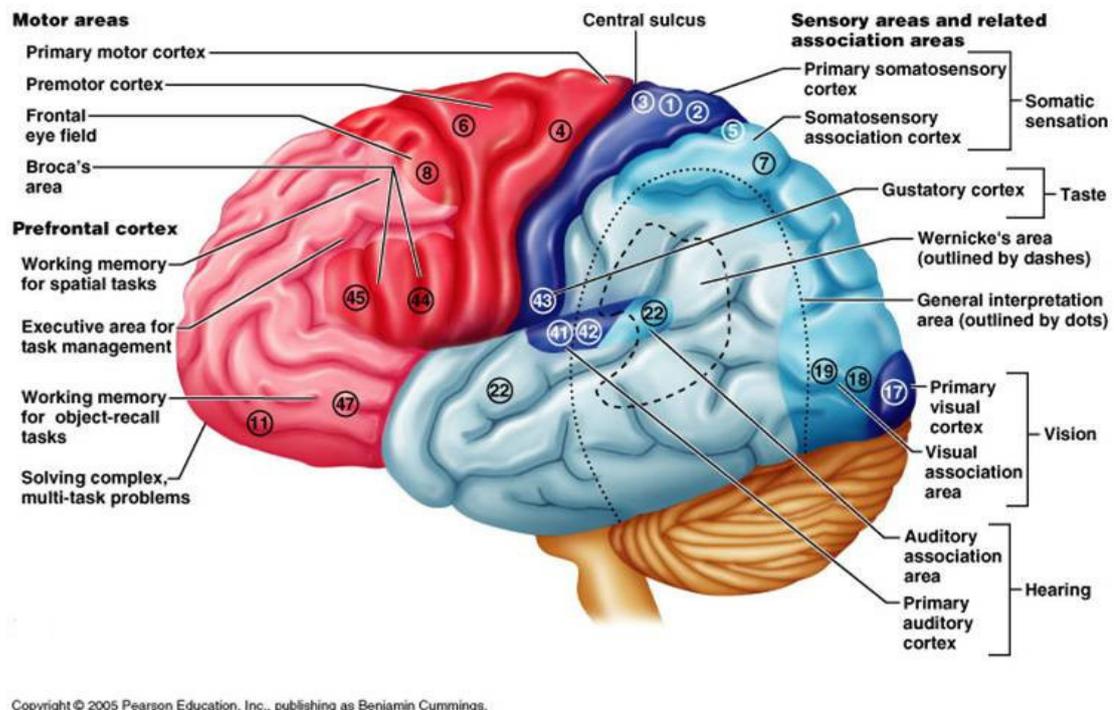


FIGURE 1.4 – Les aires fonctionnelles des différents lobes divisant le cortex cérébral.

tout près du lobe frontal, se trouvent les aires somesthésiques, où affluent les informations tactiles : le toucher, la température, la douleur... (cf. figure 1.4).

- ↪ Le *lobe occipital* est constitué essentiellement des aires visuelles primaires où sont traitées séparément les informations contextuelles géométriques (formes, contours), scéniques (luminosité), avant leur synthèse et leur identification dans les lobes temporal, pariétal et frontal (cf. figure 1.4).
- ↪ Le *lobe temporal* est situé sous les lobes frontal et pariétal et en avant du lobe occipital. Il traite les informations auditives, y compris la compréhension du langage (aire de Wernicke). C'est aussi grâce à lui que nous reconnaissons ce que nous voyons (cf. figure 1.4).
- ↪ Le *lobe insulaire* est situé dans le fond de la fosse latérale. Pour son observation, il faut écarter les opercules frontales et temporales. Il contribuerait à associer sensation et émotion.
- ↪ Le *lobe limbique* est un lobe arciforme constituant la majeure partie de la face médiale d'un hémisphère cérébral. Le système limbique est essentiel à nos émotions. Ce système comprend notamment l'amygdale, un système d'alarme nous faisant réagir en cas de danger réel ou supposé, et l'hippocampe, crucial pour la construction de nos souvenirs et affecté par la maladie d'Alzheimer.

L'observation en coupes histologiques nous permet de distinguer la substance blanche de la substance grise, ces substances ayant des contrastes et des positions caractéristiques. La substance

blanche apparaît en clair alors que la substance grise est plus foncée. En outre, des noyaux de substance grise sont enfouis en profondeur dans la substance blanche dans les régions péri-ventriculaires.

1.1.1 Le cortex cérébral

Au sein du système nerveux central, la substance grise contient en partie, les corps cellulaires neuronaux ainsi que leurs prolongements. Cette matière grise est composée de régions où s'établissent les contacts entre les neurones, siège de toutes les synapses du système nerveux central. Les informations sont reçues, traitées et intégrées dans la substance grise. Le cortex cérébral est la couche de substance grise recouvrant toute la surface des hémisphères cérébraux. Les deux tiers de cette surface sont cachés dans les sillons cérébraux. En surface, l'épaisseur du cortex cérébral est plus importante au niveau des aires motrices et un peu moins au niveau des aires sensibles.

L'étude du cortex cérébral sur une population d'individus est un sujet difficile en raison :

- ↪ des variations morphologiques des structures corticales entre les individus : forme des gyri, taille des aires corticales, cyto-architecture (étude de l'arrangement des corps cellulaires des neurones par rapport au reste du tissu nerveux)...
- ↪ de la complexité des circuits neuronaux qui sollicitent plusieurs aires corticales pour une fonction donnée.

Le cortex cérébral est divisé en aires fonctionnelles, chacune assurant une fonction cognitive précise (notamment pour les aires primaires). Chez l'homme, les aires fonctionnelles sont regroupées en trois catégories :

- ↪ Les *aires sensorielles* (au nombre de trois) : le cortex visuel situé dans le lobe occipital, le cortex auditif dans le lobe temporal et le cortex somatosensitif dans le lobe pariétal.
- ↪ Les *aires d'association* : représentant la majeure partie de la surface du cortex, elles définissent toutes les aires néocorticales, et ont des fonctions très diverses (hors fonctions motrices et sensorielles).
- ↪ Les *aires motrices* (au nombre de deux) : elles sont situées dans le cortex frontal. L'aire motrice primaire principale occupe toute la partie postérieure du lobe frontal, en avant du sillon central. Son organisation est somatotopique (chaque zone du corps reçoit une afférence d'une partie précise de cette aire). Comme pour la somesthésie, il existe un homunculus moteur (cf. figure 1.5). À quelques exceptions près, les afférences des neurones sont croisées. L'hémisphère gauche commande les mouvements de la partie droite du corps et inversement. L'aire motrice supplémentaire, située dans le cortex préfrontal, est responsable de la préparation et de la sélection des mouvements volontaires.

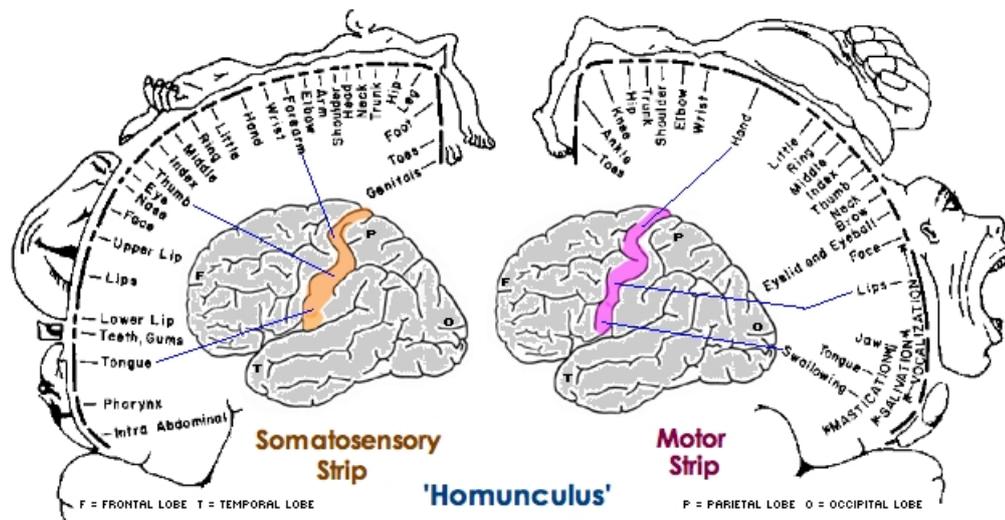


FIGURE 1.5 – Les représentations du corps dans le cerveau : l'homunculus sensitif (B) et l'homunculus moteur (A). (source : http://www.scienceshumaines.com/atlas-du-cerveau_fr_28021.html)

1.1.2 La substance blanche

La substance blanche quant à elle, est constituée d'axones myélinisés et regroupés en faisceaux. Elle constitue ainsi une zone de conduction de l'influx nerveux. L'axone est une fibre tubulaire capable de convoier l'information nerveuse sur de grandes distances sous forme d'un signal électrique appelé potentiel d'action. La transmission rapide de ces signaux est une propriété capitale des axones. La majorité des axones sont recouverts d'une gaine de myéline qui augmente la vitesse de conduction des signaux électriques. Contrairement à la substance grise, les corps cellulaires neuronaux et les synapses sont absents dans la substance blanche. Les capillaires sanguins sont peu nombreux. Cette organisation particulière traduit une activité métabolique faible.

1.1.3 Les faisceaux de fibres de la substance blanche

Dans la substance blanche, les axones peuvent être diffus ou concentrés en faisceaux de fibres. Les neurofibres regroupées en faisceaux peuvent être d'association (liaison à l'intérieur d'un même hémisphère), commissurales (liaison entre des aires homologues des deux hémisphères) ou de projection (liaison entre le cortex et le reste du système nerveux) [24].

Les faisceaux d'association

Les faisceaux d'association sont des faisceaux de communication entre les différentes aires corticales dans un même hémisphère. Ils peuvent être divisés en deux catégories selon leurs longueurs (cf. figure 1.7).

↪ Les faisceaux d'association dits courts établissent des connexions entre les régions dans

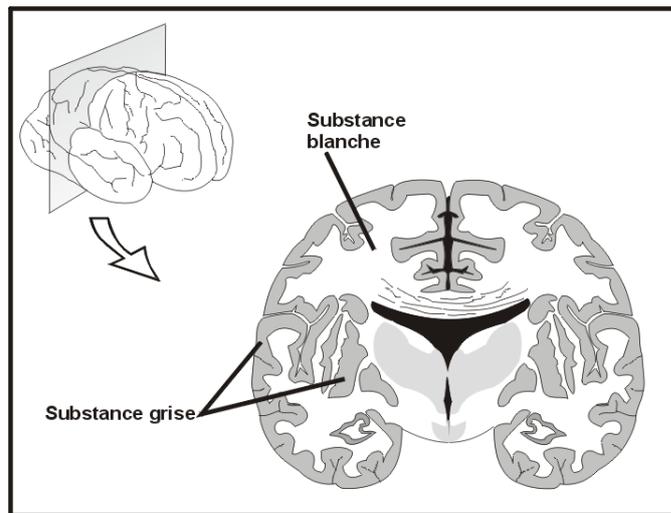


FIGURE 1.6 – La partie externe du cerveau est la substance grise et la partie interne, la substance blanche. (source http://www.democritique.org/Cerveau/Substance_grise.svg.xhtml)

un même lobe et connectent des gyri adjacents. Ils se trouvent immédiatement au-dessous de la substance grise du cortex des hémisphères.

- ↪ Les faisceaux les plus courts lient des zones corticales adjacentes séparées par des sillons, sont appelés des fibres en “U”.
- ↪ Les faisceaux d’association dits longs établissent des connexions entre les différents lobes cérébraux.

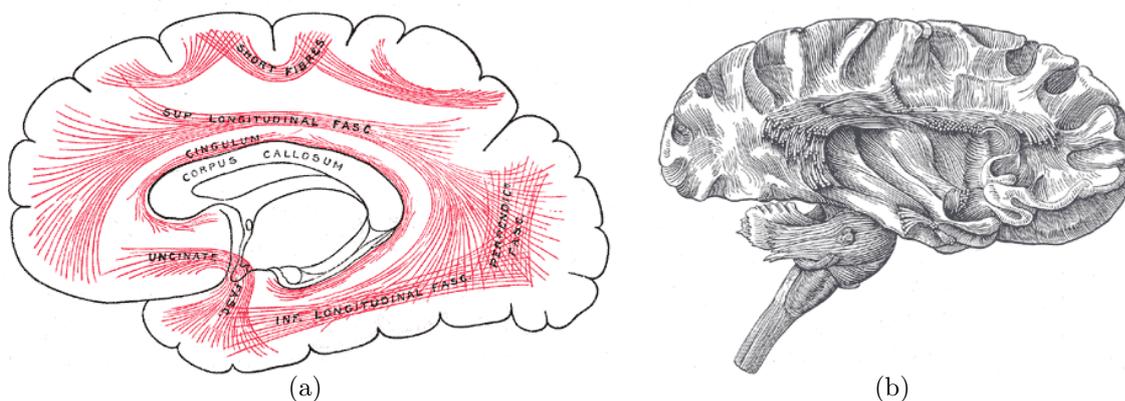


FIGURE 1.7 – (a) Diagramme et (b) dissection du cortex cérébral montrant les principaux faisceaux d’associations. (source : https://en.wikipedia.org/wiki/Association_fiber)

Les faisceaux commissuraux

Les faisceaux commissuraux sont des faisceaux qui relient les deux hémisphères. Ils jouent un rôle important dans l’intégration fonctionnelle du cerveau. Parmi ces derniers, relevons les fais-

ceaux commissuraux transversaux, appelés aussi voies transcalleuses, la commissure antérieure (CA) et la commissure postérieure (CP). Le corps calleux est la commissure inter-hémisphérique la plus importante.

Les faisceaux de projection

Les faisceaux de projection connectent le cortex cérébral avec les structures sous-corticales et médullaires. On distingue deux types de faisceaux de projection : les faisceaux ascendants et descendants. Les faisceaux ascendants transportent l'information somesthésique (ou sensibilité) des différentes parties du corps vers le cortex. Les faisceaux descendants transmettent les commandes motrices issues du cortex moteur.

Les noyaux gris centraux ont une somatotopie bien particulière. Ils se subdivisent en territoires ayant des projections corticales spécifiques. Le thalamus, par exemple, est constitué de plusieurs noyaux, que l'on suppose connectés aux différentes parties du cortex. Le striatum, est aussi subdivisé en territoires qui possèdent des rôles fonctionnels différents, et des connexions corticales qui reflètent cette subdivision fonctionnelle.

1.2 La cartographie du cerveau

Le cortex cérébral est une mosaïque de régions spécialisées contrôlant des fonctions spécifiques primaires, les aires corticales. Ces aires sont interdépendantes grâce aux fibres associatives qui donnent au cerveau de grandes possibilités fonctionnelles.

1.2.1 Définition manuelle des régions

Les travaux de Brodmann (1909) et Von Economo (1925), basés sur la cytoarchitecture puis sur la myéloarchitecture, ont permis d'identifier et de préciser la topographie des aires fonctionnelles primaires. La numérotation proposée par Brodmann est la plus utilisée. Aujourd'hui, le nombre d'aires primaires fonctionnelles identifiées serait d'environ une centaine et ne représenterait que 20% du cortex. La cytoarchitectonie est l'étude de l'arrangement des corps cellulaires des neurones par rapport au reste du tissu nerveux (axones, dendrites et neuroglie). La myéloarchitectonie est l'étude plus spécifique de l'arrangement des fibres nerveuses qui connectent les neurones les uns aux autres.

Brodman propose une parcellisation du cortex en aires cytoarchitectoniques déterminées à partir de la taille, du type, du nombre, de la densité et de la distribution des cellules neuronales [1]. Ces marqueurs ont été mis en évidence par une technique de coloration des corps cellulaires. Economo et Koskinas [65] et Sarkisov et al. [50] proposent par la suite de nouvelles parcellisations suivant les mêmes critères. Le nombre et l'étendue des aires trouvées par ces deux études diffèrent des résultats de Brodmann (cf. figure 1.8). Ces différences peuvent provenir du fait que toutes ces parcellisations sont réalisées sur un nombre limité d'individus et ne tiennent pas

De l'anatomie cérébrale à la modélisation des faisceaux de fibres

L'anatomie cérébrale chez l'homme

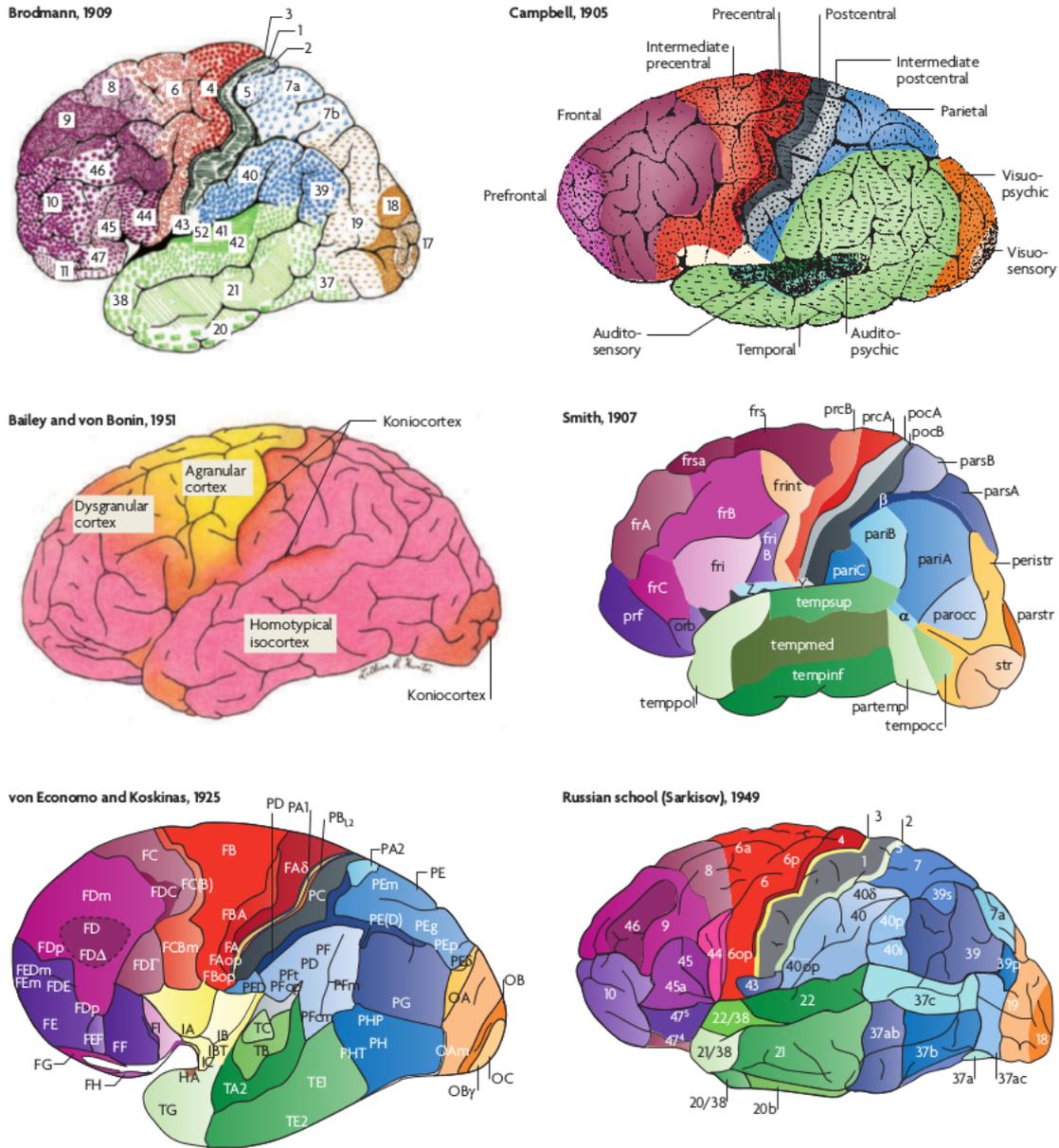


FIGURE 1.8 – Parcellisations corticales basées sur la cytoarchitecture : Campbell, Von Economo et Koskinas, Sarkisov, Bailey et Von Bonin, et Brodmann ou basées sur la myéloarchitecture : Smith. Des couleurs similaires ont été attribuées aux aires de structure similaire. Image tirée de (Zilles et al. 2010).

compte de la variabilité inter-individuelle.

Les parcellisations myéloarchitectoniques, quant à elles, ont été effectuées à partir de différences de la myélinisation du cortex [53, 64] (cf. figure 1.8).

1.2.2 Variabilité intra-individuelle

Tout au long de la vie, le cerveau évolue différemment d'un individu à un autre. La maturation cérébrale, le vieillissement et les éventuelles atteintes neurologiques ont des répercussions sur la structure du cortex. Son épaisseur varie également : en général elle est plus faible au fond des sillons et plus forte au sommet des gyri [22].

Comme vu précédemment, la gyrification corticale est le phénomène de plissement auquel est soumis le cortex cérébral au cours de son développement [68]. D'un point de vue évolutionniste, ce plissement a permis un accroissement de la surface corticale supérieur à celui de la boîte crânienne [22]. D'un point de vue macroscopique, l'ontogenèse corticale se manifeste par le passage d'un cerveau totalement lisse à un cerveau fortement plissé [68]. Le degré de plissement varie selon l'axe rostro-caudal [59]. Trois types de plissements corticaux existent [66, 2] :

- ↪ les sillons primaires (de faible variabilité inter-individuelle) sont visibles dès la 16^{ème} semaine de gestation.
- ↪ les sillons secondaires (à variabilité intermédiaire) apparaissent vers la 32^{ème} semaine de gestation.
- ↪ les sillons tertiaires (à forte variabilité inter-individuelle) se forment vers la 36^{ème} semaine de gestation.

Chez un même individu, la forme et la fonction varient d'un hémisphère à un autre. Certaines fonctions comme le langage sont latéralisées et l'agencement des plis corticaux n'est pas symétrique. On remarque que si les deux hémisphères d'un cerveau sont globalement symétriques par leur forme et la présence de structures analogues comme les sillons centraux ou latéraux, ils ne sont pas pour autant l'image inversée l'un de l'autre. Il existe donc pour un même sujet des asymétries droite / gauche. Ces différences portent par exemple sur la forme des structures anatomiques, aussi bien pour les sillons que pour les gyri. Cela porte également sur les variations de forme des extrémités des sillons. Cette constatation est valable pour l'anatomie en général. Ono indique par exemple que le sillon central droit est composé de plusieurs segments, mais pas le sillon central gauche [39]. Les sillons centraux et latéraux peuvent être reconnus dans les deux hémisphères et leurs structures sont quasi-identiques. En revanche, on remarque des asymétries en avant du sillon central. Le sillon temporal supérieur est rarement interrompu à droite alors qu'il est fréquemment coupé du côté gauche.

1.2.3 Variabilité inter-individuelle

La géométrie du cerveau varie d'un individu à l'autre. Au même titre que la variabilité intra-individuelle, les variations entre individus sont plus ou moins importantes selon la région du cortex observée. Étudier la variabilité inter-individuelle revient donc à chercher les stabilités anatomiques et fonctionnelles sous-jacentes.

En étudiant un groupe de sujets, des asymétries droite / gauche ont été mises en avant [39, 58, 70, 38]. Par exemple, Thompson a étudié les variations de la position et de la forme de

cinq sillons pour les deux hémisphères chez six sujets [58].

Les atlas anatomiques sont le résultat de la synthèse des observations menées sur de nombreux cas [49]. Les variabilités inter-individuelles constituent une difficulté majeure de la modélisation de l'anatomie sulco-gyrale [63]. De plus, elles rendent difficile l'utilisation d'un modèle anatomique, qui demande d'être mis préalablement en correspondance avec les données individuelles. De plus, la connaissance de la variabilité inter-individuelle est nécessaire pour distinguer les structures saines des structures pathologiques [57]. Par exemple, face à cette variabilité sulco-gyrale, Régis propose de s'appuyer sur les racines sulcales qui présentent plus de stabilité [45, 46].

1.3 Le connectome

1.3.1 Définition

La connectivité désigne le réseau formé par les liens entre les différentes régions cérébrales. Le connectome cérébral humain ou réseau des connexions cérébrales peut-être modélisé conceptuellement par un graphe. Une zone périphérique de la substance grise ou des noyaux gris définit un nœud du graphe dont un ensemble de connexions le relie à d'autres nœuds présents dans la substance blanche.

La connectivité cérébrale du graphe peut être de trois types :

- ↪ La *connectivité anatomique ou structurelle* : elle s'intéresse aux aspects architecturaux du cerveau et à la façon dont les nœuds du graphe sont anatomiquement inter-connectés (par exemple au travers des faisceaux de fibres). Sa limite repose sur le fait qu'elle ne renseigne pas sur l'état, ni la dynamique d'activation d'un lien à un instant donné.
- ↪ La *connectivité fonctionnelle* : elle s'intéresse à la corrélation temporelle de l'activité neuronale à la surface du cerveau. Son étude vise principalement à mettre en avant les régions cérébrales associées à une même fonction (*i.e.*, dont l'activité au cours du temps est la même). Dans ce cas, l'anatomie, le sens des interactions entre zones fonctionnelles et la nature directe ou indirecte de ces interactions ne sont pas pris en compte.
- ↪ La *connectivité effective* : elle s'intéresse à l'influence qu'un système neural exerce sur un autre, soit au niveau synaptique, soit au niveau d'une population neuronale. Comme la connectivité fonctionnelle, la connectivité effective s'intéresse à la dynamique d'ensemble des neurones. Elle se distingue cependant de la connectivité fonctionnelle en définissant un modèle a priori, le plus souvent neurobiologique et causal, qui décrit les interactions entre les zones fonctionnelles.

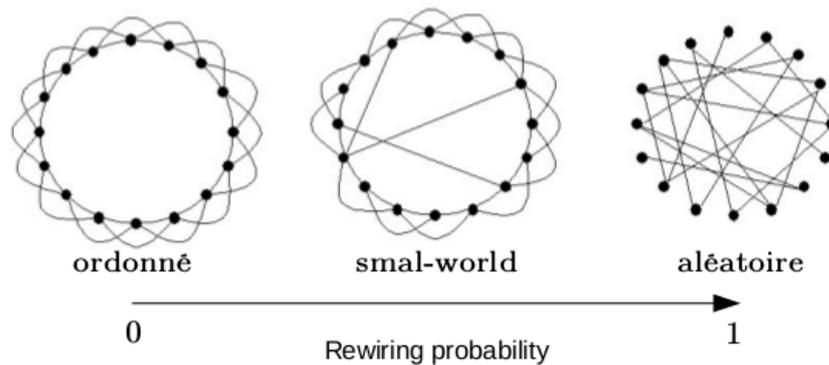


FIGURE 1.9 – Le réseau ordonné est construit en liant chaque n œud à ses deux plus proches voisins, ce qui limite le nombre de connexions, la transmission de l’information et répond à la problématique du coût. Le réseau aléatoire montre le nombre moyen de connexions par n œud égal à deux. La transmission entre deux régions éloignées est rendue possible par la présence de connexions longue distance (efficace mais coût important). D’où l’intérêt d’un réseau intermédiaire pour répondre aux contraintes de coût et d’efficacité.

1.3.2 Caractéristiques globales du connectome

L’étude des interactions entre les régions cérébrales a permis de mettre en exergue un type d’organisation possédant des propriétés surprenantes, appelées architecture “Small-world” (petit monde en français) (cf. figure.1.9). Des réseaux petit monde sont des réseaux aléatoires dont le plus court chemin moyen est faible mais dont le coefficient de classification est élevé. La présence d’une telle structure garantit notamment au cerveau la capacité de véhiculer l’information de manière optimale en minimisant l’énergie dépensée. On retrouve plus souvent dans la littérature les termes “wiring cost” pour désigner la taille du réseau et “efficiency” pour désigner sa capacité à transmettre l’information rapidement. Bullmore explique la nécessité de limiter la densité du réseau par le fait que l’espace disponible pour les connexions est limité [13]. L’augmentation du nombre de connexions ou de leur longueur (lorsque l’on connecte deux régions cérébrales plus éloignées) donnera un réseau ayant un coût plus grand, bien qu’il soit a priori plus disposé à transmettre l’information plus directement et donc plus rapidement d’une région à l’autre. L’efficacité de ce réseau est améliorée car, statistiquement, les chances pour que l’information soit convoyée d’un point à un autre du cerveau en empruntant un itinéraire plus court comportant moins de synapses augmentent. L’efficacité est une grandeur liée à la longueur minimale du trajet de l’information.

Certaines mesures issues de la théorie des graphes permettent de quantifier la capacité d’intégration d’un réseau. Elles se focalisent essentiellement sur la notion de chemin utilisé pour la transmission de l’information, car elles résument l’aisance avec laquelle la communication entre les régions cérébrales s’instaure. En connectivité structurelle, les chemins correspondent à la longueur des fibres par lesquelles transitent l’information.

Étude de la structure de la matière blanche par imagerie de diffusion

Sommaire

2.1	Le phénomène de diffusion	31
2.2	L’acquisition des images de diffusion	32
2.2.1	Le signal mesuré en IRM	32
2.2.2	Le signal de diffusion	32
2.3	Modélisation de l’orientation des fibres	33
2.3.1	Modélisation directe de la diffusion	33
2.3.2	Modélisation neuroanatomique de la diffusion	34
2.4	Modélisation de la structure de la substance blanche	35
2.4.1	Méthodes de tractographie locales	35
2.4.2	Méthodes de tractographie globales	37

L’IMAGERIE par Résonance Magnétique de diffusion (IRMd) permet de mesurer la diffusion des molécules d’eau à l’intérieur du cerveau. Cette diffusion étant contrainte par les tissus environnants, cette modalité d’imagerie permet d’obtenir indirectement la position, l’orientation et l’anisotropie des structures fibreuses, notamment celle de la matière blanche du cerveau [56, 8]. Pour ce faire, en chaque voxel de l’image, un modèle mathématique est estimé [8, 36]. Ce dernier décrit soit la diffusivité, soit la distribution des directions de diffusion. L’IRMd est à ce jour la seule technique qui permet d’observer la connectivité cérébrale in vivo de manière non invasive. Des algorithmes de suivi de fibres (ou tractographie) sont utilisés pour reconstruire les trajets des faisceaux de fibres nerveuses [43, 8]. Ce chapitre présente les bases de la diffusion moléculaire et de l’IRM de diffusion qui exploite ce phénomène.

2.1 Le phénomène de diffusion

La diffusion résulte du mouvement aléatoire que décrivent des molécules agitées thermiquement [12]. Encore appelé mouvement brownien, il est modélisé par une distribution gaussienne dont

la variance est proportionnelle à un coefficient de diffusion que l'on cherche à mesurer multiplié par le temps de diffusion qui est fixé par le protocole d'acquisition [17, 55]. En IRMd, un gradient de diffusion est appliqué pour sélectionner une direction de mesure suivant laquelle le coefficient de diffusion est estimé. En répétant cette mesure dans différentes directions de l'espace, il est possible de modéliser complètement le processus de diffusion qui est décrit par le propagateur [20]. Ce dernier nous renseigne sur la probabilité de présence des molécules à un instant donné. Dans l'espace, la diffusion peut-être isotrope (la direction du déplacement des molécules se fait équiprobablement dans toutes les directions de l'espace) ou anisotrope (le déplacement des molécules d'eau n'est pas le même dans chaque direction de l'espace).

2.2 L'acquisition des images de diffusion

2.2.1 Le signal mesuré en IRM

Le phénomène de diffusion décrit précédemment peut être quantifié avec l'IRM en magnétisant les atomes d'hydrogène présents dans les molécules d'eau de notre corps [35]. En effet, en présence d'un champ magnétique, les spins des atomes d'hydrogène s'alignent dans des directions parallèles ou antiparallèles au champ appliqué et forme un moment magnétique résultant qu'il est possible de mesurer. Ces spins décrivent également un mouvement de rotation autour de leur axe appelé précession. En appliquant une onde radio fréquence à un instant t il est possible d'exciter ces spins (*i.e.*, faire basculer l'aimantation longitudinale). Il est alors possible de mesurer le retour à l'équilibre du système qui se traduit par la décroissance de la magnétisation transversale. Si à un instant $t + \delta$ une impulsion 180° de rephasage est appliquée, un regain de magnétisation peut être mesuré à l'instant $t + 2\delta$. Ce phénomène est appelé écho de spin. L'impulsion de rephasage va inverser le signe de l'orientation de l'aimantation des spins. Après l'application de cette dernière les spins feront le "chemin inverse" de celui parcouru entre l'instant t et $t + \delta$. On mesure alors une augmentation de la magnétisation. A l'instant $t + 2\delta$ les spins sont rephasés et un pic de magnétisation est mesuré.

En pratique une séquence écho planaire (EPI) permet de faire cette mesure pour tous les voxels d'une coupe de l'image simultanément, minimisant ainsi les artefacts de mouvement [34, 21]. Aujourd'hui des acquisitions multi-bandes excitent également plusieurs coupes. En séparant les sources perçues par les capteurs de l'antenne (*i.e.*, les signaux issus de chaque coupe), il est possible de reconstruire plusieurs coupes en même temps, réduisant ainsi le temps d'acquisition.

2.2.2 Le signal de diffusion

La séquence la plus utilisée pour mesurer le phénomène de diffusion est l'écho de spin par impulsion de gradient (PGSE pour "Pulsed Gradient Spin Echo") [56]. L'idée est de modifier la séquence d'écho de spin en introduisant deux gradients de diffusion identiques autour de l'impulsion de rephasage. Ces gradients de diffusion agissent comme des marqueurs de la position des spins au moment de leur application. Au moment de l'écho, soit les spins n'ont pas subi de mouvement, ils sont alors rephasés, soit le degré de déphasage mesuré est directement proportionnel à leurs déplacements. Plus le déplacement (*i.e.*, la diffusion) est important et

plus l'atténuation du signal mesuré est importante. À noter ici que de même, plus la b-valeur est importante en présence de diffusion, et plus le signal est atténué. La b-valeur est un paramètre d'acquisition. Elle est proportionnelle à la puissance du gradient appliqué. Autrement dit, pour une impulsion en créneau, elle est directement liée à l'ère de l'impulsion, soit la force du gradient multiplié par son temps d'application.

2.3 Modélisation de l'orientation des fibres

En IRM de diffusion, des mesures effectuées dans plusieurs directions de l'espace décrivent le déplacement des molécules d'eau dans le milieu. Ce parcours dans l'espace peut être formalisé par un modèle mathématique. La littérature abonde de ces modèles [8, 40, 62, 16, 60, 7] qui peuvent être regroupés en deux grandes catégories. Les algorithmes qui modélisent directement le signal mesuré et les modèles neuroanatomiques qui permettent de faire de "l'histologie virtuelle".

2.3.1 Modélisation directe de la diffusion

Les modèles

Historiquement, le signal de diffusion mesuré a été modélisé par un tenseur de diffusion (une matrice symétrique définie positive avec trois lignes et trois colonnes) [8]. L'imagerie du tenseur de diffusion (ITD) était née et est encore un modèle très répandu. La limitation de ce modèle est de ne pouvoir modéliser correctement les croisements de fibres, ce dernier n'autorisant qu'un maximum de diffusion. L'expression croisement de fibres est un abus de langage signifiant qu'à l'échelle du voxel il est possible de mesurer la contribution de plusieurs faisceaux. Le signal peut également être décomposé sur une base d'harmoniques sphériques [16, 15], une bijection ayant été présentée entre cette base et la base des polynômes contraints sur la sphère unité (la base de décomposition utilisée en ITD) [40].

Des modèles d'ordre supérieur ont été proposés pour modéliser les croisements de fibres [7, 16]. Malheureusement, les maxima de diffusivité ne sont plus alignés avec les directions des fibres sous jacentes. Seul le propagateur peut être exprimé comme une combinaison linéaire des propagateurs associés à chaque fibre imagée dans un voxel. Pour retrouver l'organisation neuroanatomique il faut arriver à mesurer le propagateur ou plus exactement la fonction de distribution des orientations (ODF pour "Orientation Diffusion Function"). Différentes méthodes ont été proposées pour calculer cette ODF de diffusion. La méthode DSI (diffusion spectrum imaging) relie le signal mesuré au propagateur via une transformé de Fourier [62]. L'ODF de diffusion est alors calculée en intégrant radialement le propagateur. Cette méthode demande beaucoup de mesures acquises à différentes b-valeurs. Le temps d'acquisition est donc très long, même en utilisant les nouvelles techniques multi-bandes. Descoteaux et al. [16] ont proposé d'utiliser la transformée de Funk-Heck pour estimer l'ODF de diffusion à partir d'un échantillonnage classique de l'espace (une b-valeur). Ils proposent également de piquer le modèle obtenu par déconvolution sphérique et ainsi on obtient une ODF de fibres à partir de l'ODF de diffusion. Barmpoutnis et al. [7] proposent également de reconstruire l'ODF de diffusion en

garantissant la positivité du modèle estimé. Par opposition il existe des méthodes directes de déconvolution sphérique qui permettent d'obtenir des ODF de fibres mieux résolues angulairement.

Les indices associés

Une fois un modèle estimé, des indices scalaires peuvent être calculés pour synthétiser l'information [8, 67, 36]. En utilisant de telles images scalaires, il est possible de se replacer dans un cadre statistique classique pour étudier des cohortes de sujets [54, 14, 10]. Exploiter toute l'information contenue dans le modèle de diffusion requiert la mise en place de tests statistiques multivariées tenant compte la physique d'acquisition (la diffusion est symétrique et positive) [52]. Une grande variété d'indices scalaires existent dont voici une liste non exhaustive :

- ↪ La carte des coefficients de diffusion apparents (ADC pour "Apparent Diffusion Coefficients") moyens ou diffusion moyenne permet de caractériser le déplacement global des molécules d'eau au sein d'un voxel et de déceler la présence de barrières biologiques à la diffusion [8, 36]. La diffusion moyenne est un indicateur également sensible aux changements de maturation dans le cerveau [32]. En ITD, ce paramètre est défini comme la moyenne des coefficients diagonaux de la matrice des valeurs propres associés au tenseur de diffusion [32].
- ↪ En ITD uniquement, la fraction d'anisotropie (FA) représente le degré d'anisotropie de la diffusion [8, 36]. Les images de FA ne contiennent ainsi aucune information sur la direction de l'anisotropie, une information pouvant être essentielle lors de l'étude des faisceaux de la substance blanche.
- ↪ La fraction d'anisotropie généralisée (GFA pour "Generalized Fractional Anisotropy") permet également de quantifier le degré d'anisotropie de la diffusion [40], cette fois-ci également pour des modèles d'ordre supérieur. Elle mesure la variance des valeurs de diffusion normalisées.
- ↪ En ITD uniquement, des indices géométriques décrivent la structure associée à la diffusion (linéarité, planarité, sphéricité) [67]. Ils représentent la structure microscopique du milieu ambiant.

2.3.2 Modélisation neuroanatomique de la diffusion

Les modèles

Ces modèles de la matière blanche reposent sur la définition de compartiments d'eau présents dans les tissus. Une fois ces compartiments définis, ils considèrent également le problème d'échange d'eau entre les différents compartiments. Ils peuvent également reposer sur une modélisation géométrique des tissus. Par exemple le modèle "Stick and Ball" définit deux compartiments, l'un totalement isotrope ("Ball") pouvant être assimilé à la diffusion extra cellulaire et l'autre totalement anisotrope ("Stick") pouvant être assimilé à la diffusion intra axonale [23, 9]. Le modèle CHARMED quant à lui définit une diffusion "entravée" dans l'espace extra axonal et une diffusion "restreinte" dans l'espace intra axonal [5, 3]. Ce modèle est basé

sur un modèle géométrique des axones qui sont représentés par des cylindres imperméables. L'hypothèse de non échange entre le milieu intra et extra axonal vient du fait que la couche de myéline agit comme une barrière. Ces deux approches sont capables de prendre en compte un mélange de compartiments restreints et sont ainsi capables de modéliser des croisements de fibres à l'intérieur d'un voxel. Toutefois la détermination a priori du nombre de compartiments est difficile et l'estimation non-linéaire des paramètres du modèle souffre d'instabilité et de précision.

Les indices associés

Avec ces modèles il est possible d'inférer la taille et la densité des axones. Les protocoles AxCaliber [6, 4] et ActiveAx [1] sont construits sur le modèle CHARMED et permettent d'extraire la distribution axonale (les axones étant modélisés par des cylindres imperméables). À noter que seul le protocole ActiveAx répond aux attentes de la cliniques concernant le temps d'acquisition.

2.4 Modélisation de la structure de la substance blanche

La tractographie offre la possibilité d'étudier in vivo et de manière non invasive les grands faisceaux anatomiques qui composent la substance blanche cérébrale et ainsi d'inférer la connectivité anatomique cérébrale. Les informations d'orientation extraites des données de diffusion sont utilisées pour estimer les trajectoires des fibres de la substance blanche. Ces trajectoires sont des modélisations de la réalité, souvent représentées visuellement par des fibres filiformes ("streamlines") plus ou moins épaisses. Les algorithmes de tractographie sont à ce jour uniquement capable de fournir les larges faisceaux de la substance blanche. En effet, les fibres reconstruites peuvent être associées en neuroanatomie à des trajectoires de faisceaux d'axones du même ordre de grandeur qu'un voxel, soit environ un millimètre de diamètre.

Le but de cette sous-section est de fournir un aperçu des différentes méthodes de tractographie existantes. Les principaux avantages et inconvénients de ces méthodes, ainsi que leurs limites sont présentés. Dans ce travail de thèse, les méthodes proposées peuvent utiliser l'une ou l'autre de ces méthodes de tractographie afin de parcelliser le connectome structurel chez l'homme.

2.4.1 Méthodes de tractographie locales

Approches déterministes

La tractographie déterministe est un algorithme appliqué sur des données d'IRM de diffusion. Ce dernier exploite une modélisation locale du processus de diffusion (cf. chapitre 2.1) pour mettre évidence la structure interne de la matière blanche [37, 8, 61]. En chaque voxel de l'image, le modèle de diffusion caractérise le mouvement des molécules d'eau assujetti aux inhomogénéités du milieu. Ainsi il est possible de déterminer, en chaque voxel, la ou les directions principales de diffusion. À partir d'un point de l'espace (souvent appelé point graine), une trajectoire passant par ce point est calculée itérativement en intégrant les informations locales

d'orientation. La propagation se fait en utilisant une méthode d'analyse numérique d'approximation de solutions d'équations différentielles : classiquement les méthodes de Runge-Kutta d'ordre 1 (ou méthode d'Euler) ou d'ordre 4 permettant de réduire l'erreur d'approximation commise à chaque étape. Puisque le processus de diffusion est symétrique, la trajectoire est la résultante d'une propagation directe et inverse. Des critères d'arrêt doivent être fixés pour obtenir des trajectoire modélisant la substance blanche uniquement [15, 25]. Classiquement, un masque de la substance blanche, défini en seuillant la carte d'anisotropie fractionnelle (FA), permet de restreindre la propagation, ou des critères sur la courbure moyenne de la trajectoire impose des parcours "réguliers". Il est important de réaliser que les trajectoires obtenues ne sont pas des fibres de la substance blanche mais une modélisation locale de la contribution d'un ensemble de fibres (un effet de volume partiel au niveau micro-anatomique). Par la suite, ces trajectoires seront appelées par abus de langage "fibres".

Les méthodes déterministes sont simples à mettre en œuvre et nécessitent peu de ressources, mais elles sont très sensibles au bruit. Ainsi la plupart des principaux faisceaux de fibres peuvent être reconstruits avec de tels algorithmes : corps calleux, faisceaux pyramidaux, ... alors que les faisceaux d'association courts qui relient différentes zones fonctionnelles sous-corticales sont difficilement obtenus.

Approches probabilistes

Lors de l'estimation des fibres, les méthodes déterministes ne tiennent pas compte de l'incertitude attachée aux orientations principales de diffusion. Or le bruit d'acquisition, les effets de volume partiel ou l'erreur d'estimation inhérente au modèle de diffusion choisi peuvent engendrer une incertitude sur la mesure des orientations principales de diffusion. Ainsi plus le lobe attaché à une direction de diffusion est large et plus l'incertitude sur la directionnalité de la structure sous-jacente est grande. Dans ce cas, les algorithmes de tractographie déterministe vont choisir la solution la plus probable, sachant que d'autres possibilités sont également très probables. Les algorithmes de tractographie probabiliste quant à eux vont modéliser cette incertitude [19, 41, 9, 31, 19, 44, 26, 28, 42]. À l'inverse, si les lobes associés aux directions principales de diffusion sont très piqués, les approches déterministes et probabilistes donneront des résultats similaires. Les méthodes probabilistes ont permis de modéliser des configurations complexes de fibres et ainsi d'améliorer significativement les résultats de tractographie.

Les méthodes probabilistes commencent également par la définition d'un point graine à partir duquel une distribution des trajectoires possibles est calculée. Les méthodes de tractographie probabiliste peuvent mettre en œuvre des algorithmes d'optimisation [28], des algorithmes d'échantillonnage [9, 19, 31, 41] ou des méthodes de filtrage [33, 51]. La carte de probabilité obtenue peut être analysée pour fournir en sortie une estimation des trajectoires de fibres de type streamline les plus probables [42].

Les algorithmes probabilistes gèrent mieux l'incertitude de mesure et permettent ainsi de prendre mieux en compte les régions de faible anisotropie, les problèmes de volume partiel, et les régions de croisement de faisceaux de fibres. Cependant, comparé aux tractographies déterministes locales, le temps de calcul est plus important.

2.4.2 Méthodes de tractographie globales

Approches déterministes

Les méthodes locales de tractographie déterministe sont entachées d'erreur d'estimation dues aux irrégularités locales des données de diffusion. Les méthodes de tractographie globales sont présentes, depuis peu, dans la littérature. Elles définissent un cadre global pour l'estimation de paquets de fibres en optimisant des fonctions d'énergie. Trois approches sont proposées : les approches basées sur des géodésiques [27], des réseaux bayésiens [28] ou des méthodes visant à minimiser une fonction de coût global sur tous les voxels du cerveau en même temps [18, 30, 47]. Dans ces approches, chaque point germe et direction de fibres sont des paramètres du modèle. En général, les méthodes de tractographie globales sont moins adaptées aux applications clinique, dû aux longues heures de calculs qu'elles nécessitent.

De l'anatomie cérébrale à la modélisation des faisceaux de fibres

Étude de la structure de la matière blanche par imagerie de diffusion

Conclusion partielle

Nous venons de présenter une description générale de l'anatomie du cerveau chez l'homme qui permet d'appréhender les problèmes de variabilité intra- et inter-individuelles. Après une description de la cartographie du cerveau ex-vivo, l'étude de la structure de la matière blanche par imagerie de diffusion a été présentée. Seule l'IRM de diffusion permet aujourd'hui d'imager in vivo les fibres de la substance blanche. Des algorithmes de suivi de fibres (ou tractographie) sont utilisés pour reconstruire les trajets des faisceaux de fibres nerveuses. La partie suivante présente la problématique et les différentes méthodes pour la parcellisation du cerveau in-vivo à partir de la connectivité.

Bibliographie

- [1] D. C. ALEXANDER, P. L. HUBBARD, M. G. HALL, E. A. MOORE, M. PTITO, G. J. PARKER et T. B. DYRBY : Orientationally invariant indices of axon diameter and density from diffusion mri. *Neuroimage*, 52(4):1374–1389, 2010.
- [2] E. ARMSTRONG, A. SCHLEICHER, H. OMRAN, M. CURTIS et K. ZILLES : The ontogeny of human gyrification. *Cerebral Cortex*, 5(1):56–63, 1995.
- [3] Y. ASSAF et P. J. BASSER : Composite hindered and restricted model of diffusion (charmed) mr imaging of the human brain. *Neuroimage*, 27(1):48–58, 2005.
- [4] Y. ASSAF, T. BLUMENFELD-KATZIR, Y. YOVEL et P. J. BASSER : Axc caliber : a method for measuring axon diameter distribution from diffusion mri. *Magnetic Resonance in Medicine*, 59(6):1347–1354, 2008.
- [5] Y. ASSAF, R. Z. FREIDLIN, G. K. ROHDE et P. J. BASSER : New modeling and experimental framework to characterize hindered and restricted water diffusion in brain white matter. *Magnetic Resonance in Medicine*, 52(5):965–978, 2004.
- [6] D. BARAZANY, P. J. BASSER et Y. ASSAF : In vivo measurement of axon diameter distribution in the corpus callosum of rat brain. *Brain*, 132(5):1210–1220, 2009.
- [7] A. BARMPOUTIS, M. S. HWANG, D. HOWLAND, J. R. FORDER et B. C. VEMURI : Regularized positive-definite fourth order tensor field estimation from dw-mri. *NeuroImage*, 45(1):S153–S162, 2009.
- [8] P. J. BASSER, S. PAJEVIC, C. PIERPAOLI, J. DUDA et A. ALDROUBI : In vivo fiber tractography using dt-mri data. *Magnetic resonance in medicine*, 44(4):625–632, 2000.
- [9] T. BEHRENS, M. WOOLRICH, M. JENKINSON, H. JOHANSEN-BERG, R. NUNES, S. CLARE, P. MATTHEWS, J. BRADY et S. SMITH : Characterization and propagation of uncertainty in diffusion-weighted mr imaging. *Magnetic resonance in medicine*, 50(5):1077–1088, 2003.
- [10] H. BOISGONTIER, V. NOBLET, F. HEITZ, L. RUMBACH et J.-P. ARMSPACH : Generalized likelihood ratio tests for change detection in diffusion tensor images : Application to multiple sclerosis. *Medical image analysis*, 16(1):325–338, 2012.
- [11] K. BRODMANN : *Vergleichende Lokalisationslehre der Grosshirnrinde in ihren Prinzipien dargestellt auf Grund des Zellenbaues*. Barth, 1909.
- [12] R. BROWN : *A Brief Account of Microscopical Observations Made... on the Particles Contained in the Pollen of Plants, and on the General Existence of Active Molecules in Organic and Inorganic Bodies*. 1828.

-
- [13] E. BULLMORE et O. SPORNS : Complex brain networks : graph theoretical analysis of structural and functional systems. *Nature Reviews Neuroscience*, 10(3):186–198, 2009.
- [14] S. CHUNG, D. PELLETIER, M. SDIKA, Y. LU, J. I. BERMAN et R. G. HENRY : Whole brain voxel-wise analysis of single-subject serial dti by permutation testing. *NeuroImage*, 39(4):1693–1705, 2008.
- [15] M. DESCOTEAUX : *High angular resolution diffusion MRI : from local estimation to segmentation and tractography*. Thèse de doctorat, INRIA Sophia Antipolis, France, 2008.
- [16] M. DESCOTEAUX, E. ANGELINO, S. FITZGIBBONS et R. DERICHE : A fast and robust odF estimation algorithm in q-ball imaging. In *Biomedical Imaging : Nano to Macro, 2006. 3rd IEEE International Symposium on*, p. 81–84. IEEE, 2006.
- [17] A. EINSTEIN : Un the movement of small particles suspended in statiunary liquids required by the molecular-kinetic theory Of heat. 1905.
- [18] P. FILLARD, C. POUPON et J. MANGIN : A novel global tractography framework based on an adaptive spin glass model. *Proc. 12th MICCAI*, 2009.
- [19] O. FRIMAN, G. FARNEBACK et C.-F. WESTIN : A bayesian approach for stochastic white matter tractography. *Medical Imaging, IEEE Transactions on*, 25(8):965–978, 2006.
- [20] G. GREEN : *An essay on the application of mathematical analysis to the theories of electricity and magnetism*. author, 1828.
- [21] J. C. HASELGROVE et J. R. MOORE : Correction for distortion of echo-planar images used to calculate the apparent diffusion coefficient. *Magnetic Resonance in Medicine*, 36(6):960–964, 1996.
- [22] C. HILGETAG et H. BARBAS : Developmental mechanics of the primate cerebral cortex. *Anatomy and Embryology*, 210(5-6):411–417, 2005.
- [23] T. HOSEY, G. WILLIAMS et R. ANSORGE : Inference of multiple fiber orientations in high angular resolution diffusion imaging. *Magnetic Resonance in Medicine*, 54(6):1480–1489, 2005.
- [24] S. JACOBSON et E. M. MARCUS : *Neuroanatomy for the Neuroscientist*. Springer Science & Business Media, 2011.
- [25] S. JBABDI : Modélisation de la connectivité anatomique cérébrale et simulation de la croissance des gliomes de bas grade : apport de l'irm de diffusion. *Ecole Centrale de Paris) : Thèse de Doctorat*, 2006.
- [26] S. JBABDI, P. BELLEC, G. MARRELEC, V. PERLBARG et H. BENALI : A level set method for building anatomical connectivity paths between brain areas using dti. In *Biomedical Imaging : Nano to Macro, 2004. IEEE International Symposium on*, p. 1024–1027. IEEE, 2004.
- [27] S. JBABDI, P. BELLEC, R. TORO, J. DAUNIZEAU, M. PÉLÉGRINI-ISSAC et H. BENALI : Accurate anisotropic fast marching for diffusion-based geodesic tractography. *Journal of Biomedical Imaging*, 2008:2, 2008.
- [28] S. JBABDI, M. WOOLRICH, J. ANDERSSON et T. BEHRENS : A bayesian framework for global tractography. *Neuroimage*, 37(1):116–129, 2007.

-
- [29] M. A. KOCH, D. G. NORRIS et M. HUND-GEORGIADIS : An investigation of functional and anatomical connectivity using magnetic resonance imaging. *Neuroimage*, 16(1):241–250, 2002.
- [30] B. KREHER, I. MADER et V. KISELEV : Gibbs tracking : a novel approach for the reconstruction of neuronal pathways. *Magnetic Resonance in Medicine*, 60(4):953–963, 2008.
- [31] M. LAZAR et A. L. ALEXANDER : Bootstrap white matter tractography (boot-trac). *NeuroImage*, 24(2):524–532, 2005.
- [32] D. LE BIHAN, R. TURNER, C. T. MOONEN et J. PEKAR : Imaging of diffusion and microcirculation with gradient sensitization : design, strategy, and significance. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 1(1):7–28, 1991.
- [33] J. G. MALCOLM, M. E. SHENTON et Y. RATHI : Filtered multitensor tractography. *Medical Imaging, IEEE Transactions on*, 29(9):1664–1675, 2010.
- [34] J.-F. MANGIN, C. POUPON, C. CLARK, D. LE BIHAN et I. BLOCH : Distortion correction and robust tensor estimation for mr diffusion imaging. *Medical image analysis*, 6(3):191–198, 2002.
- [35] H. MCILWAIN : Biochemistry and the central nervous system. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 122(5):499, 1955.
- [36] L. MINATI et W. P. WEGLARZ : Physical foundations, models, and methods of diffusion magnetic resonance imaging of the brain : A review. *Concepts in Magnetic Resonance Part A*, 30(5):278, 2007.
- [37] S. MORI, B. J. CRAIN, V. CHACKO et P. VAN ZIJL : Three-dimensional tracking of axonal projections in the brain by magnetic resonance imaging. *Annals of neurology*, 45(2):265–269, 1999.
- [38] T. P. NAIDICH, A. G. VALAVANIS et S. KUBIK : Anatomic relationships along the low-middle convexity : Part i–normal specimens and magnetic resonance imaging. *Neurosurgery*, 36(3):517–532, 1995.
- [39] M. ONO, S. KUBIK, C. D. ABERNATHEY *et al.* : *Atlas of the cerebral sulci*. Thieme, 1990.
- [40] E. ÖZARSLAN et T. H. MARECI : Generalized diffusion tensor imaging and analytical relationships between diffusion tensor imaging and high angular resolution diffusion imaging. *Magnetic resonance in Medicine*, 50(5):955–965, 2003.
- [41] G. J. PARKER et D. C. ALEXANDER : Probabilistic monte carlo based mapping of cerebral connections utilising whole-brain crossing fibre information. *In Information Processing in Medical Imaging*, p. 684–695. Springer, 2003.
- [42] J. PONTABRY et F. ROUSSEAU : Probabilistic tractography using q-ball modeling and particle filtering. *In Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention–MICCAI 2011*, p. 209–216. Springer, 2011.
- [43] C. POUPON : *Détection des faisceaux de fibres de la substance blanche pour l'étude de la connectivité anatomique cérébrale*. Thèse de doctorat, 1999.
- [44] A. RAMIREZ-MANZANARES, M. RIVERA, B. C. VEMURI, P. CARNEY et T. MARECI : Diffusion basis functions decomposition for estimating white matter intravoxel fiber geometry. *Medical Imaging, IEEE Transactions on*, 26(8):1091–1102, 2007.

-
- [45] J. RÉGIS : *Anatomie sulcale profonde et cartographie fonctionnelle du cortex cérébral*. Thèse de doctorat, Aix-Marseille 2, 1994.
- [46] J. RÉGIS, J.-F. MANGIN, T. OCHIAI, V. FROUIN, D. RIVIÈRE, A. CACHIA, M. TAMURA et Y. SAMSON : « sulcal root » generic model : a hypothesis to overcome the variability of the human cortex folding patterns. *Neurologia medico-chirurgica*, 45(1):1–17, 2005.
- [47] M. REISERT, I. MADER et V. KISELEV : Global reconstruction of neuronal fibres. *In Proc. MICCAI Diffusion Modelling Workshop*, 2009.
- [48] P. ROCA, D. RIVIERE, P. GUEVARA, C. POUPON et J.-F. MANGIN : Tractography-based parcellation of the cortex using a spatially-informed dimension reduction of the connectivity matrix. *In Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention–MICCAI 2009*, p. 935–942. Springer, 2009.
- [49] C. ROSSE, J. L. MEJINO, B. R. MODAYUR, R. JAKOBOVITS, K. P. HINSHAW et J. F. BRINKLEY : Motivation and organizational principles for anatomical knowledge representation the digital anatomist symbolic knowledge base. *Journal of the American Medical Informatics Association*, 5(1):17–40, 1998.
- [50] S. SARKISOV, I. FILIMONOFF et N. PREOBRASHENSKAYA : *Cytoarchitecture of the human cortex cerebri*. Moscow : Medgiz, 1949.
- [51] P. SAVADJIEV, G. L. KINDLMANN, S. BOUIX, M. E. SHENTON et C.-F. WESTIN : Local white matter geometry from diffusion tensor gradients. *NeuroImage*, 49(4):3175–3186, 2010.
- [52] A. SCHWARTZMAN, R. F. DOUGHERTY et J. E. TAYLOR : Cross-subject comparison of principal diffusion direction maps. *Magnetic Resonance in Medicine*, 53(6):1423–1431, 2005.
- [53] G. E. SMITH : A new topographical survey of the human cerebral cortex, being an account of the distribution of the anatomically distinct cortical areas and their relationship to the cerebral sulci. *Journal of anatomy and physiology*, 41(Pt 4):237, 1907.
- [54] S. M. SMITH, M. JENKINSON, H. JOHANSEN-BERG, D. RUECKERT, T. E. NICHOLS, C. E. MACKAY, K. E. WATKINS, O. CICCARELLI, M. Z. CADER, P. M. MATTHEWS *et al.* : Tract-based spatial statistics : voxelwise analysis of multi-subject diffusion data. *Neuroimage*, 31(4):1487–1505, 2006.
- [55] M. v. SMOLUCHOWSKI : Drei vortrage uber diffusion, brownsche bewegung und koagulation von kolloidteilchen. *Zeitschrift fur Physik*, 17:557–585, 1916.
- [56] E. STEJSKAL et J. TANNER : Spin diffusion measurements : spin echoes in the presence of a time-dependent field gradient. *The journal of chemical physics*, 42(1):288–292, 1965.
- [57] M. STYNER et G. GERIG : Medial models incorporating object variability for 3d shape analysis. *In Information Processing in Medical Imaging*, p. 502–516. Springer, 2001.
- [58] P. M. THOMPSON, C. SCHWARTZ, R. T. LIN, A. A. KHAN et A. W. TOGA : Three-dimensional statistical analysis of sulcal variability in the human brain. *The Journal of Neuroscience*, 16(13):4261–4274, 1996.
- [59] R. TORO, M. PERRON, B. PIKE, L. RICHER, S. VEILLETTE, Z. PAUSOVA et T. PAUS : Brain size and folding of the human cerebral cortex. *Cerebral cortex*, 18(10):2352–2357, 2008.

-
- [60] J.-D. TOURNIER, F. CALAMANTE et A. CONNELLY : Robust determination of the fibre orientation distribution in diffusion mri : non-negativity constrained super-resolved spherical deconvolution. *NeuroImage*, 35(4):1459–1472, 2007.
- [61] D. S. TUCH : *Diffusion MRI of complex tissue structure*. Thèse de doctorat, Citeseer, 2002.
- [62] D. S. TUCH : Q-ball imaging. *Magnetic Resonance in Medicine*, 52(6):1358–1372, 2004.
- [63] D. VAN ESSEN et H. DRURY : Structural and functional analyses of human cerebral cortex using a surface-based atlas. *The Journal of Neuroscience*, 17(18):7079–7102, 1997.
- [64] C. VOGT et O. VOGT : *Allgemeine ergebnisse unserer hirnforschung*, vol. 21. JA Barth, 1919.
- [65] C. F. von ECONOMO et G. N. KOSKINAS : *Die cytoarchitektonik der hirnrinde des erwachsenen menschen*. J. Springer, 1925.
- [66] W. WELKER : The significance of foliation and fissuration of cerebellar cortex. the cerebellar folium as a fundamental unit of sensorimotor integration. *Archives italiennes de biologie*, 128(2-4):87–109, 1990.
- [67] C.-F. WESTIN, S. E. MAIER, H. MAMATA, A. NABAVI, F. A. JOLESZ et R. KIKINIS : Processing and visualization for diffusion tensor mri. *Medical image analysis*, 6(2):93–108, 2002.
- [68] T. WHITE, S. SU, M. SCHMIDT, C.-Y. KAO et G. SAPIRO : The development of gyrification in childhood and adolescence. *Brain and Cognition*, 72(1):36 – 45, 2010. Adolescent Brain Development : Current Themes and Future Directions.
- [69] T. YOUSRY, U. 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. *Brain*, 120(1):141–157, 1997.
- [70] K. ZILLES, A. SCHLEICHER, C. LANGEMANN, K. AMUNTS, P. MOROSAN, N. PALOMERO-GALLAGHER, T. SCHORMANN, H. MOHLBERG, U. BÜRCEL, H. STEINMETZ *et al.* : Quantitative analysis of sulci in the human cerebral cortex : development, regional heterogeneity, gender difference, asymmetry, intersubject variability and cortical architecture. *Human brain mapping*, 5(4):218–221, 1997.

PARTIE II

Parcellisation in vivo du cerveau

Introduction

LA deuxième partie traite de la thématique centrale de cette thèse : la parcellisation du connectome structurel du cortex entier. La parcellisation corticale via la connectivité de la substance blanche est fondée sur l'hypothèse que, comme l'anatomie détermine une organisation fonctionnelle, les régions ayant différents rôles fonctionnels devraient démontrer des résultats de connectivité dissociables. Plusieurs approches différentes de parcellisation ont été développées, recherchant des liens significatifs parmi un ensemble de régions cérébrales dans le but d'inférer des réseaux de connectivité.

Le premier chapitre présente un état de l'art général sur la parcellisation du cortex ou de régions du cortex. Cet état de l'art permet d'explorer les différentes méthodes de parcellisation (anatomique, fonctionnelle et anatomo-fonctionnelle), puis s'intéresse plus particulièrement à la parcellisation du connectome structurel à l'aide de l'imagerie de diffusion. Le deuxième chapitre est consacré à la description des différentes étapes élaborées dans le cadre de cette thèse (reposant sur celles de [4]) pour la parcellisation anatomique. Cette dernière peut être appliquée à différents jeux de données et sera mise en œuvre dans la suite de ce manuscrit pour la parcellisation automatique de la surface corticale à partir de données de diffusion.

Parcellisation structurelle et fonctionnelle du cortex humain

Sommaire

3.1	La parcellisation de la connectivité anatomique	51
3.1.1	Le connectogramme	52
3.1.2	La parcellisation structurelle du cortex	52
3.2	Les parcellisations de la connectivité fonctionnelle	54
3.3	Les parcellisations anatomo-fonctionnelles	55

LA connectivité cérébrale peut être structurelle ou fonctionnelle. Des graphes construits à partir de mesures spécifiques et dont les nœuds représentent des régions neuronales décrivent les connexions anatomiques ou fonctionnelles. Les parcellisations structurelles de la connectivité peuvent être effectuées en utilisant des méthodes de cartographie des faisceaux de la matière blanche du cerveau : soit en injectant des traceurs, soit en utilisant des algorithmes de tractographie (cf. section 2.4). Ces méthodes ne s'intéressent qu'à la structure du cerveau sans se soucier de l'activité cérébrale associée. D'autres méthodes de parcellisation fonctionnelle de la connectivité permettent de mettre en avant des corrélations d'activation entre différentes zones cérébrales. Finalement, les parcellisations anatomo-fonctionnelles donnent accès à une modélisation du fonctionnement du réseau cérébral : de l'activité fonctionnelle au substrat qui transporte cette information (les faisceaux de fibres de la substance blanche).

3.1 La parcellisation de la connectivité anatomique

Dans cette partie nous tâcherons de délimiter des régions corticales anatomiquement similaires. Pour ce faire, seule l'IRMd permet aujourd'hui d'imager in vivo les fibres de la substance blanche. L'organisation des connexions de la substance blanche est usuellement décrite par un connectogramme contenant des profils de connexion qu'il est possible de regrouper pour former des régions homogènes. Les enjeux associés sont importants puisqu'il est possible d'inférer les fonctions à partir des régions anatomiques ainsi définies.

3.1.1 Le connectogramme

Considérons une région r constituée de N points que l'on cherche à relier avec M autres points du cerveau (ou points cibles). Un point peut se matérialiser comme un voxel de l'image, un point de la surface corticale ou un amer neuroanatomique. Il est possible de calculer pour chaque point de r un profil de connectivité contenant la force de connexion avec les M autres points cibles du cerveau. En regroupant les N profils de connectivité obtenus, on obtient le connectogramme de la région r représenté par une matrice de taille $N \times M$.

Dans la littérature, plusieurs méthodes ont été proposées pour calculer le profil de connectivité. Ces méthodes mettent en œuvre différentes stratégies d'échantillonnage du cerveau définissant les points cibles. Certaines méthodes, sans *a priori*, utilisent tous les points de la substance blanche ou du cortex pour définir un connectogramme global du cerveau. D'autres stratégies introduisent un *a priori* pour définir des points cibles ayant un intérêt neuroanatomique et définissent ainsi un connectogramme réduit. Ces deux stratégies utilisent un recalage inter-individuel pouvant donner lieu à des erreurs de localisation des points d'intérêt. La littérature recommande d'utiliser un connectogramme réduit pour obtenir des résultats reproductibles qui minimisent les erreurs induites par les variabilités inter-individuelles [7, 32]. Toutefois, aucun consensus n'a été trouvé pour définir le nombre optimal de points cibles et leurs localisations spatiales [7, 32]. L'originalité de la méthode proposée est de définir automatiquement ces points cibles. Pour ce faire, une méthode hybride a été imaginée (cf. chapitre 4). L'information contenue dans un connectogramme global a été compressée de manière automatique pour ne garder que les points cibles avec suffisamment de connexions. Un connectogramme réduit est ainsi construit sans *a priori*. Cette stratégie de compression est d'autant plus valable que la région à parcelliser est petite (*i.e.*, $N \ll M$). En effet, moins de connexions anatomiques sont explorées pour former le connectogramme global du cerveau dont la représentation matricielle est essentiellement creuse (ou "sparse").

La force de connexion entre deux points peut être estimée de différentes façons :

- ↪ le profil de connectivité binaire : un point est connecté ou non connecté à un autre.
- ↪ le profil de comptage : chaque connexion est représentée par le nombre de fibres (ou "tracts") passant par deux points ou éventuellement la probabilité de connexion si une tractographie probabiliste est calculée.
- ↪ le profil de densité de connexions : un profil de comptage est normalisé par unité de surface ou de volume.

Dans le cadre de ce travail de thèse, des profils de comptage permettent d'établir les matrices de connectivité structurelle utilisées.

3.1.2 La parcellisation structurelle du cortex

Il est possible de calculer des mesures de similarité entre les différents profils de connectivité définis pour chaque point à parcelliser. Des algorithmes de classification permettent ensuite de définir des régions partageant des profils de connexions similaires. Dans la littérature de

nombreuses méthodes ont été appliquées pour résoudre ce problème de classification, citons l'algorithme des k-moyennes [1, 18], la classification hiérarchique [14] ou des méthodes de permutation [2]. Toutes ces méthodes ne garantissent pas la cohérence spatiale des régions obtenues. De plus elles souffrent chacune de limitations :

- ↪ l'algorithme des k-moyennes n'est pas robuste au choix initial des k-centroïdes et demande comme *a priori* de choisir k le nombre de classes [5, 25, 23, 7].
- ↪ la méthode hiérarchique construit une hiérarchie complète qu'il faut couper à un certain niveau choisi empiriquement.
- ↪ les méthodes de permutation ne reposent sur aucun critère statistique. À partir de matrices de connectivité réordonnées, un choix arbitraire (visuel) permet de déterminer une classification optimale.

Nous venons de lister les méthodes classiques ayant été utilisées pour parcelliser le cortex en fonction de la connectivité cortico-corticale. D'autres nouvelles approches ont été récemment mises au point, par exemple, l'analyse en composantes indépendantes [27] ou les k-moyennes flous [7]. Il a également été proposé de réduire l'information de connexion avant d'utiliser un algorithme standard de classification [17]. Cette dernière stratégie est reprise dans ce travail de thèse. L'objectif commun de toutes ces méthodes repose sur l'utilisation d'un algorithme de classification cherchant à former des régions corticales cohérentes d'un point de vue de la connectivité anatomique (aucun critère ne garantissant la cohérence spatiale) en minimisant la variabilité intra-classe et en maximisant la variabilité inter-classes. Dans ce travail de thèse, nous n'avons pas cherché à garantir la cohérence spatiale des classes obtenues à la sortie du classifieur. Nous pensons que des configurations de ce type sont peu probables et qu'un post-traitement d'analyse en composantes connexes permet d'aborder cette situation.

Dans la littérature ces méthodes ont permis de parcelliser un certain nombre de structures corticales ou sous-corticales dont voici une liste non-exhaustive :

- ↪ le cortex frontal médial [13, 20, 18, 3, 25, 8]
- ↪ le cortex frontal inférieur [1, 18, 9]
- ↪ le gyrus pré-central [31, 5, 9]
- ↪ le gyrus post-central [4]
- ↪ le cortex pariétal inférieur [23, 7]
- ↪ la jonction temporo-pariétale [25]
- ↪ l'insula [11]
- ↪ le cortex cingulaire [5]

Finalement, les méthodes de parcellisation structurelle permettent d'attribuer des rôles fonctionnels aux sous-régions identifiées à partir de leurs connexions cortico-corticales. Par exemple, la parcellisation structurelle du cortex cingulaire a permis de relier une sous-région du gyrus cingulaire antérieur vers le corps calleux ayant été associée à l'émotion et au comportement social[5]. Il semble donc possible de déduire des rôles fonctionnels dans des régions où la fonction reste encore mal comprise à partir des segmentations de la connectivité structurelle.

3.2 Les parcellisations de la connectivité fonctionnelle

Dans la partie précédente, une parcellisation du cortex a été menée à partir de la connectivité anatomique caractérisant la présence de connexions axonales. Il est alors possible de remonter à la fonction à partir de ces segmentations. Toutefois, des modalités d'imagerie permettent de mesurer l'activité cérébrale. À partir de l'IRM fonctionnelle (IRMf), on mesure le décours temporel de l'activité cérébrale. Il est alors possible de définir une mesure des relations qui existent dans le cerveau par l'intermédiaire d'une matrice de connectivité fonctionnelle (ou de corrélations). Elle décrit les dépendances statistiques entre les décours temporels de l'activité cérébrale mesurés en chaque point de l'image. Ces mesures s'effectuent soit au repos ("resting state"), soit lors de paradigmes de stimulation. Des méthodes similaires à celles utilisées pour les parcellisations de connectivité structurelle peuvent alors être mises en œuvre pour définir les profils de connectivité fonctionnelle des aires d'une région cérébrale donnée.

L'analyse de données se fait généralement en testant à travers une population de sujets la présence d'une activation. Cette approche souffre de limites liées à différentes difficultés :

- ↪ Il faut établir une correspondance fiable entre l'anatomie cérébrale des différents sujets.
- ↪ Il faut tenir compte des variabilités inter-individuelles de localisation des activations cérébrales.
- ↪ Il faut tenir compte des différences d'intensité mesurées lors d'une activation. En effet, l'intensité mesurée est proportionnelle à l'oxygénation du sang, celle-ci pouvant être différente d'un individu à l'autre pour une même activation.

Pour résoudre ce problème, des parcelles sont construites, c'est-à-dire des zones fonctionnellement homogènes et spatialement connexes à travers les sujets. En utilisant de telles méthodes, des études ont segmenté avec succès un nombre important de régions :

- ↪ le frontal [16, 17, 15]
- ↪ le pariétal [22, 26, 3]
- ↪ le temporal [7]
- ↪ le cingulaire [21, 40]

Toutefois dans la littérature chez l'homme, il a été montré que les segmentations structurelles et fonctionnelles donnent des résultats différents [38, 6, 35]. Ces méthodes ne sont donc pas encore totalement validées. Récemment, chez le singe, il a été montré que les connectogrammes fonctionnels et structurels sont identiques lorsque le niveau de conscience est bas (anesthésie forte) et divergent lorsque le niveau de conscience augmente [4]. Finalement, une parcellisation unique du cortex n'existe probablement pas. Ce dernier se découpe selon plusieurs axes, plusieurs critères et plusieurs points de vue : les fonctions sont localisées et définissent des aires, mais certaines fonctions, distinctes à certains niveaux, peuvent faire appel à des réseaux similaires (*i.e.*, passer par des zones du cortex de nature (cytoarchitectonique) identique). Par ailleurs des transitions continues peuvent exister entre des régions. Typiquement les fonctions sensorimotrices primaires traitent probablement les "inputs" sensitifs, à bas niveau, de la même manière (*i.e.* dans une même aire de Brodmann), mais dispatchent le traitement plus intégratif

selon la partie du corps (somatotopie et homoncule de Penfield). De cette façon, la connectivité diffère et les parties du corps sont réparties sur des aires fonctionnelles qui se répartissent sur ces 2 axes.

3.3 Les parcellisations anatomo-fonctionnelles

Un certain nombre d'études ont commencé à coupler les informations de connectivité structurelle et fonctionnelle au repos [30, 10] (par exemple pour la parcellisation du thalamus [42]). Toutefois, comme expliqué précédemment, le lien entre la connectivité structurelle et fonctionnelle n'est pas évident [19, 36, 4]. En effet, des études ont observé des connexions fonctionnelles entre des régions non connectées structurellement [34, 41, 33]. Ainsi, il semble que les connectivités structurelle et fonctionnelle du cerveau ne sont pas identiques mais complémentaires. Un des enjeux majeur va consister à étudier les interactions entre ces deux réseaux de connectivité.

Parcellisation du connectome structurel

Sommaire

4.1	Extraction des profils de connectivité	57
4.1.1	Le profil de connectivité individuel	57
4.1.2	Le profil de connectivité moyen	59
4.2	Analyse des connexions principales du profil moyen de connectivité	60
4.2.1	Extraction des régions d'intérêt	60
4.2.2	Sur-segmentation de la région de départ	61

POUR relier les connexions anatomiques à des fonctions dans le cerveau, une compréhension détaillée de l'organisation structurelle du cerveau est nécessaire. Cette information structurelle est obtenue en utilisant notre méthode de parcellisation structurelle de la connectivité de l'ensemble du cortex cérébral humain à l'échelle d'un groupe de sujets, sans aucun *a priori* neuroanatomique. Ce travail se situe dans la continuité des travaux de P. Roca [4]. La méthode proposée est un compromis entre les méthodes utilisant un connectogramme complet ou réduit (cf. section 3.1). Son originalité réside dans la définition des points cibles directement en exploitant les données de connectivité au niveau du groupe de sujets (cf. section 4.1). Pour une région d'entrée à segmenter, les points cibles sont identifiés comme étant fortement reliés aux points de la région d'entrée à travers les sujets (cf. section 4.2). Afin de réaliser cette analyse de groupe prenant en compte la variabilité inter-individuelle, une correspondance point-à-point de la surface corticale est nécessaire.

4.1 Extraction des profils de connectivité

4.1.1 Le profil de connectivité individuel

Rappelons que les tractogrammes contiennent les connexions entre les points de la région étudiée et les points de la surface corticale. Un comptage du nombre de fibres passant par un point de la région étudiée et un point cible de la surface corticale permet d'évaluer la force de connexion entre ces deux points. Les matrices de connexion associées aux tractogrammes peuvent être

formalisées de la manière suivante : considérons une région r constituée de N points dont on cherche à établir la connexion avec M autres points du cerveau (ou points cibles). Il est possible de calculer pour chaque point de r un profil de connectivité contenant la force de connexion avec les M autres points du cerveau. En regroupant les N profils de connectivité on obtient le connectogramme de la région r représenté par une matrice de connectivité C^r , $r \in [1, R]$ de dimension $(N \times M)$ (cf. figure 4.1). Dans ce travail de thèse, R représente le nombre de gyri. Cette matrice est calculée pour chaque sujet s présent dans la cohorte d'étude contenant S sujets : $C^{r,s}$, $r \in [1, R]$, $s \in [1, S]$. Les matrices individuelles ainsi calculées contiennent les connexions anatomiques estimées à partir des données de tractographie.

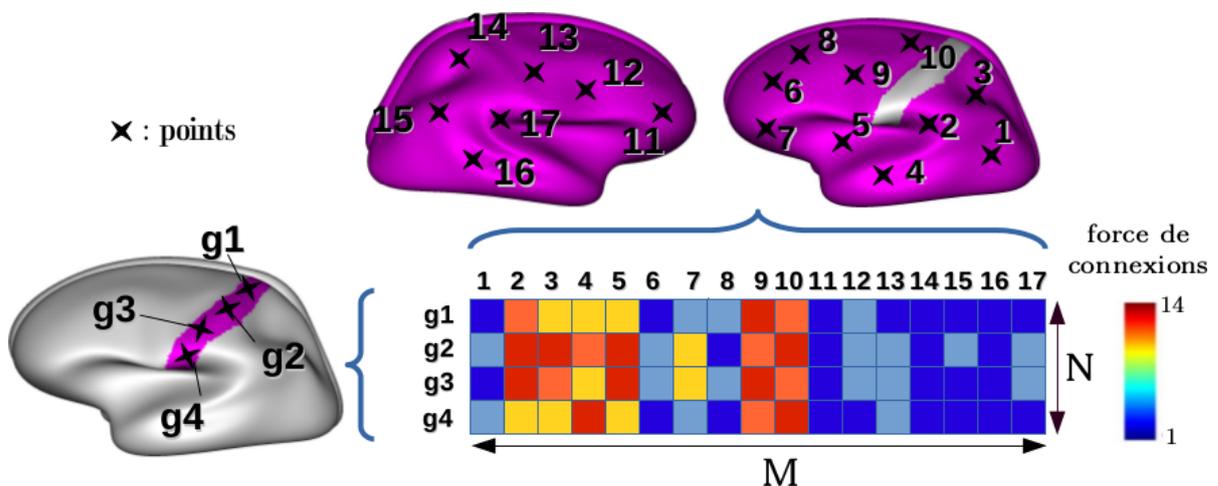


FIGURE 4.1 – Représentation schématique de la matrice de connectivité individuelle $C^{r,s}$ d'une région r . La palette de couleur représente la densité de connexion entre les N points de la région r et les M points du cerveau.

Les incertitudes liées aux algorithmes de tractographie et à la correspondance des points de la surface corticale à travers les sujets ne peuvent pas être négligées. Pour tenir compte de ces imprécisions, un lissage spatial est appliqué sur les matrices de connectivité. Le lissage utilisé exploite la géométrie du maillage et résout l'équation de la chaleur (ou diffusion du Laplacien) pour conserver au mieux les densités de connexions. Cette méthode est préférée au lissage Gaussien [4] car plus adaptée. En effet, la diffusion du Laplacien déplace légèrement certaines connexions pour modéliser leur incertitude spatiale tout en conservant le nombre de connexions total. Afin d'obtenir des matrices de connectivité reproductibles à travers les sujets, une tractographie dense doit nécessairement être calculée.

Une matrice de connectivité individuelle est constituée de N profils de connectivité pour les N points contenus dans la région r à segmenter. Un profil de connectivité $P^{r,s}$, représentatif de la région r , est calculée en additionnant tous ces profils de connectivité (cf. figure 4.2). Cette projection peut s'écrire ainsi :

$$P^{r,s} = \sum_{i=1}^N C_i^{r,s}, \text{ où } P^{r,s} \text{ est un vecteur de taille } M \text{ et } C_i^{r,s} \text{ est la ligne } i \text{ de } C^{r,s}$$

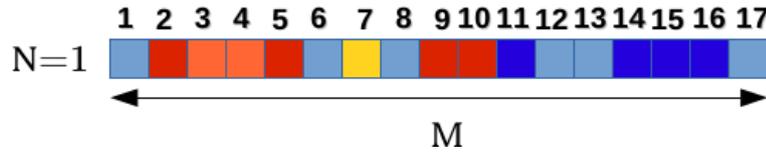


FIGURE 4.2 – Représentation schématique du profil de connectivité $P^{r,s}$ d’une région r . La palette de couleur se définit de la même façon que celle présentée dans la figure 4.1.

Chaque profil de connectivité individuel $P^{r,s}$ est filtré pour enlever les connexions à l’intérieur de la région r . Cette procédure évite la sélection de points cibles à l’intérieur de la région à segmenter (cf. figure 4.1).

4.1.2 Le profil de connectivité moyen

La prochaine étape de notre méthode est réalisée à l’échelle du groupe. Ce dernier est constitué de S sujets. Ainsi, un profil de connectivité moyen P_{group}^r (*i.e.*, un profil de connectivité moyenné à travers les sujets) est calculé pour identifier les régions du cortex fortement connectées de manière reproductible entre les sujets. Les points cibles sont ainsi déterminés automatiquement (cf. figure 4.2). Ce profil moyen peut-être défini ainsi :

$$P_{group}^r = \sum_{s=1}^S P^{r,s} . B$$

Un masque B est utilisé pour écarter les points ayant de faibles connexions (B est un vecteur binaire de longueur M). Le i^{eme} élément de ce masque est égal à 1 si, pour la moitié des sujets, la densité de connexions correspondante est plus grande qu’un seuil $t^{r,s}$. En pratique ce seuil est choisi pour garder seulement les points avec au moins 1% de la valeur maximale de connexions de chaque profil de connectivité individuel $P^{r,s}$. La construction du masque peut-être résumée ainsi :

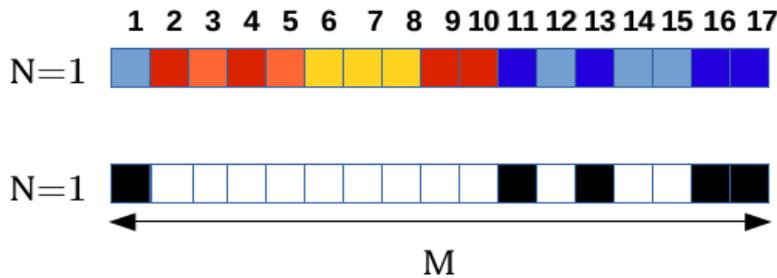


FIGURE 4.3 – Représentation schématique du profil de connectivité de groupe P_{group}^r d’une région r et du masque binaire B pour un groupe de sujets.

$$B_j = \# \left\{ \left(\frac{1}{N} \sum_{i=1}^N C_{i,j}^{r,s} \right) > t^{r,s} \right\} > \frac{S}{2}$$

où $t^{r,s} = \frac{1}{100} \max_{j=\{1,M\}} P_j^{r,s}$ et $\# \{A\}$ représente le cardinal d’un ensemble A .

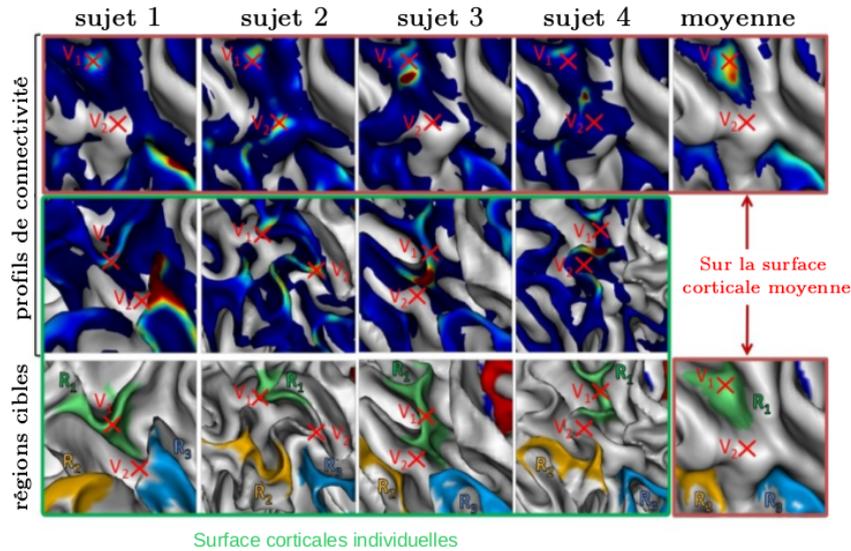


FIGURE 4.4 – Exemple de profils de connectivité et de régions cibles pour un ensemble de 4 sujets. Première ligne (de gauche à droite) : exemple de profils de connectivité de 4 sujets et du profil de groupe correspondant à la moyenne de ces profils pour le gyrus post-central. Chacun de ces profils est projeté sur la surface corticale moyenne du groupe. Deuxième ligne : les 4 même profils de connectivité individuels, mais projetée sur la surface corticale individuelle de chaque sujet, grâce à la correspondance point-à-point. Deux sommets (V_1 et V_2) ont été représentés pour illustrer cette correspondance. Troisième ligne (de gauche à droite) : Exemple de 3 régions cibles R_1 , R_2 et R_3 obtenues à partir de l’algorithme de partage des eaux projetées sur les quatre surfaces corticales individuelles, et sur la surface corticale moyenne du groupe.

4.2 Analyse des connexions principales du profil moyen de connectivité

4.2.1 Extraction des régions d’intérêt

À partir du profil de connectivité de groupe P_{group}^r d’une région r , des zones ayant des valeurs de connexions suffisamment fortes sont définies en utilisant un algorithme de partage des eaux (ou “watershed”) sur la surface du cortex. Cet algorithme découpe le cortex en T bassins, chaque bassin contenant un maximum local de connectivité. Les bassins de profondeur trop faible sont filtrés. En conservant les points les plus profonds (*i.e.*, les points de forte connectivité) des bassins restants et en les moyennant, on arrive à définir, sans *a priori*, les poids de connexion associés à chaque bassin (cf. figure 4.4). Un connectogramme réduit $C_{reduite}^{r,s}$ de dimension $(N \times M')$ avec $M' \ll M$ est ainsi défini où M' est égal au nombre de bassins T issu de l’algorithme de partage des eaux. On arrive ainsi à intégrer la variabilité inter-individuelle à l’intérieur de ces bassins, définissant ainsi nos points cibles (cf. figure 4.5). Le choix de l’algorithme de partage des eaux repose sur le fait qu’il peut pallier les erreurs de recalage entre les sujets ou résumer l’information inter-individuelle de manière moins arbitraire qu’un simple lissage. En effet, les bassins sont créés en fonction du taux de recouvrement à travers les sujets à partir de deux

critères : soit les bassins sont suffisamment profonds, soit ils sont suffisamment grands pour être définis comme points cibles de la région à segmenter.

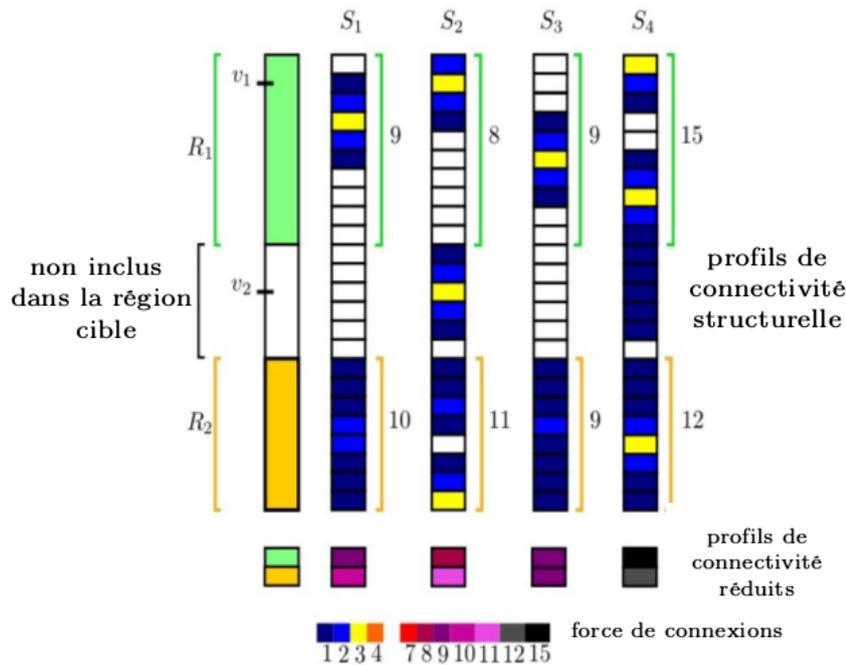


FIGURE 4.5 – Représentation schématique des profils de connectivité anatomique des quatre sujets S_i avec $i \in [1, 4]$ et les profils de connectivité réduits associés en fonction des régions cibles R_1 et R_2 . La palette de couleurs (en bas) correspond à la force de connexions à chaque sommet de la surface corticale (pour les profils de connectivité anatomique) ou chaque zone cible (pour les profils de connectivité réduits). Dans ce cas, la réduction augmente la similarité entre les profils de connectivité, en supprimant les zones où seule une minorité de sujets ont des connexions et en résumant des informations de connectivité de chaque région cible à un seul poids.

4.2.2 Sur-segmentation de la région de départ

Deux méthodes peuvent-être mises en œuvre pour l'analyse des connexions issues de la réduction des profils de connectivité. Il est possible de moyenner l'ensemble des matrices réduites $C_{reduite}^{r,s}$, ou de les concaténer pour obtenir une matrice de taille $(N.S \times M')$.

↪ Considérons le premier cas de figure. Les matrices de connectivité réduites individuelles $C_{reduite}^{r,s}$ sont moyennées à travers les sujets pour obtenir une matrice de connectivité réduite de groupe $C_{groupe,reduce}^r$ (cf. figure 4.6-b).

$$C_{groupe,moyenne}^r = \frac{1}{S} \sum_{s=1}^S C_{reduite}^{r,s} \text{ de taille } (N \times M')$$

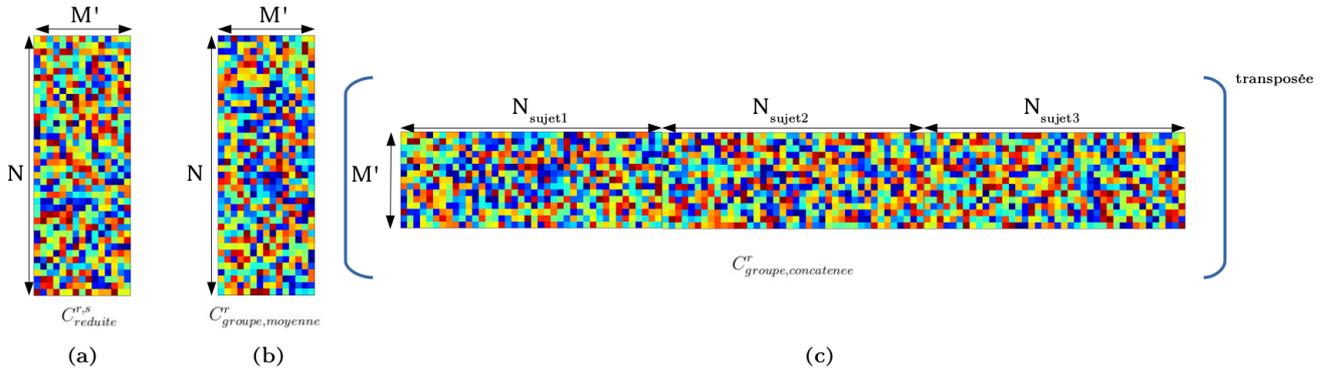


FIGURE 4.6 – Représentation schématique des matrices de connectivité réduite individuelle (a), moyennée à travers le groupe (b) et concaténée selon l’axe des points N de la région r de chacun des sujets (c).

Cette matrice réduite de groupe est injectée dans un algorithme de classification non supervisée pour regrouper les profils réduits de connectivité similaires. Un profil réduit de faible dimension (égal au nombre de bassins T) favorise une classification robuste. Nous avons utilisé l’algorithme de partitionnement k-médoid avec une distance Euclidienne (cf. Annexe A) pour comparer les profils de connexion réduits. Pour faciliter l’inspection visuelle de la matrice réduite moyenne $C_{groupe,moyenne}^{r}$, il est possible de la réordonner par rapport aux classes obtenues lors de la classification. De la même façon, la matrice des distances Euclidiennes associée et réordonnée permet de vérifier si les classes obtenues sont bien séparées les une des autres (cf. figure 4.7).

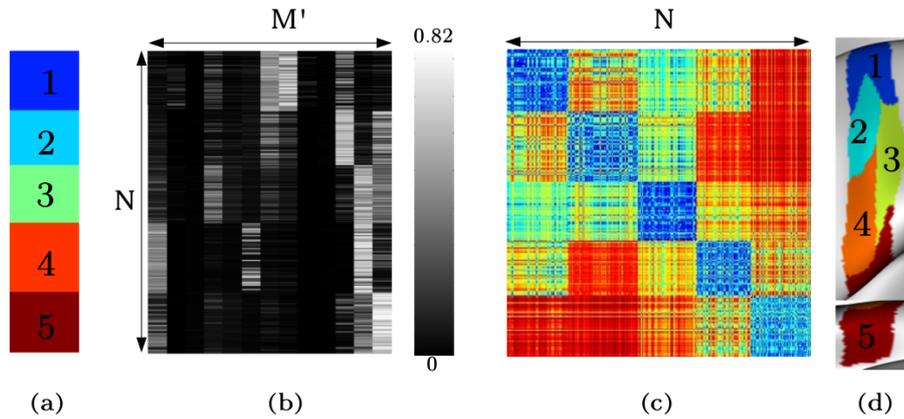


FIGURE 4.7 – (b) La matrice de connectivité réduite réordonnée (a) selon les classes identifiées (d) du résultat de segmentation du gyrus post-central gauche et (c) la matrice de distance Euclidienne réordonnée associée.

↪ Considérons maintenant le deuxième cas de figure. Les matrices de connectivité réduites individuelles $C_{reduite}^{r,s}$ sont concaténées à travers les sujets pour obtenir une matrice réduite de groupe $C_{groupe,reduite}^{r}$ (cf. figure 4.6-c) :

$$C_{groupe,concatenee}^{r} = \cup_s C_{reduite}^{r,s} \text{ de taille } (N.S \times M')$$

Les profils de connectivité issus de chaque point de la région r à segmenter à travers les sujets sont injectés dans un algorithme de classification hiérarchique. La matrice de distance inhérente à la méthode hiérarchique est calculée en considérant une distance Euclidienne entre ces profils. De plus, la distance entre deux classes est calculée en utilisant la méthode de Ward [37, 39]. En seuillant la hiérarchie obtenue, on obtient une segmentation dont les labels sont appariés entre les sujets qu'il faut rétroprojeter sur chaque cortex individuel. Par conséquent les classes se correspondent entre les sujets et peuvent être directement comparées. Les mesures de validité et le choix optimal du nombre de classes sont discutés dans le chapitre 6.

Le choix des méthodes de clustering

Les méthodes de classification non supervisée peuvent être regroupées en algorithmes de partitionnement (où une partition globale est subdivisée) ou en algorithmes hiérarchiques (où une série de partitions imbriquées est calculée). Nous avons utilisé l'algorithme k-médoid pour partitionner la matrice de connectivité réduite de groupe. Le nombre de profils et la dimension de la matrice étaient suffisamment petit pour appliquer cet algorithme simple à mettre en œuvre. Cependant, une classification hiérarchique est mieux adaptée pour caractériser les similitudes de connectivité du cerveau entier.

Les algorithmes hiérarchiques sont subdivisés en algorithmes agglomératifs (ascendants) et divisifs (descendants). L'algorithme agglomératif commence par considérer chaque point comme une classe distincte. Ensuite, il fusionne la paire de classes les plus proches, selon un critère de similitude, et itère jusqu'à ce que tous les points appartiennent à une seule classe. D'autre part, l'algorithme divisif fonctionne dans le sens opposé. À partir d'une classe unique couvrant l'ensemble des données, des subdivisions supplémentaires sont obtenus de manière itérative en utilisant un deuxième algorithme de partition. Ainsi, cet algorithme est conceptuellement plus complexe que l'algorithme agglomératif.

L'inconvénient de ces deux types de classification hiérarchique repose sur l'irréversibilité de la fusion ou de la division des points dans une classe. De plus, toutes les erreurs de classification s'accumulent lors des étapes suivantes du processus hiérarchique. Dans certains cas, où seuls des niveaux de détails grossiers sont souhaités, la méthode descendante a l'avantage d'être plus efficace, car elle permet d'arrêter les divisions en appliquant des critères d'arrêt. Toutefois, pour les très grands ensembles de données, l'algorithme de partitionnement inhérent à la méthode descendante est plus susceptible d'avoir d'importantes erreurs durant les premières étapes, ou d'exiger des calculs plus complexes. Ceci en réduit ou annule l'avantage mentionné précédemment. Pour cette raison, une approche agglomérative a été choisie.

Conclusion partielle

La parcellisation du cortex à partir des connectogrammes anatomiques est un enjeu majeur pour la compréhension du fonctionnement cérébral. Dans cette partie, nous avons introduit les différentes méthodes développées dans la littérature pour résoudre ce problème. Deux classes de méthodes se distinguent et exploitent respectivement un connectogramme global ou réduit. L'utilisation d'un connectogramme réduit donne de meilleurs résultats expérimentaux. Toutefois cette stratégie nécessite un *a priori* sur la partie du connectogramme à conserver. Dans ce travail de thèse, nous avons proposé une méthode permettant de réduire ce connectogramme automatiquement. De plus, deux approches ont été proposées pour obtenir une segmentation de groupe ou individuelle. Aucune contrainte spatiale n'a été imposée lors de la classification, des régions avec des profils de connectivité similaires mais spatialement séparées n'ayant, selon nous, pas de vérité anatomique. Dans la partie suivante, les deux approches proposées vont être mises en œuvre dans une chaîne de traitement complète et automatisée permettant une analyse robuste des cohortes étudiées.

Bibliographie

- [1] A. ANWANDER, M. TITTEMEYER, D. Y. von CRAMON, A. D. FRIEDERICI et T. R. KNÖSCHE : Connectivity-based parcellation of broca's area. *Cerebral Cortex*, 17(4):816–825, 2007.
- [2] S. T. BARNARD, A. POTHEN et H. SIMON : A spectral algorithm for envelope reduction of sparse matrices. *Numerical linear algebra with applications*, 2(4):317–334, 1995.
- [3] K. A. BARNES, S. M. NELSON, A. L. COHEN, J. D. POWER, R. S. COALSON, F. M. MIEZIN, A. C. VOGEL, J. W. DUBIS, J. A. CHURCH, S. E. PETERSEN *et al.* : Parcellation in left lateral parietal cortex is similar in adults and children. *Cerebral Cortex*, p. bhr189, 2011.
- [4] P. BARTTFELD, L. UHRIG, J. D. SITT, M. SIGMAN, B. JARRAYA et S. DEHAENE : Signature of consciousness in the dynamics of resting-state brain activity. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 112(3):887–892, 2015.
- [5] M. BECKMANN, H. JOHANSEN-BERG et M. F. RUSHWORTH : Connectivity-based parcellation of human cingulate cortex and its relation to functional specialization. *The Journal of neuroscience*, 29(4):1175–1190, 2009.
- [6] R. M. BIRN, M. A. SMITH, T. B. JONES et P. A. BANDETTINI : The respiration response function : the temporal dynamics of fmri signal fluctuations related to changes in respiration. *Neuroimage*, 40(2):644–654, 2008.
- [7] L. L. CLOUTMAN et M. A. L. RALPH : Connectivity-based structural and functional parcellation of the human cortex using diffusion imaging and tractography. *Frontiers in neuroanatomy*, 6, 2012.
- [8] A. CRIPPA, L. CERLIANI, L. NANETTI et J. B. ROERDINK : Heuristics for connectivity-based brain parcellation of sma/pre-sma through force-directed graph layout. *Neuroimage*, 54(3):2176–2184, 2011.
- [9] N. S. GORBACH, C. SCHÜTTE, C. MELZER, M. GOLDAU, O. SUJAZOW, J. JITSEV, T. DOUGLAS et M. TITTEMEYER : Hierarchical information-based clustering for connectivity-based cortex parcellation. *Frontiers in neuroinformatics*, 5, 2011.
- [10] C. J. HONEY, J.-P. THIVIERGE et O. SPORNS : Can structure predict function in the human brain ? *Neuroimage*, 52(3):766–776, 2010.

-
- [11] A. JAKAB, P. P. MOLNÁR, P. BOGNER, M. BÉRES et E. L. BERÉNYI : Connectivity-based parcellation reveals interhemispheric differences in the insula. *Brain topography*, 25(3):264–271, 2012.
- [12] S. JBABDI, M. W. WOOLRICH et T. E. J. BEHRENS : Multiple-subjects connectivity-based parcellation using hierarchical dirichlet process mixture models. *NeuroImage*, 44(2):373–384, 2009.
- [13] H. JOHANSEN-BERG, T. BEHRENS, M. ROBSON, I. DROBNJAK, M. RUSHWORTH, J. BRADY, S. SMITH, D. HIGHAM et P. MATTHEWS : Changes in connectivity profiles define functionally distinct regions in human medial frontal cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 101(36):13335–13340, 2004.
- [14] S. C. JOHNSON : Hierarchical clustering schemes. *Psychometrika*, 32(3):241–254, 1967.
- [15] T. KAHNT, L. J. CHANG, S. Q. PARK, J. HEINZLE et J.-D. HAYNES : Connectivity-based parcellation of the human orbitofrontal cortex. *The Journal of Neuroscience*, 32(18):6240–6250, 2012.
- [16] C. KELLY, L. Q. UDDIN, Z. SHEHZAD, D. S. MARGULIES, F. X. CASTELLANOS, M. P. MILHAM et M. PETRIDES : Broca’s region : linking human brain functional connectivity data and non-human primate tracing anatomy studies. *European Journal of Neuroscience*, 32(3):383–398, 2010.
- [17] J.-H. KIM, J.-M. LEE, H. J. JO, S. H. KIM, J. H. LEE, S. T. KIM, S. W. SEO, R. W. COX, D. L. NA, S. I. KIM *et al.* : Defining functional sma and pre-sma subregions in human mfc using resting state fmri : functional connectivity-based parcellation method. *Neuroimage*, 49(3):2375–2386, 2010.
- [18] J. C. KLEIN, T. E. BEHRENS, M. D. ROBSON, C. E. MACKAY, D. J. HIGHAM et H. JOHANSEN-BERG : Connectivity-based parcellation of human cortex using diffusion mri : establishing reproducibility, validity and observer independence in ba 44/45 and sma/pre-sma. *Neuroimage*, 34(1):204–211, 2007.
- [19] M. A. KOCH, D. G. NORRIS et M. HUND-GEORGIADIS : An investigation of functional and anatomical connectivity using magnetic resonance imaging. *Neuroimage*, 16(1):241–250, 2002.
- [20] S. LEHÉRICY, M. DUCROS, V. DE MOORTELE, C. FRANCOIS, L. THIVARD, C. POUPON, N. SWINDALE, K. UGURBIL, D.-S. KIM *et al.* : Diffusion tensor fiber tracking shows distinct corticostriatal circuits in humans. *Annals of neurology*, 55(4):522–529, 2004.
- [21] D. S. MARGULIES, A. C. KELLY, L. Q. UDDIN, B. B. BISWAL, F. X. CASTELLANOS et M. P. MILHAM : Mapping the functional connectivity of anterior cingulate cortex. *Neuroimage*, 37(2):579–588, 2007.
- [22] D. S. MARGULIES, J. L. VINCENT, C. KELLY, G. LOHMANN, L. Q. UDDIN, B. B. BISWAL, A. VILLRINGER, F. X. CASTELLANOS, M. P. MILHAM et M. PETRIDES : Precuneus shares intrinsic functional architecture in humans and monkeys. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 106(47):20069–20074, 2009.
- [23] R. B. MARS, S. JBABDI, J. SALLET, J. X. O’REILLY, P. L. CROXSON, E. OLIVIER, M. P. NOONAN, C. BERGMANN, A. S. MITCHELL, M. G. BAXTER *et al.* : Diffusion-weighted

- imaging tractography-based parcellation of the human parietal cortex and comparison with human and macaque resting-state functional connectivity. *The Journal of Neuroscience*, 31(11):4087–4100, 2011.
- [24] R. B. MARS, J. SALLET, U. SCHÜFFELGEN, S. JBABDI, I. TONI et M. F. RUSHWORTH : Connectivity-based subdivisions of the human right temporoparietal junction area : evidence for different areas participating in different cortical networks. *Cerebral cortex*, 22(8):1894–1903, 2012.
- [25] L. NANETTI, L. CERLIANI, V. GAZZOLA, R. RENKEN et C. KEYSERS : Group analyses of connectivity-based cortical parcellation using repeated k-means clustering. *Neuroimage*, 47(4):1666–1677, 2009.
- [26] S. M. NELSON, A. L. COHEN, J. D. POWER, G. S. WIG, F. M. MIEZIN, M. E. WHEELER, K. VELANOVA, D. I. DONALDSON, J. S. PHILLIPS, B. L. SCHLAGGAR *et al.* : A parcellation scheme for human left lateral parietal cortex. *Neuron*, 67(1):156–170, 2010.
- [27] J. O’MUIRCHEARTAIGH, C. VOLLMAR, C. TRAYNOR, G. J. BARKER, V. KUMARI, M. R. SYMMS, P. THOMPSON, J. S. DUNCAN, M. J. KOEPP et M. P. RICHARDSON : Clustering probabilistic tractograms using independent component analysis applied to the thalamus. *Neuroimage*, 54(3):2020–2032, 2011.
- [28] P. ROCA, A. TUCHOLKA, D. RIVIÈRE, P. GUEVARA, C. POUPON et J.-F. MANGIN : Inter-subject connectivity-based parcellation of a patch of cerebral cortex. In *Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention–MICCAI 2010*, p. 347–354. Springer, 2010.
- [29] R. I. SCHUBOTZ, A. ANWANDER, T. R. KNÖSCHE, D. Y. von CRAMON et M. TITTGE-MEYER : Anatomical and functional parcellation of the human lateral premotor cortex. *Neuroimage*, 50(2):396–408, 2010.
- [30] P. SKUDLARSKI, K. JAGANNATHAN, V. D. CALHOUN, M. HAMPSON, B. A. SKUDLARSKA et G. PEARLSON : Measuring brain connectivity : diffusion tensor imaging validates resting state temporal correlations. *Neuroimage*, 43(3):554–561, 2008.
- [31] V. TOMASSINI, S. JBABDI, J. C. KLEIN, T. E. BEHRENS, C. POZZILLI, P. M. MATTHEWS, M. F. RUSHWORTH et H. JOHANSEN-BERG : Diffusion-weighted imaging tractography-based parcellation of the human lateral premotor cortex identifies dorsal and ventral subregions with anatomical and functional specializations. *The Journal of neuroscience*, 27(38):10259–10269, 2007.
- [32] C. TRAYNOR, R. A. HECKEMANN, A. HAMMERS, J. O’MUIRCHEARTAIGH, W. R. CRUM, G. J. BARKER et M. P. RICHARDSON : Reproducibility of thalamic segmentation based on probabilistic tractography. *Neuroimage*, 52(1):69–85, 2010.
- [33] J. M. TYSZKA, D. P. KENNEDY, R. ADOLPHS et L. K. PAUL : Intact bilateral resting-state networks in the absence of the corpus callosum. *The Journal of Neuroscience*, 31(42):15154–15162, 2011.
- [34] L. Q. UDDIN, E. MOOSHAGIAN, E. ZAIDEL, A. SCHERES, D. S. MARGULIES, A. C. KELLY, Z. SHEHZAD, J. S. ADELSTEIN, F. X. CASTELLANOS, B. B. BISWAL *et al.* : Residual functional connectivity in the split-brain revealed with resting-state fmri. *Neuroreport*, 19(7):703, 2008.

-
- [35] M. van BUUREN, T. E. GLADWIN, B. B. ZANDBELT, M. van den HEUVEL, N. F. RAMSEY, R. S. KAHN et M. VINK : Cardiorespiratory effects on default-mode network activity as measured with fmri. *Human brain mapping*, 30(9):3031–3042, 2009.
- [36] K. R. VAN DIJK, T. HEDDEN, A. VENKATARAMAN, K. C. EVANS, S. W. LAZAR et R. L. BUCKNER : Intrinsic functional connectivity as a tool for human connectomics : theory, properties, and optimization. *Journal of neurophysiology*, 103(1):297–321, 2010.
- [37] J. H. WARD JR : Hierarchical grouping to optimize an objective function. *Journal of the American statistical association*, 58(301):236–244, 1963.
- [38] R. G. WISE, K. IDE, M. J. POULIN et I. TRACEY : Resting fluctuations in arterial carbon dioxide induce significant low frequency variations in bold signal. *Neuroimage*, 21(4):1652–1664, 2004.
- [39] D. WISXART : An algorithm for hierarchical classification. *Biometrics*, 22:165–170, 1969.
- [40] C. YU, Y. ZHOU, Y. LIU, T. JIANG, H. DONG, Y. ZHANG et M. WALTER : Functional segregation of the human cingulate cortex is confirmed by functional connectivity based neuroanatomical parcellation. *Neuroimage*, 54(4):2571–2581, 2011.
- [41] D. ZHANG, A. Z. SNYDER, M. D. FOX, M. W. SANSBURY, J. S. SHIMONY et M. E. RAICHLE : Intrinsic functional relations between human cerebral cortex and thalamus. *Journal of neurophysiology*, 100(4):1740–1748, 2008.
- [42] D. ZHANG, A. Z. SNYDER, J. S. SHIMONY, M. D. FOX et M. E. RAICHLE : Noninvasive functional and structural connectivity mapping of the human thalamocortical system. *Cerebral cortex*, 20(5):1187–1194, 2010.

PARTIE III

Parcellisation structurelle de la surface corticale : prétraitements, outils et mise en pratique

Introduction

LA troisième partie décrit l'ensemble des développements et des contributions apporté par ce travail de thèse dans le domaine de la parcellisation structurelle de la surface corticale chez l'homme adulte. L'IRM de diffusion permet de reconstruire l'architecture de la substance blanche et le réseau de connectivité sous-jacent. Combinée à l'IRM anatomique, l'IRMd permet d'accéder à la connectivité anatomique du cortex cérébral. Chaque élément anatomique d'une région est associé à un profil de connexion, représentant le poids de ses connexions à un ensemble de régions cibles. Cette information peut être utilisée par les algorithmes de classification non supervisée, générant une parcellisation d'une région corticale donnée en un ensemble de classes possédant chacune une connectivité homogène (les points ayant des tendances similaires sont regroupés dans la même parcelle et les points avec des motifs distincts dans des parcelles différentes).

Tout d'abord, le premier chapitre décrit les prétraitements communs aux différentes chaînes de traitement proposées pour la parcellisation structurelle et surfacique du connectome. Les prétraitements permettent de corriger certains artefacts et de recalibrer les différentes images utilisées à partir de différentes modalités. Ensuite, dans le deuxième chapitre, différentes métriques sont présentées pour évaluer le nombre optimal de clusters et pour comparer deux résultats de segmentation. Finalement, dans le troisième chapitre, deux chaînes de traitement sont proposées pour répondre à la problématique de parcellisation du cortex entier. Ces techniques sont élaborées autour de la compression des profils de connectivité corticaux de façon à maximiser les similarités entre les sujets, et s'appuient sur les concepts présentés précédemment.

L'objectif de cette partie est de présenter toutes les briques des deux chaînes de traitements, des prétraitements à l'analyse des résultats.

Les prétraitements des images et les données utilisées

Sommaire

5.1	Prétraitements des images de diffusion	76
5.1.1	Les artefacts en imagerie de diffusion	76
5.1.2	La modélisation locale du phénomène de diffusion	77
5.1.3	Les algorithmes de tractographie	77
5.2	Prétraitements des images anatomiques	78
5.2.1	La segmentation de la surface corticale	78
5.2.2	Le système de coordonnées surfacique	78
5.2.3	La segmentation en gyri	79
5.3	Une cohorte de sujets sains	80

AFIN de pouvoir quantifier les différences inter-sujets dans le cadre d'une parcellisation du connectome structurel et surfacique, différents prétraitements sont requis. En effet, en IRMd certains artefacts liés à l'acquisition doivent être corrigés : la détection et la correction des coupes aberrantes, les distorsions géométriques induites par les courants de Foucault, les non-linéarités du système de gradients et les effets de susceptibilité magnétique. Ensuite, afin de prendre en compte la variabilité corticale inter-individuelle, la surface corticale est recalée pour aligner les principaux plis corticaux entre tous les sujets. Finalement, une parcellisation automatique du cortex en gyri avec une correspondance point-à-point à travers les sujets est requise pour comparer plus facilement les connectivités structurelles sous-jacentes.

Toutes chaînes de traitement commencent par l'acquisition des données brutes, suivie par une chaîne de traitement complexe. Chaque étape de ces chaînes peut entraîner un biais plus ou moins significatif pouvant altérer la précision des résultats, d'où l'importance des prétraitements. Les images T1 sont prétraitées avec le logiciel FreeSurfer-5¹ [5, 13] pour l'extraction des surfaces corticales et des segmentations du cortex en gyri. Les images de diffusion

1. <http://freesurfer.net/>

sont quant à elle, pré-traitées en utilisant l'outil Connectomist-2.0 [10] et la suite logicielle BrainVISA².

5.1 Prétraitements des images de diffusion

5.1.1 Les artefacts en imagerie de diffusion

La correction des coupes aberrantes

Lors de l'acquisition, les mouvements rapides du sujet ont pour conséquence de créer des coupes aberrantes. Ces coupes doivent être détectées et corrigées. Pour ce faire, l'information mutuelle est calculée entre chaque coupe des volumes pondérés en diffusion et la coupe sans pondération en diffusion associée [9]. Une analyse de la distribution de ces mesures permet de détecter les coupes aberrantes qui sont alors remplacées par une coupe reconstruite à partir du modèle de diffusion choisi. Ce dernier est estimé sans les coupes aberrantes.

Les courants de Foucault

Les courants de Foucault sont des courants électriques induits par des changements rapides du champ magnétique. Lors de l'acquisition des images de diffusion, ces courants sont responsables de distorsions géométriques dans les images (chaque coupe pouvant être décalée, compressée ou étirée). Ces artefacts peuvent être minimisés à l'acquisition ou être en partie corrigés après l'acquisition.

Même si ces distorsions ont été minimisées dès l'acquisition, une correction commune est appliquée à la fois pour corriger les courants de Foucault résiduels et le mouvement temporel entre chaque volume de la série de diffusion. Chaque direction de diffusion est également réorientée en appliquant une rotation extraite à partir de chacune des transformations calculées précédemment.

Les non-linéarités du système de gradients

Ces distorsions sont corrigées en utilisant une décomposition en harmoniques sphériques du profil du gradient qui permet ensuite l'utilisation de techniques de rééchantillonnage. Ces corrections sont généralement implantées dans la plupart des systèmes IRM.

L'effet de susceptibilité magnétique

Chaque élément constituant la région étudiée est caractérisé par une susceptibilité magnétique spécifique. Le champ magnétique est localement modifié provoquant un effet non local dans les images. Les plus grandes distorsions sont localisées au niveau des interfaces os/tissus ou air/tissus. Plus la différence de susceptibilité magnétique entre les tissus est élevée, plus la distorsion est importante. Ces déformations induites par les inhomogénéités de champ magnétique

2. <http://brainvisa.info/>

Parcellisation structurelle de la surface corticale : prétraitements, outils et mise en pratique

Les prétraitements des images et les données utilisées

au niveau des zones d'interface provoquent des déphasages. Ainsi, une carte de phase doit être acquise pour corriger l'effet de susceptibilité magnétique.

Dans le cadre de cette thèse, une correction des distorsions géométriques induites par des effets de susceptibilités est appliquée en utilisant l'acquisition d'une carte de champ statistique $B0$ [18] donnant à un facteur près le champ des déplacements à utiliser dans la direction de phase.

5.1.2 La modélisation locale du phénomène de diffusion

Le modèle utilisé dans le cadre de cette thèse est le modèle Q-Ball analytique [7]. Ce modèle utilise une décomposition en harmoniques sphériques modifiées du signal. La reconstitution de l'ODF de diffusion est exprimée dans cette base d'harmoniques sphériques. Cette modélisation permet d'accéder à l'ODF de fibres par déconvolution de l'ODF de diffusion en utilisant la représentation en harmoniques sphériques d'un noyau gaussien représentant la réponse moyenne (ou impulsionnelle) d'un faisceau de fibres homogène au phénomène de diffusion. L'ODF de fibres est de meilleure résolution angulaire que l'ODF de diffusion. En outre, ce modèle permet de bien recouvrir les croisements de fibres (les maxima sont alignés sur les directions des populations sous-jacentes de fibres) tout en nécessitant des temps d'acquisition et de calcul raisonnables.

5.1.3 Les algorithmes de tractographie

Tout algorithme de tractographie va permettre de reconstruire une approximation de la trajectoire de chaque faisceau de fibres (ou tractogramme) à partir des ODF de diffusion ou de fibres. Le résultat d'un algorithme de tractographie peut se présenter sous deux formes : des trajectoires tridimensionnelles représentant les connexions ou des cartes de probabilité de connexion entre un voxel du cerveau et le reste du cerveau. Dans le cadre de ce travail de thèse, nous avons utilisé la première forme de représentation : la tractographie par ligne de courant (ou streamlining) [21] où les trajectoires obtenues sont des approximations numériques des fibres réelles (axones).

En pratique, nous avons utilisé une tractographie probabiliste par ligne de courant (cf. section 2.4.1). Un ensemble de graines de départ est initialisé aléatoirement au sein de chaque voxel d'un masque robuste de la substance blanche. Ce masque robuste définissant le domaine de propagation des fibres a été calculé en utilisant une segmentation gris/blanc pondérée en T1 (ce qui ne nécessite pas l'utilisation de cartes d'anisotropie fractionnelle seuillées) [16]. Les graines se déplacent à l'intérieur de ce masque et les trajectoires s'arrêtent lorsque les graines sortent de ce masque. Une tractographie probabiliste par ligne de courant a été réalisée sur l'ensemble du masque de la matière blanche du cerveau en utilisant un pas de propagation de $0,4\text{ mm}$ et un échantillonnage dense (27 graines par voxel à la résolution de l'image T1). Pour évaluer la robustesse des méthodes proposées, une tractographie déterministe par ligne de courant a également été réalisée avec 27 graines par voxel. La quantité de données obtenues dépend de la taille de l'échantillonnage (dans notre cas environ 25 millions de trajectoires par sujet de la base de données "ARCHI"). Chaque jeu de données a ensuite été filtré pour éliminer

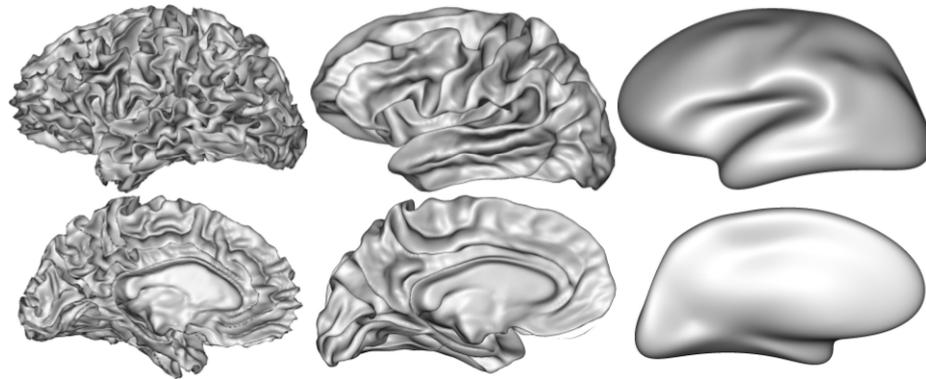


FIGURE 5.1 – Maillages individuels (à droite), moyens (au centre) et gonflés (à gauche) de la matière blanche de l’hémisphère gauche, segmentés avec FreeSurfer.

les fibres de longueur inférieure à 30 mm , représentant environ 20% de l’ensemble des trajectoires. En dessous de ce seuil, les fibres obtenues sont plus diffuses et les faisceaux reconstruits seront donc beaucoup moins dense. Pour éviter une possible source de biais, nous avons choisi de traiter uniquement les fibres principales.

Finalement, les tractogrammes obtenus avec une tractographie probabiliste correspondent davantage à la réalité anatomique du connectome structurel que le tractogramme obtenu en utilisant uniquement une technique déterministe.

5.2 Prétraitements des images anatomiques

5.2.1 La segmentation de la surface corticale

La surface corticale est définie comme l’interface entre la matière grise du cortex et la matière blanche. La segmentation de la surface corticale vise à obtenir un maillage de topologie sphérique correspondant aux limites de cette interface. La méthode de maillage ou tessellation de la surface est proposée par Dale [5]. Afin d’éviter un maillage fortement dentelé, une étape de lissage sur la segmentation de la surface corticale est requis sans pour autant modifier la topologie d’origine.

Pour chaque sujet, les surfaces corticales obtenues pour chaque hémisphère sont fusionnées pour former ce que nous appellerons la surface corticale individuelle. Dans la pratique, nous utilisons une surface composée d’un ensemble d’environ $n = 80\,000$ noeuds ou sommets. En outre, à des fins de visualisation, une surface corticale moyenne inter-sujets gonflée a également été créée [13] (cf. figure 5.1).

5.2.2 Le système de coordonnées surfacique

Le système de coordonnées surfaciques de FreeSurfer repose sur la topologie sphérique de chaque hémisphère en omettant les structures sous-corticales. La surface de chaque hémisphère est

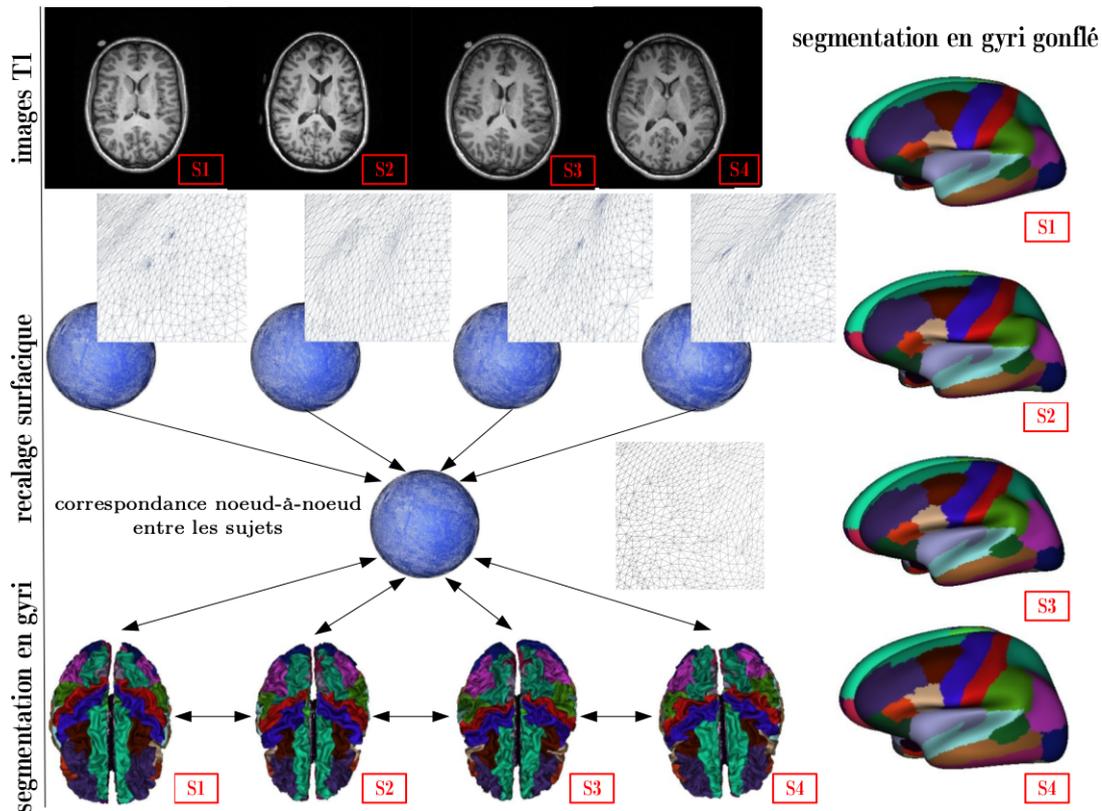


FIGURE 5.2 – La déformation de chaque sphère individuelle vers un modèle sphérique et leur ré-échantillonnage a permis d’obtenir, pour chaque hémisphère, des surfaces corticales individuelles avec une correspondance nœud-à-nœud à travers des sujets ($S_i, i \in [1, 4]$). L’utilisation du logiciel FreeSurfer fournit un moyen direct pour effectuer la parcellisation au niveau du groupe.

gonflée en une sphère. Les deux sphères (hémisphères gauche et droit) sont ensuite déformées pour être alignées sur un atlas caractérisant l’organisation sulco-gyrale de la surface [5, 13].

5.2.3 La segmentation en gyri

Les méthodes de parcellisation en gyri sont nombreuses [15, 8, 25, 2]. Dans le cadre de ce travail de thèse, notre choix s’est porté sur la parcellisation automatique du cortex en gyri (cf. figure 5.3) présente dans FreeSurfer [15, 8]. La méthode repose sur une base d’apprentissage de données de gyri étiquetées à la main. Un système de coordonnées intrinsèque au cortex est utilisé pour introduire des informations *a priori* sur les positions des gyri [14, 13]. De cette façon, des contraintes neuroanatomiques sont ajoutées sur la forme du cortex pour arriver à segmenter les gyri. Finalement un champ de Markov modélise les relations entre les gyri de la base d’apprentissage.

La motivation principale de l’utilisation de la parcellisation en gyri de FreeSurfer repose sur la correspondance inter-sujets présente dans le système de coordonnées sphériques. De cette façon,

Parcellisation structurelle de la surface corticale : prétraitements, outils et mise en pratique

Les prétraitements des images et les données utilisées

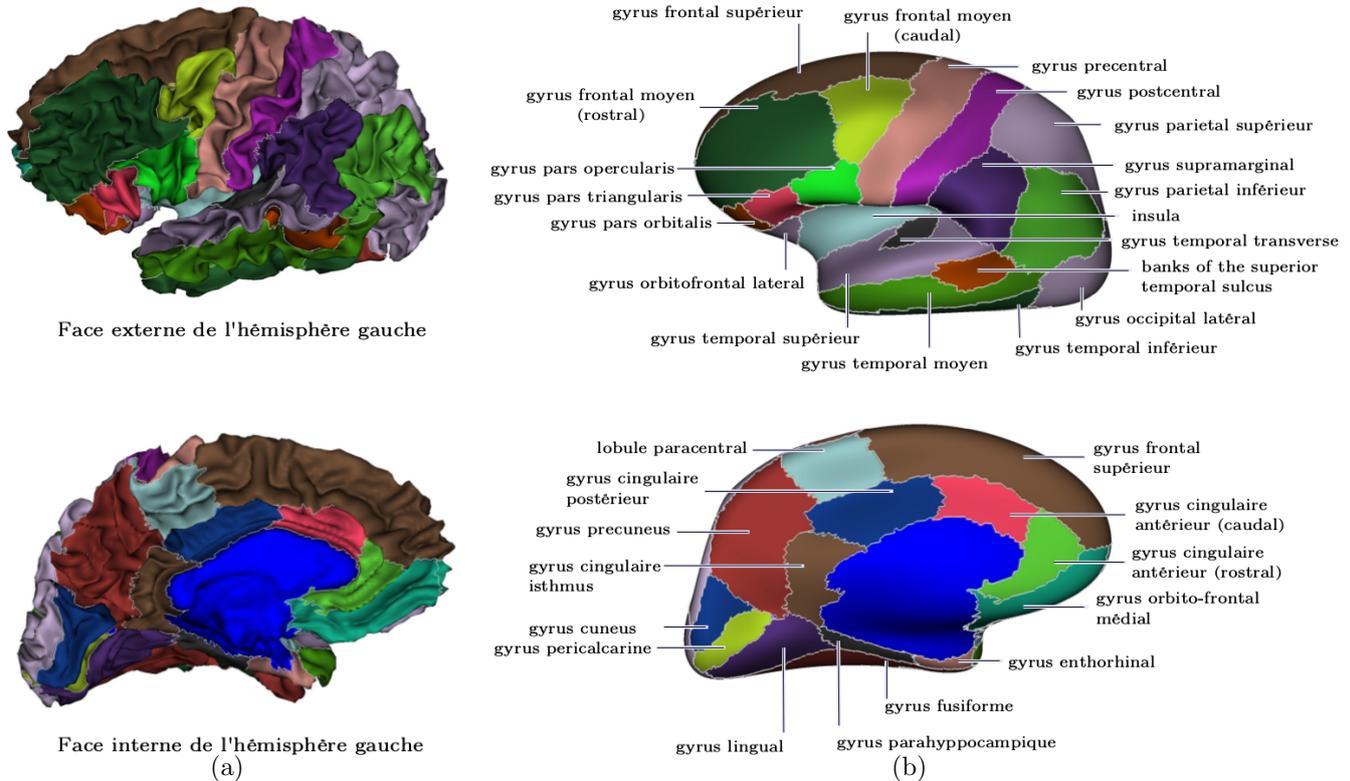


FIGURE 5.3 – (a) Parcellisation en gyri de l’hémisphère gauche d’un cerveau humain et (b) labélisation des gyri sur un maillage gonflé.

une correspondance point-à-point à travers les sujets permet de comparer plus facilement la connectivité structurelle sous-jacente. Cependant, malgré ce référentiel commun, le nombre de points au sein des maillages diffère d’un sujet à un autre. De cette façon, une correspondance inter-individuelles est absente. Pour pallier ce problème, une normalisation du nombre de points et leur indexation sont réalisées afin de faciliter les analyses de groupe (cf. figure 5.2). Une fois les points des surfaces corticales de chaque individu alignés, la moyenne des points à la surface corticale permet d’obtenir un maillage moyen, représentatif d’un groupe de sujets (cf. figure 5.3).

5.3 Une cohorte de sujets sains

Les méthodes développées dans ce travail de thèse ont été appliquées sur des données réelles de cerveau humain, acquises à NeuroSpin, dans le cadre du projet européen CONNECT ou “ARCHI database” dirigé par le Dr. Cyril Poupon [1, 11, 24]. Ce projet consistait en l’acquisition d’une base de données IRM de cerveau humain sain avec la meilleure résolution possible à 3 teslas. La base comporte des données couvrant de nombreuses modalités (6 modalités et des variantes) de haute qualité acquises sur l’IRM 3 teslas Magnetom TimTrio (Siemens Healthcare, Erlangen, Germany) :

↪ IRM anatomique T1 millimétrique et haute résolution (0.75 mm isotrope),

Parcellisation structurelle de la surface corticale : prétraitements, outils et mise en pratique

Les prétraitements des images et les données utilisées

images pondérées en T1	images de diffusion
160 coupes	70 coupes
FOV (Field Of View) 256 <i>mm</i>	FOV (Field Of View) 220 <i>mm</i>
phase FOV 93.8%	phase FOV 100%
épaisseur des coupes 1.1 <i>mm</i>	épaisseur des coupes 1.7 <i>mm</i>
$TE = 2.98\ ms, TR = 2300\ ms$	$TE = 93\ ms, TR = 14\ s$
$TI = 900\ ms$	
FA (Flip Angle) 9°	FA 90°
matrice 256 × 240	matrice 128 × 128
RBW (Read BandWidth) 240 <i>Hz/pixel</i>	RBW 1502 <i>Hz/pixel</i>
	ES (echo spacing) $ES = 0.75ms$
	1 excitation
	PF (Partial Fourier factor) 6/8
	GRAPPA (Parallel Acceleration factor) 2
	temps du scan 16 <i>min</i> 46 <i>s</i>

TABLE 5.1 – Les différents paramètres d’acquisition de la base de données ARCHI.

- ↪ IRM de diffusion à haute résolution angulaire,
- ↪ imagerie de diffusion radiale (RDI),
- ↪ relaxométrie T1/T2/T2*,
- ↪ IRM fonctionnelle et “resting state”,
- ↪ des données génétiques pour chaque sujet ont également été collectées.

Cette base de données est unique, d’une part par le large spectre des modalités d’imagerie collectées pour chaque sujet, et d’autre part par la présence de modalités de pointe en imagerie de diffusion. Les images de diffusion acquises permettent non seulement de reconstruire le trajet des fibres axonales de la substance blanche avec une grande précision, mais également d’accéder à des informations permettant de révéler des caractéristiques microstructurelles de la substance blanche tels que le diamètre axonal moyen et la densité axonale (travail en collaboration avec l’équipe des Pr Daniel Alexander (UCL, Londres) et Geoffrey Parker (Université de Manchester) selon le protocole ActiveAx). En outre, 79 sujets sains majoritairement droitiers (32 femmes, âge moyen de 23.65 ans avec un écart type de 5.16) ont participé à ce projet. Par conséquent, cette base de données est adaptée pour les études en diffusion et motive ce présent travail de thèse.

Le protocole IRM utilisé dans cette étude inclut des images pondérées en T1 avec une résolution spatiale isotropique de 1 *mm*, une carte de phase pour corriger les effets de susceptibilité magnétique, et des images de diffusion à haute résolution angulaire (HARDI pour High Angular Resolution Diffusion Imaging) avec 60 directions optimisées, une b-valeur de 1 500 *s/mm*² et une résolution spatiale isotropique de 1,7 × 1,7 × 1,7 *mm*³. Les autres paramètres d’acquisition sont listés dans le tableau 5.1.

Des mesures adaptées à la comparaison des résultats de segmentation

Sommaire

6.1	Les mesures de validité d'une classification	84
6.1.1	Les indices de validité interne	84
6.1.2	Les indices de validité externe	87
6.2	Déterminer le nombre optimal de classes	88

La classification non supervisée est un ensemble de méthodes utilisé pour l'analyse de données. L'objectif de ces méthodes est de trouver les structures intrinsèques des données en les organisant en groupes homogènes et distincts, appelés classes. Il y a diverses façons de procéder pouvant conduire à des résultats différents. De ce fait, pour construire un regroupement de ces données, trois choix méthodologiques doivent être fait : choisir une mesure de ressemblance entre les données, choisir le type de structure à obtenir (partition, hiérarchie, arbre, ...) et choisir la méthode permettant d'obtenir la structure désirée. L'objectif d'une méthode de classification repose sur la recherche d'une typologie, ou segmentation, c'est-à-dire d'une partition, ou répartition des individus en classes. Ceci est fait en optimisant un critère visant à regrouper les individus dans des classes, chacune la plus homogène possible et, entre elles, les plus distinctes possible. Cet objectif est à distinguer des procédures de discrimination, ou encore de classification pour lesquelles une typologie est *a priori* connue, au moins pour un échantillon d'apprentissage. Nous sommes dans une situation d'apprentissage non-supervisé. Les algorithmes de classification non-supervisée ont de nombreux inconvénients. Ils sont souvent sensibles aux points aberrants ce qui ne facilite pas la recherche d'une structure optimale. Pour pallier ce problème, des techniques approximatives comme la recherche d'optima locaux, l'utilisation d'heuristiques ou de modèles probabilistes sont utilisés. Comme l'apprentissage non supervisé cherche à organiser les données en classes, inconnues au départ, exclusivement à partir d'un ensemble de points non préalablement classés, cela a pour conséquence que l'application de ces différents algorithmes sur les mêmes données donneront des regroupements différents. Il est donc important de réaliser une phase de prétraitements pour éliminer l'impact de ce type de points.

6.1 Les mesures de validité d'une classification

Une problématique des algorithmes de classification non-supervisée est le problème de la validation des classes obtenues. En effet, ces classes doivent représenter des structures propres aux données. Cependant, ils peuvent parfois être le produit d'artefacts. Les algorithmes peuvent être sensibles aux petites variations dans les données pouvant entraîner une très grande variabilité des classes obtenues.

Il existe deux types de mesures de validité de classification.

- ↪ Les indices de validité interne mesurent la qualité du résultat à partir d'un résultat de classification et de l'information intrinsèque dans la base de données.
- ↪ Les indices de validité externe reposent sur la comparaison entre la classification obtenue et une autre classification, soit déjà connue ou soit obtenue par une autre méthode.

6.1.1 Les indices de validité interne

L'objectif de ces différents indices est d'estimer si une segmentation des données correspond à sa structure interne. En l'absence de connaissances *a priori* cette segmentation peut toujours être évaluée par des critères internes comme l'homogénéité intra-groupe (similarité) et la séparation entre groupes (dissimilarité). L'ensemble des critères présentées ont été essayé sur nos parcellisations.

L'indice de Davies-Bouldin

L'indice de Davies et Bouldin [6] évalue la séparation entre groupes et l'homogénéité intra-groupe, pour différentes valeurs de K (ou nombre de classes). Il est défini par :

$$DB(K) = \frac{1}{K} \sum_{k=1}^K \max_{k \neq l} \frac{S_k + S_l}{d_{kl}}$$

où :

K est le nombre de classes ($K \geq 2$)

$k, l = 1, \dots, K$ classes

$C_k, C_l = k^{ieme}, l^{ieme}$ classe

$d_{kl} = \sqrt{\sum_{j=1}^p |c_{kj} - c_{lj}|^v}$ est la distance entre les centroïdes des classes C_k et C_l (avec $v = 2$

pour une distance Euclidienne et p le nombre de variables)

$c_k = (c_{k1}, \dots, c_{kp})$ est le centroïde de la classe C_k

Parcellisation structurelle de la surface corticale : prétraitements, outils et mise en pratique

Des mesures adaptées à la comparaison des résultats de segmentation

$S_k = \sqrt[u]{\frac{1}{n_k} \sum_{i \in C_k} \sum_{j=1}^p |x_{ij} - c_{kj}|^u}$ est la mesure de dispersion de la classe C_k (avec $u = 2$ la déviation standard de la distance des observations de la classe C_k vers le centroïde de cette classe)
 n_k et n_l sont respectivement le nombre d'observations dans les classes C_k et C_l

L'indice de Davies-Bouldin [20] dont la complexité en $O(K \times (n + K))$ est raisonnable, favorise les groupes hypersphériques et il est donc particulièrement bien adapté pour une utilisation avec la méthode des K-moyennes. Par conséquent, la partition de meilleure qualité sera celle qui minimisera l'indice de Davies-Bouldin. En outre, cet indice peut être utilisé pour trouver le nombre optimal de classes (cf. section 6.2).

L'indice de Calinski-Harabasz

L'indice de Calinski et Harabasz [4] est largement utilisé dans les méthodes de classification classiques. Il est défini par :

$$CH(K) = \frac{\text{trace}(B_K)/(K-1)}{\text{trace}(W_K)/(n-K)}$$

où :

$W_K = \sum_{k=1}^K \sum_{i \in C_k} (x_i - c_k)(x_i - c_k)^T$ est la matrice de dispersion intra-groupe pour les données regroupées en K classes

$B(K) = \sum_{k=1}^K n_k * (c_k - \bar{x})(c_k - \bar{x})^T$ est la matrice de dispersion inter-groupes pour les données regroupées en K classes

x_i est le vecteur d'observations p -dimension de l'objet i^{ieme} dans la classe K

c_K est le centroïde de la classe K

\bar{x} est le centroïde de la matrice

n_k est le nombre d'objets dans la classe C_k

La partition de meilleure qualité sera celle qui minimisera l'indice de Calinski-Harabasz [20]. En outre, cet indice peut être utilisé pour trouver le nombre optimal de classes (cf. section 6.2).

L'indice de Dunn

L'indice de Dunn [12] définit le ratio entre la distance minimale inter-classes (séparabilité) et la distance maximale intra-classe (compacité). La valeur de cet indice est d'autant plus faible que les groupes sont compacts et bien séparés. Il est défini par :

Parcellisation structurelle de la surface corticale : prétraitements, outils et mise en pratique

Des mesures adaptées à la comparaison des résultats de segmentation

$$Dunn = \frac{\min_{1 \leq i < j < K} d(C_i, C_j)}{\max_{1 \leq k \leq K} \text{diam}(C_k)}$$

où :

K est le nombre de classes

$d(C_i, C_j)$ est la distance de dissimilarité entre deux classes C_i et C_j définie comme :

$$d(C_i, C_j) = \max_{x \in C_i, y \in C_j} d(x, y)$$

$\text{diam}(C)$ est le diamètre de la classe défini comme :

$$\text{diam}(C) = \max_{x, y \in C} d(x, y)$$

Notons que la complexité de l'indice de Dunn devient prohibitive dès que l'on manipule de grands ensembles d'objets, il est par conséquent rarement utilisé.

La largeur de la silhouette

La valeur de la silhouette [19] pour une observation x_i se définit :

$$S(i) = \frac{b_i - a_i}{\max(a_i, b_i)}$$

où a_i est la distance de dissimilarité moyenne de l'objet $i^{\text{ième}}$ vers tous les autres de la classe C_k .

$$a_i = \frac{1}{n_k - 1} \sum_{j \in C_k} d_{ij}$$

b_i est la distance de dissimilarité moyenne de l'objet $i^{\text{ième}}$ vers tous les autres de la classe C_l :

$$b_i = \min_{l \neq k} \frac{1}{n_l} \sum_{j \in C_l} d_{ij}$$

La largeur de la silhouette est la moyenne de toutes les valeurs de la silhouette et définie par :

$$S = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n S(i), S \in [-1, 1]$$

où :

C_k et C_l sont respectivement $k^{\text{ième}}$ et $l^{\text{ième}}$ classes

n_k et n_l sont respectivement le nombre d'objets dans les classes C_r et C_s

La largeur de la silhouette [19] est un nombre qui est toujours compris entre -1 et 1 et doit être maximisée. Une valeur de $S(i)$ négative indique que l'individu n'est pas dans "la bonne classe" et pourrait être déplacé vers la classe la plus proche. En outre, cet indice peut être utilisé pour trouver le nombre optimal de classes dans les données (cf. section 6.2).

6.1.2 Les indices de validité externe

Le coefficient Dice

Le coefficient Dice entre deux classes C et C' est défini comme la taille de leur intersection divisée par la moyenne de leur taille. Il compare le recouvrement entre deux classes :

$$D = \frac{2|C \cap C'|}{|C| + |C'|}$$

L'indice de Rand

Une partition de n observations définit une variable qualitative dont les catégories sont les classes de la partition. Une comparaison de deux partitions P et P' est obtenue en construisant la table de contingence croisant ces deux variables. Les numéros des classes étant arbitraires, un indice quantitatif a été proposé en considérant toutes les paires d'individus, selon qu'ils appartiennent à la même classe dans les deux partitions, qu'ils sont dans la même classe pour l'une mais pas pour l'autre, et enfin qu'ils sont séparés dans les deux partitions.

L'indice de Rand (RI) s'écrit :

$$Rand = \frac{|VP| + |VN|}{|VP| + |VN| + |FP| + |FN|}$$

où :

les vrais positifs (VP) : les deux observations sont dans la même classe dans P et P'

les vrais négatifs (VN) : les deux observations sont dans des classes différentes dans P et P' ,

les faux positifs (FP) : l'algorithme a classé les observations dans la même classe dans P' alors qu'elles ne le sont pas dans P

les faux négatifs (FN) : l'algorithme a classé les observations dans des classes différentes de P' alors qu'elles le sont dans P

Le nombre total d'assignations ($|VP| + |VN| + |FP| + |FN|$) vaut $n(n-1)/2$ où n est le nombre d'observations. Plus généralement, il s'agit d'une relation entre les observations étudiées dans les données : pour chaque paire d'observations, elles ont soit la même classe, soit des classes différentes. Pour un jeu de données de n observations, il y a $n(n-1)/2$ paires d'observations, il y a $n(n-1)/2$ couples de décisions différents. L'indice de Rand s'écrit :

$$Rand(P, P') = \frac{n_1 + n_2}{n(n-1)/2}$$

où :

P est la partition produite par l'algorithme de classification automatique utilisé.

Parcellisation structurelle de la surface corticale : prétraitements, outils et mise en pratique

Des mesures adaptées à la comparaison des résultats de segmentation

P' est la vraie partition (ou la partition estimée ou recherchée).

n_1 et n_2 donnent le nombre total d'accords ou de décisions correctes entre les deux partitions P et P' .

n_1 fournit le nombre d'accords positifs où X_i et X_j appartiennent à la même classe dans P et P' .

n_2 fournit le nombre d'accords négatifs où X_i et X_j sont dans des classes différentes dans P et P' .

Il permet d'estimer l'exactitude de classification en calculant le pourcentage global de paires en accord. L'indice de Rand donne cependant un poids égal aux faux positifs et aux faux négatifs. Une version ajustée de l'indice de Rand (ARI) est donc plus souvent utilisée [?]. On compare la valeur de l'indice de Rand avec sa valeur attendue en cas d'indépendance de la classe engendrée et de la classe retrouvée :

$$ARI = \frac{RI - ERI}{\max(RI) - ERI} \text{ avec } ERI \text{ le score attendu de l'indice de Rand } (RI)$$

6.2 Déterminer le nombre optimal de classes

Lorsque l'on souhaite découvrir de nouveaux objets et les regrouper en classes, un problème est de savoir combien de classes sont nécessaires pour bien représenter ces objets. Pour les classifications hiérarchiques, la décision de couper la hiérarchie est souvent arbitraire. Pour les partitions comme les k -moyennes, le nombre de classes est indiqué à l'initialisation. Cependant, lorsque l'on dispose d'un grand nombre de données, il sera de plus en plus difficile de déterminer le nombre de classes ou de déterminer un critère d'arrêt de la classification. Il existe également des critères statistiques, des heuristiques ou des formules qui permettent de déterminer ce nombre, sans toutefois pouvoir garantir que le résultat soit optimal. Pour déterminer le nombre de classes, on peut aussi poser des contraintes : comme le nombre maximum d'éléments dans une classe ou effectuer plusieurs partitions avec un nombre de classes différent, puis choisir la partition qui minimise le critère d'inertie...

Chaque élément peut être défini par les valeurs de ses attributs, ou d'un point de vue mathématique par un vecteur ou un point. Le nombre de composantes de ce vecteur est le même pour tous les éléments et est appelé la dimension du vecteur, notée n . Étant donnés deux vecteurs n_1 et n_2 , il faut définir la distance entre ces deux éléments $d(n_1, n_2)$.

La statistique de Gap

L'estimation de la statistique de Gap est calculée de cette façon :

$$Gap(p) = \frac{1}{p} \sum_{b=1}^p B \log W_{Kb} - \log W_K$$

où :

B est le nombre de jeux de données référant utilisant une prescription uniforme

Parcellisation structurelle de la surface corticale : prétraitements, outils et mise en pratique

Des mesures adaptées à la comparaison des résultats de segmentation

$W_{Kb} = \sum_{k=1}^K \sum_{i \in C_k} (x_i - \bar{x}_k)(x_i - \bar{x}_k)^T$ est la matrice de dispersion intra-groupe pour les données classées en K classes, $K \in (1, \dots, n - 2)$

Le nombre optimal de classes est choisi en utilisant le plus petit K comme tel :

$$Gap(K) \geq Gap(K + 1) - s_{K+1}, (K = 1, \dots, n - 2) \text{ où } s_K = sd_K \sqrt{1 + 1/B}$$

sd_K est l'erreur standard de $\log W_{Kb}$, $b = 1, \dots, B$:

$$sd_K = \sqrt{\frac{1}{B} \sum_{b=1}^B (\log W_{Kb} - \bar{l})^2}$$

avec $\bar{l} = \frac{1}{B} \sum_{b=1}^B (\log W_{Kb})$

Deux situations peuvent se présenter :

- ↪ Un très grand nombre de classes peut entraîner une grande confusion car certaines classes sont « artificielles », c'est-à-dire qu'elles ne représentent aucune réalité du domaine étudié.
- ↪ Un nombre de classes faible peut cacher des aspects importants présents dans les données.

Dans la suite de ce manuscrit, nous avons essentiellement utilisé trois mesures : le coefficient de Dice et l'indice de Rand Ajusté pour estimer la séparabilité inter-classes et la compacité intra-classe, et la largeur de la silhouette pour déterminer le nombre optimal de classe.

Parcellisation structurelle de la surface corticale : prétraitements, outils et mise en pratique

Des mesures adaptées à la comparaison des résultats de segmentation

Les deux chaînes de traitement proposées pour une parcellisation structurelle du cortex

Sommaire

7.1	Parcellisation de la surface corticale à l'échelle du groupe	92
7.2	Parcellisations individuelles du cortex entier à partir d'un groupe de sujets	94

DANS cette partie, nous décrivons deux chaînes de traitement permettant d'effectuer la parcellisation du connectome structurel du cortex entier. Les données de connectivité anatomique pour chaque sujet sont modélisées par des profils de connectivité en chaque point de la surface corticale. Les points clés dans ces chaînes de traitement sont la manière de résumer l'information des connexions principales du profil moyen de connectivité par l'identification automatique de régions d'intérêt [17] et la méthode de classification associée. Le profil de connectivité d'un point de la surface corticale est défini comme un vecteur représentant sa force de connexion vers l'ensemble des points de cette même surface. Deux chaînes de traitement sont envisagées dans ce chapitre : la parcellisation de la surface corticale à l'échelle du groupe et la parcellisation individuelle à partir d'un groupe de sujets.

Ces deux chaînes de traitement (présentées dans les sections suivantes 7.1 et 7.2) sont génériques et peuvent être utilisées pour des cohortes de sujets sains ou de patients. Dans le cadre de cette thèse, les régions de départ utilisées sont les gyri, définies par la segmentation en gyri de Free-Surfer [15, 8]. Cependant, ces régions peuvent être délimitées autrement et être construites sans critères anatomiques ou fonctionnels. En effet, le principal objectif de ces deux chaînes de traitement est de sur-segmenter une région de départ en fonction des données de connectivité sous-jacente.

Afin d'obtenir une parcellisation de toute la surface corticale, les différents résultats de segmentation pour tous les gyri seront concaténés sur la surface corticale moyenne pour la première chaîne de traitement, ou sur les surfaces corticales individuelles pour la deuxième chaîne de

Parcellisation structurelle de la surface corticale : prétraitements, outils et mise en pratique

Les deux chaînes de traitement proposées pour une parcellisation structurelle du cortex

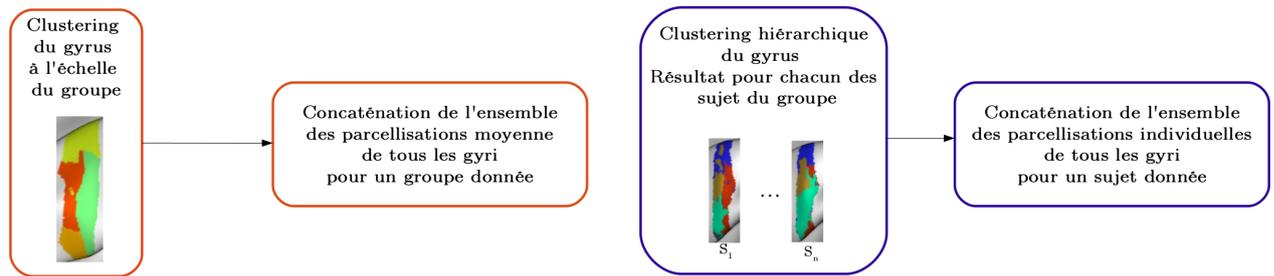


FIGURE 7.1 – Étapes à suivre pour effectuer une parcellisation du cortex entier pour les deux chaînes de traitements proposées. Les encadrés de couleur bleu représentent les étapes à réaliser sujet par sujet, tandis que ceux de couleur orange mettent en évidence les étapes à exécuter à l'échelle du groupe.

traitement. Une parcellisation unique est alors obtenue pour la parcellisation à l'échelle du groupe (cf. figure 7.2) et un nombre de parcellisations individuelles équivalent au nombre de sujets présents dans le groupe d'étude pour l'approche individuelle.

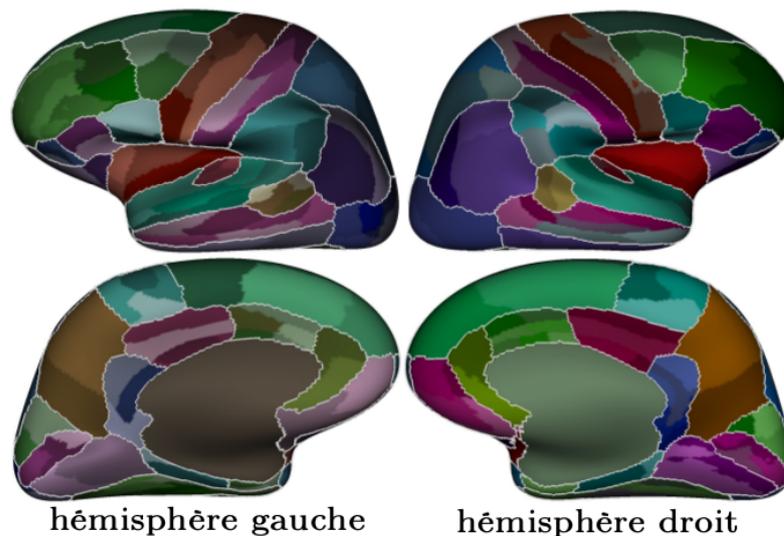


FIGURE 7.2 – Parcellisation moyenne de la surface corticale complète à l'échelle du groupe. La frontière des gyri est montrée par les lignes blanches.

7.1 Parcellisation de la surface corticale à l'échelle du groupe

La parcellisation de la surface corticale à l'échelle du groupe suit le schéma général présenté en figure 7.3. En entrée, une séquence de diffusion de chacun des sujets est dans un premier temps prétraitée afin de corriger les artefacts causés par l'acquisition (avec les méthodes présentées dans la section 5.1.1). Ensuite, un algorithme de tractographie permet de créer une modélisation des fibres de la substance blanche (*i.e.*, les tracts). En fonction de la région de départ étudiée,

Parcellisation structurelle de la surface corticale : prétraitements, outils et mise en pratique

Les deux chaînes de traitement proposées pour une parcellisation structurelle du cortex

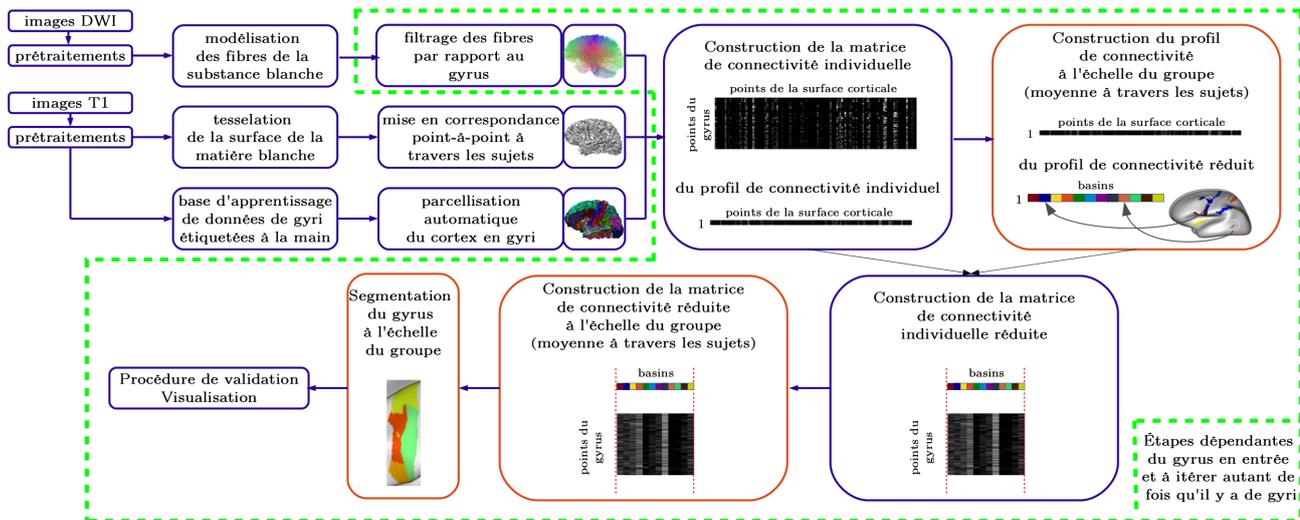


FIGURE 7.3 – Étapes à suivre pour effectuer la parcellisation de la surface corticale à l'échelle du groupe pour une région de départ donnée. Les encadrés de couleur bleue représentent les étapes à réaliser sujet par sujet, tandis que ceux de couleur orange mettent en évidence les étapes à exécuter à l'échelle du groupe (sur l'ensemble des sujets). Les pointillés verts isolent les étapes à itérer lors de la parcellisation du cortex entier.

les tracts peuvent être filtrés selon trois critères : seuls les tracts connectés à la région de départ sont conservés (critère obligatoire), les fibres de longueur inférieure à un seuil sont supprimées (critère non obligatoire) et les fibres intra-région ne sont pas gardées (critère non obligatoire). La motivation des choix de ces critères sera présentée dans le chapitre 8.4. En parallèle, une série de prétraitements est réalisée sur l'image anatomique T1 du sujet (avec les méthodes présentées dans la section 5.2). Une méthode de maillage ou tessellation de la surface de la matière blanche permet d'obtenir un maillage de topologie sphérique correspondant aux limites de la matière grise (ie. une surface correspondant à l'interface entre la matière grise et la matière blanche). Les surfaces obtenues doivent représenter fidèlement la surface du cortex et être topologiquement corrects. Pour garantir la comparaison des structures anatomiques sur plusieurs sujets, un système de coordonnées surfacique est basé sur la topologie sphérique de chaque hémisphère (comme expliqué dans la section 5.2.2). Les avantages de ce système de coordonnées sphériques sont nombreux : la topologie intrinsèque de la surface corticale est respectée, les distorsions métriques introduites par le recalage sont minimisées et le système de coordonnées est bijectif (*i.e.*, chaque point de la surface à une coordonnée unique et chaque coordonnée renvoie à un seul point de la surface). Malgré cette étape de référentiel commun, la correspondance entre les indices des points et leur localisation physique sur la surface corticale diffère d'un sujet à un autre. Pour pallier ce problème, une correspondance point-à-point entre les sujets est réalisée afin de permettre une analyse des résultats de groupe (une région anatomique chez un sujet correspond à la même région anatomique chez un autre sujet). Ensuite, une parcellisation du cortex en gyri est générée à partir d'une base d'apprentissage de données de gyri étiquetées manuellement, en utilisant un système de coordonnées intrinsèque au cortex pour introduire des paramètres *a priori* sur les coordonnées des gyri (cf section 5.2.3). À cette étape, trois données définissent chacun des sujets (les "tracts", la surface corticale et la segmentation en

Parcellisation structurelle de la surface corticale : prétraitements, outils et mise en pratique

Les deux chaînes de traitement proposées pour une parcellisation structurelle du cortex gyri). Ensuite, la matrice de connectivité corticale individuelle (“creuse”) est calculée à partir de la surface corticale et des tracts associés à la région de départ (cf. section 4.1.1). Un profil de connectivité individuel de la région de départ est calculé en additionnant tous les profils de connectivité disponibles en chaque point (cf. section 4.1.1). Un profil de connectivité à l’échelle du groupe de sujets est ensuite calculé pour identifier les régions fortement connectées de manière reproductible à travers les sujets (cf section 4.1.2). À partir de ce profil de connectivité de groupe, seules les aires fortement connectées et homogènes sont agglomérées en utilisant un algorithme de partage des eaux. Ces informations groupées sont ensuite projetées sur les matrices de connectivité individuelles afin de réduire la dimension du problème (cf 4.2). Ces matrices ainsi réduites sont moyennées entre les sujets. Les caractéristiques de connectivité résultantes sont injectées dans un algorithme classique (k-médoid) afin d’obtenir une parcellisation des points de la région de départ. La parcellisation résultante résume l’information de tous les sujets, et peut être projetée sur la surface corticale moyenne du groupe. Finalement, pour apprécier la qualité des résultats de segmentation obtenus, une procédure de validation tout au long de la chaîne de traitement a été mise en place (choix du nombre optimal de clusters, comparaison de plusieurs résultats de segmentation et/ou avec des données aléatoires, ...). La procédure de validation est présentée dans le chapitre 8.

7.2 Parcellisations individuelles du cortex entier à partir d’un groupe de sujets

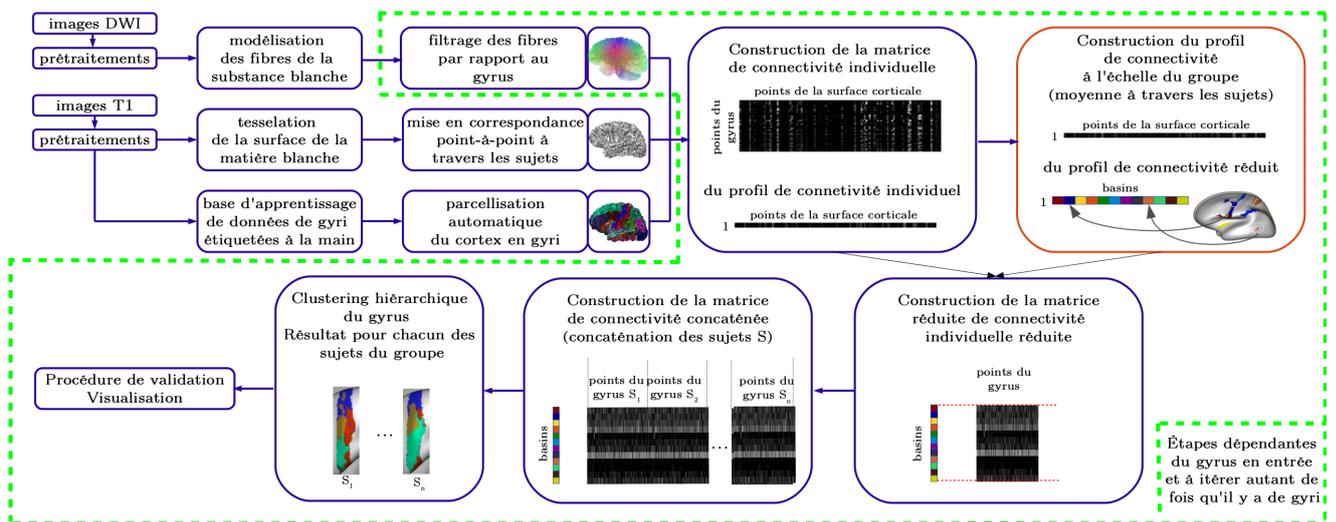


FIGURE 7.4 – Étapes à suivre pour effectuer une parcellisation individuelle de la surface corticale à partir d’un groupe de sujets pour une région de départ donnée. Les encadrés de couleur bleue représentent les étapes à réaliser sujet par sujet, tandis que celui de couleur orange met en évidence l’étape à exécuter à l’échelle du groupe (sur l’ensemble des sujets). Les pointillés verts isolent les étapes à itérer lors de la parcellisation du cortex entier.

La parcellisation individuelle de la surface corticale à partir d’un groupe de sujet suit le schéma

Parcellisation structurelle de la surface corticale : prétraitements, outils et mise en pratique

Les deux chaînes de traitement proposées pour une parcellisation structurelle du cortex général présenté en figure 7.4. La procédure est identique à celle de la chaîne de traitement proposée dans la section précédente (section 7.1) jusqu'à l'étape de la construction de la matrice de connectivité réduite individuelle. Ensuite, la principale contribution ici est de concaténer plutôt que de moyennner les matrices de connectivité réduites individuelles à travers les sujets (cf. section 4.2.2). Les caractéristiques de connectivité résultantes sont injectées dans un algorithme de classification hiérarchique pour agréger des profils de connectivité réduits similaires (cf 4.2.2). De cette façon, une classe est inter-sujets (*i.e.*, chaque point de chaque sujet est classifié). Ceci permet la création d'une parcellisation individuelle de la région de départ pour un sujet. Les classes sont appariées entre les sujets et sont donc comparables. Finalement, pour apprécier la qualité des résultats de segmentation obtenus, une procédure de validation a également été mise en place pour cette chaîne de traitements (choix du nombre optimal de classes, comparaison de plusieurs résultats de segmentation et/ou avec des données aléatoires, etc). La procédure de validation est présentée dans le chapitre 8.

Toutes les images de ce manuscrit ont été produites à partir d'un software local : Anatomist¹. Des outils de visualisation ont également été développés afin de faciliter l'interprétation des résultats (cf. les vidéos résumant ces outils <http://brainvisa.info/doc/constellation/video/>). Ces deux chaînes de traitement ont été développées dans une nouvelle toolbox de l'environnement BrainVisa : Constellation (pour Connectivity-based Structural Parcellation).

1. <http://brainvisa.info/index.html>

Parcellisation structurelle de la surface corticale : prétraitements, outils et mise en pratique

Les deux chaînes de traitement proposées pour une parcellisation structurelle du cortex

Conclusion partielle

À l'ère des grands ensembles de données, l'automatisation, la stabilisation et la validation des traitements proposés est un enjeu majeur. Dans ce contexte, nous avons proposé deux chaînes de traitement permettant une parcellisation de groupe ou individuelle guidée par l'information de connectivité structurelle. Pour remonter à cette information, des techniques récentes d'imagerie cérébrale sont utilisées. Les images obtenues sont entachées d'artefacts d'acquisition que nous avons adressé dans nos chaînes de traitement. De plus, des mesures de validation ont été définies pour évaluer la qualité des résultats de segmentation obtenus. La partie suivante met en œuvre ces deux chaînes de traitement dans un contexte expérimental.

Bibliographie

- [1] Y. ASSAF, D. C. ALEXANDER, D. K. JONES, A. BIZZI, T. E. BEHRENS, C. A. CLARK, Y. COHEN, T. B. DYRBY, P. S. HUPPI, T. R. KNOESCHE *et al.* : The connect project : Combining macro-and micro-structure. *NeuroImage*, 80:273–282, 2013.
- [2] G. AUZIAS, J. LEFEVRE, A. LE TROTIER, C. FISCHER, M. PERROT, J. RÉGIS et O. COULON : Model-driven harmonic parameterization of the cortical surface : Hip-hop. *Medical Imaging, IEEE Transactions on*, 32(5):873–887, 2013.
- [3] G. BISSON : La similarité : une notion symbolique/numérique. *Apprentissage symbolique-numérique (tome 2), cepadues edition*, p. 169–201, 2000.
- [4] T. CALIŃSKI et J. HARABASZ : A dendrite method for cluster analysis. *Communications in Statistics-theory and Methods*, 3(1):1–27, 1974.
- [5] A. DALE, B. FISCHL et M. SERENO : Cortical surface-based analysis : I. Segmentation and surface reconstruction. *Neuroimage*, 9(2):179–194, 1999.
- [6] D. L. DAVIES et D. W. BOULDIN : A cluster separation measure. *Pattern Analysis and Machine Intelligence, IEEE Transactions on*, (2):224–227, 1979.
- [7] M. DESCOTEAUX, E. ANGELINO, S. FITZGIBBONS et R. DERICHE : Regularized, fast, and robust analytical Q-ball imaging. *Magnetic Resonance in Medicine*, 58(3):497–510, 2007.
- [8] R. S. DESIKAN, F. SÉGONNE, B. FISCHL, B. T. QUINN, B. C. DICKERSON, D. BLACKER, R. L. BUCKNER, A. M. DALE, R. P. MAGUIRE, B. T. HYMAN *et al.* : An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on MRI scans into gyral based regions of interest. *Neuroimage*, 31(3):968–980, 2006.
- [9] J. DUBOIS, S. KULIKOVA, L. HERTZ-PANNIER, J.-F. MANGIN, G. DEHAENE-LAMBERTZ et C. POUPON : Correction strategy for diffusion-weighted images corrupted with motion : application to the dti evaluation of infants’ white matter. *Magnetic resonance imaging*, 32(8):981–992, 2014.
- [10] D. DUCLAP *et al.* : Connectomist-2.0 : a novel diffusion analysis toolbox for brainvisa. *In ESMRMB*, 2012.
- [11] D. DUCLAP, B. SCHMITT, A. LEBOIS, P. GUEVARA, H. ZHANG, C. L. D. SANTOS, D. L. BIHAN, J.-F. MANGIN et C. POUPON : Towards a super-resolution CONNECT/ARCHI atlas of the white matter connectivity. *In Proceedings of the 21th Annual Meeting of International Society of Magnetic Resonance in Medicine (ISMRM), Salt Lake City, USA*, vol. 59, p. 3153, 2013.

-
- [12] J. C. DUNN : Well-separated clusters and optimal fuzzy partitions. *Journal of cybernetics*, 4(1):95–104, 1974.
- [13] B. FISCHL, M. I. SERENO, R. B. H. TOOTELL et A. M. DALE : High-resolution intersubject averaging and a coordinate system for the cortical surface. *Human Brain Mapping*, 8(4): 272–284, 1999.
- [14] B. FISCHL, M. I. SERENOT et A. M. DALE : Cortical surface-based analysis. II. Inflation, flattening, and a surface-based coordinate system. *NeuroImage*, 9:195–207, 1999.
- [15] B. FISCHL, A. van der KOUWE, C. DESTRIEUX, E. HALGREN, F. SÉGONNE, D. H. SALAT, E. BUSA, L. J. SEIDMAN, J. GOLDSTEIN, D. KENNEDY *et al.* : Automatically parcellating the human cerebral cortex. *Cerebral cortex*, 14(1):11–22, 2004.
- [16] P. GUEVARA, D. DUCLAP, L. MARRAKCHI-KACEM, D. RIVIÈRE, Y. COINTEPAS, C. POU-
PON et J.-F. MANGIN : Accurate tractography propagation mask using T1-weighted data rather than FA. *In Proceedings of the 19th Annual Meeting of International Society of Magnetic Resonance in Medicine (ISMRM), Montréal, Canada*, p. #818, 2011.
- [17] J. HAFNER, H. S. SAWHNEY, W. EQUITZ, M. FLICKNER et W. NIBLACK : Efficient color histogram indexing for quadratic form distance functions. *Pattern Analysis and Machine Intelligence, IEEE Transactions on*, 17(7):729–736, 1995.
- [18] P. JEZZARD et R. S. BALABAN : Correction for geometric distortion in echo planar images from b0 field variations. *Magnetic resonance in medicine*, 34(1):65–73, 1995.
- [19] L. KAUFMAN et P. J. ROUSSEUW : *Finding groups in data : an introduction to cluster analysis*, vol. 344. John Wiley & Sons, 2009.
- [20] G. W. MILLIGAN et M. C. COOPER : An examination of procedures for determining the number of clusters in a data set. *Psychometrika*, 50(2):159–179, 1985.
- [21] M. PERRIN, C. POUPON, Y. COINTEPAS, B. RIEUL, N. GOLESTANI, C. PALLIER, D. RIVIÈRE, A. CONSTANTINESCO, D. LE BIHAN et J.-F. MANGIN : Fiber tracking in q-ball fields using regularized particle trajectories. *In Information Processing in Medical Imaging*, p. 52–63. Springer, 2005.
- [22] J. PUZICHA, J. M. BUHMANN, Y. RUBNER et C. TOMASI : Empirical evaluation of dissimilarity measures for color and texture. *In Computer Vision, 1999. The Proceedings of the Seventh IEEE International Conference on*, vol. 2, p. 1165–1172. IEEE, 1999.
- [23] P. ROCA, D. RIVIERE, P. GUEVARA, C. POUPON et J.-F. MANGIN : Tractography-based parcellation of the cortex using a spatially-informed dimension reduction of the connectivity matrix. *In Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention—MICCAI 2009*, p. 935–942. Springer, 2009.
- [24] B. SCHMITT, D. DUCLAP, A. LEBOIS, P. GUEVARA, H. ZHANG, Y. ASSAF, F. POUPON, R. DENIS, Y. COINTEPAS, D. LE BIHAN *et al.* : A novel probabilistic connectivity atlas for the human connectome : the connect/archi atlas. 2013.
- [25] B. T. YEO, F. M. KRIENEN, J. SEPULCRE, M. R. SABUNCU, D. LASHKARI, M. HOL-
LINSHEAD, J. L. ROFFMAN, J. W. SMOLLER, L. ZÖLLEI, J. R. POLIMENI *et al.* : The organization of the human cerebral cortex estimated by intrinsic functional connectivity. *Journal of neurophysiology*, 106(3):1125–1165, 2011.

PARTIE IV

Validations et étude d'un cas clinique

Introduction

LA quatrième partie décrit une procédure de validation qui permet d’analyser les paramètres initiaux optimaux des deux chaînes de traitement proposées pour la parcellisation du cortex entier à partir de données de connectivité structurelle. Le premier chapitre présente les validations réalisées pour obtenir une parcellisation de groupe reproductible pour certaines régions corticales. Pour ce faire, la base “ARCHI” a été utilisée pour effectuer cette procédure de validation. Le deuxième chapitre propose de confronter la parcellisation de groupe à celles individuelles pour valider cette dernière. De plus, une étude de cas clinique est réalisée afin de tester nos méthodes sur une autre base de sujets : une base de patients atteints de troubles bipolaires. Les acquisitions de la base “ARCHI” et de la base bipolaire ont été réalisées à NeuroSpin sur la même IRM.

Evaluation de la parcellisation de groupe

Sommaire

8.1	Procédure de validation	105
8.2	Sélection du nombre optimal de classes	107
8.3	Évaluation de la robustesse des résultats	107
8.3.1	La parcellisation de groupe de toute la surface corticale	108
8.3.2	Parcellisation du gyrus post-central	109
8.3.3	Reproductibilité de la parcellisation de groupe sur les gyri post- et pré-central	109
8.4	Évaluation de l’influence des paramètres de la méthode	114

L’OBJECTIF de ce chapitre est d’évaluer la robustesse des résultats issus de la parcellisation de groupe (cf. section 7.1) sur la base de données “ARCHI”. La principale contribution est la mise en œuvre d’une procédure de validation permettant de révéler une segmentation reproductible pour certaines régions corticales. Pour tester la reproductibilité de la méthode et choisir un ensemble de paramètres initiaux optimaux, différentes simulations sur nos données réelles ont été menées. Un ensemble de données de qualité a été utilisé pour effectuer ces validations croisées. La chaîne de traitement proposée a été appliquée sur tous les gyri alors que les études précédentes ne s’intéressaient qu’à un seul gyrus [10]. Elle permet de traiter de grands et divers ensembles de données (de nombreux sujets et de grandes données de connectivité). Les algorithmes associés ont été entièrement automatisés, optimisés, et partiellement parallélisés, ce qui a permis une validation intensive sur l’ensemble de la base “ARCHI”.

8.1 Procédure de validation

Pour illustrer la procédure de validation précédente, deux gyri ont été sélectionnés : le gyrus post-central et le gyrus pré-central situés de part et d’autre du sillon central.

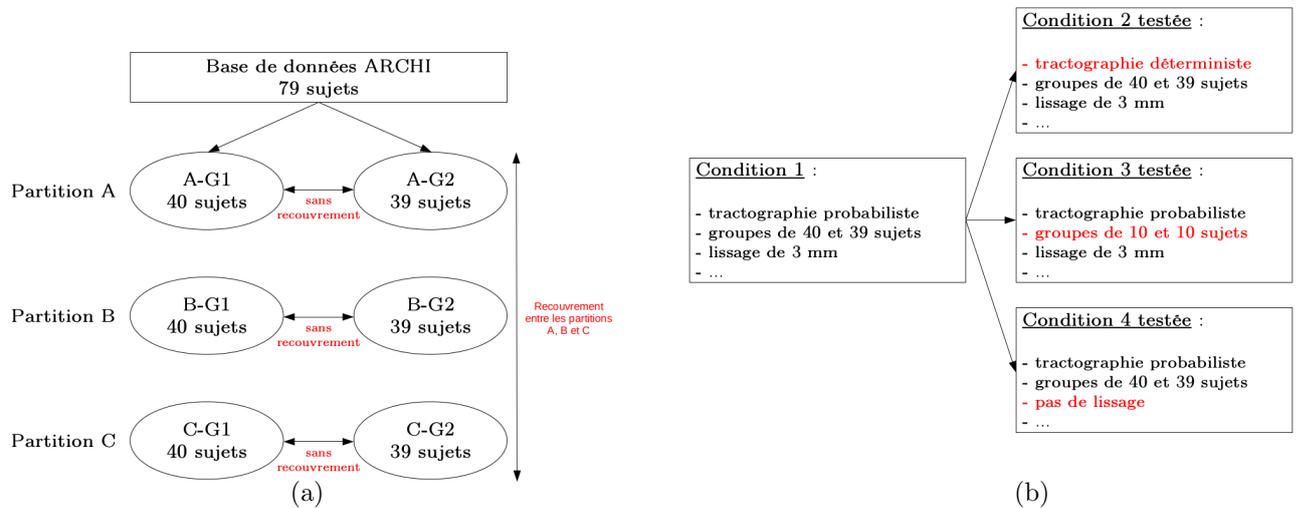


FIGURE 8.1 – (a) Comparaison des résultats de parcellisation entre deux groupes d’une même partition (b) Comparaison des différents paramètres de la méthodes sur le même groupe.

La cohorte de sujets utilisée est composée de 79 sujets sains (cf. section 5.3). Afin d’évaluer la robustesse de la méthode de groupe, ce jeu de données est découpé en deux groupes G_1 et G_2 . Le premier groupe G_1 est construit en tirant aléatoirement sans remise 40 sujets. Le deuxième groupe G_2 est quant à lui constitué des 39 sujets restants. Cette opération est répétée trois fois. De cette façon, trois partitions A , B , et C sont construites. Elles sont chacune constituées de deux groupes G_1 et G_2 . Les résultats de la sur-segmentation d’une région de départ sur les différentes partitions sont ensuite comparés afin d’évaluer le degré de stabilité des classes identifiées. Lors de cette procédure de validation, plusieurs paramètres sont testés afin d’étudier l’influence de ces derniers sur les résultats de la parcellisation de groupe et de choisir un paramétrage optimal de la méthode.

Les différents paramètres testés sont :

- ↪ L’algorithme de tractographie utilisé pour calculer les fibres : déterministe **vs** probabiliste.
- ↪ Les fibres d’entrée doivent avoir une longueur minimale : 20 *mm* **vs** 30 *mm* **vs** 60 *mm*.
- ↪ La matrice de connectivité est lissée (méthode du Laplacien) : écoulement (équivalent du noyau Gaussien) de 0 *mm* **vs** 3 *mm* **vs** 5 *mm*.
- ↪ La taille des groupes G_1 et G_2 : 40 et 39 sujets **vs** 10 et 10 sujets.
- ↪ L’influence des régions de départ sur la parcellisation.

Deux séries de tests sont réalisées visant à comparer les segmentations des deux groupes (G_1 et G_2) (cf figure 8.1(a)) et à tester l’influence des paramètres de la méthode sur la segmentation d’un groupe (G_1 ou G_2) (cf figure 8.1(b)). Afin de comparer les résultats de la segmentation, l’indice de Rand ajusté est mis en œuvre (cf. section 6.1.2).

Cette procédure peut être appliquée sur tous les gyri de la segmentation proposée par FreeSurfer (cf. section 5.2.3) ou sur d'autres régions.

8.2 Sélection du nombre optimal de classes

Afin d'évaluer le nombre optimal de classes, l'algorithme k-médoids a été relancé pour un nombre de classes K variant entre 2 et 12. Pour chacune de ces valeurs de K , la largeur de la silhouette (cf. section 6.1.1) est calculée sur chaque résultat de parcellisation de tous les groupes G_1 et G_2 (cf. figure 8.9). Pour les gyri post- et pré-central des deux hémisphères, le critère précédent moyenné à travers les groupes et les partitions identifie un nombre optimal de cinq classes parmi les 11 niveaux testés (cf. figure 8.9). Les résultats de la segmentation du gyrus post-central pour différentes valeurs de K sont présentés en figure 8.2.

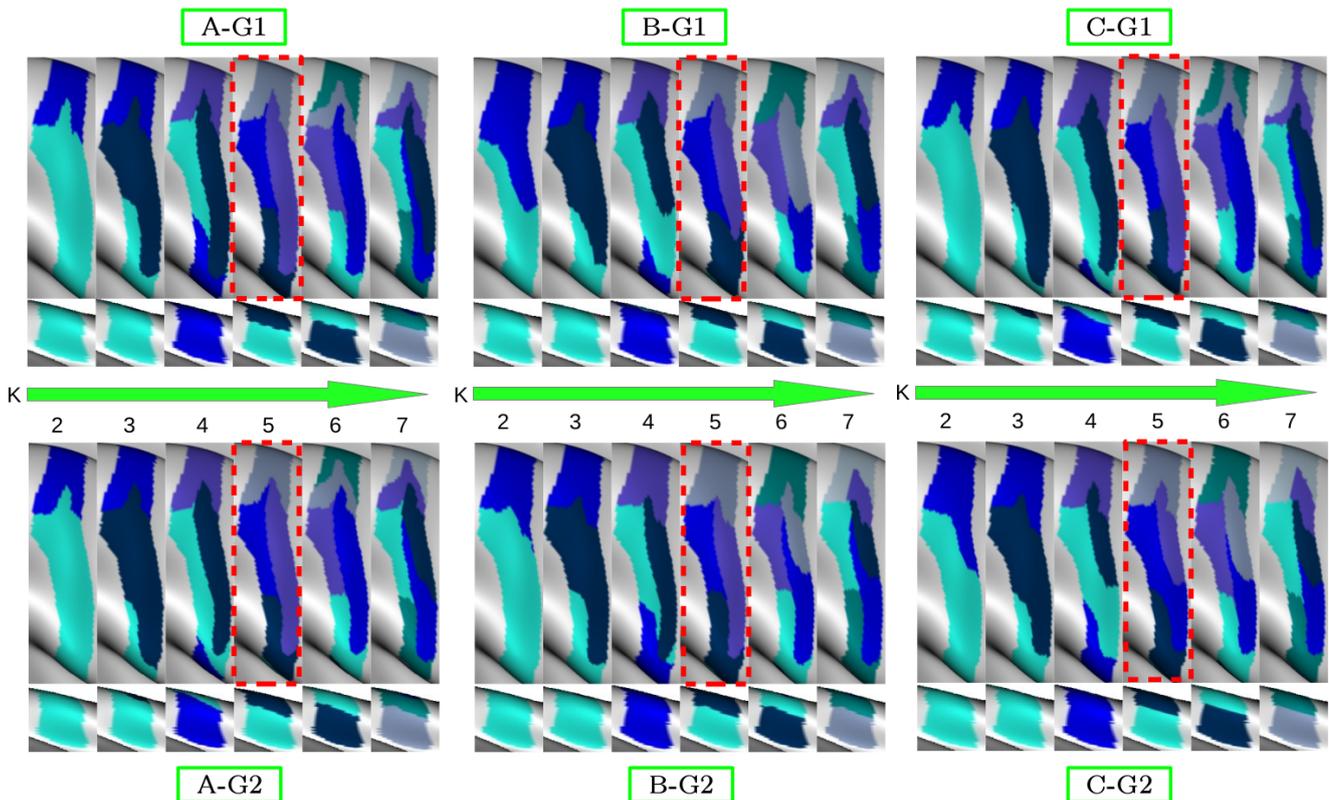


FIGURE 8.2 – Evolution des résultats de parcellisation pour un nombre différent de classes, pour le gyrus post-central droit de tous les groupes G_1 et G_2 .

8.3 Évaluation de la robustesse des résultats

Pour évaluer la robustesse des résultats de la parcellisation à l'échelle du groupe, la procédure de validation présentée en section 8.1 est appliquée à la région centrale (*i.e.*, les gyri post- et

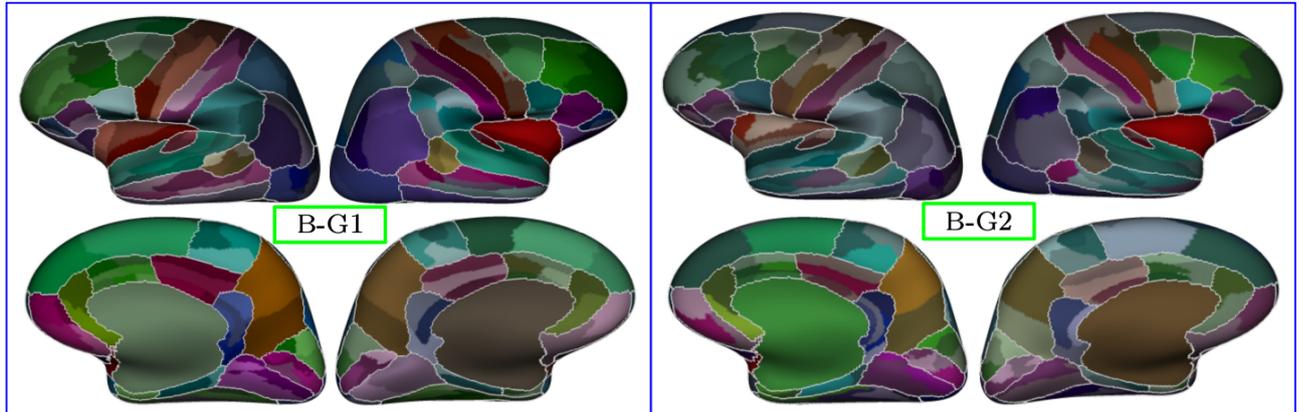


FIGURE 8.3 – Parcellisation de toute la surface corticale pour deux groupes G_1 et G_2 de la partition B .

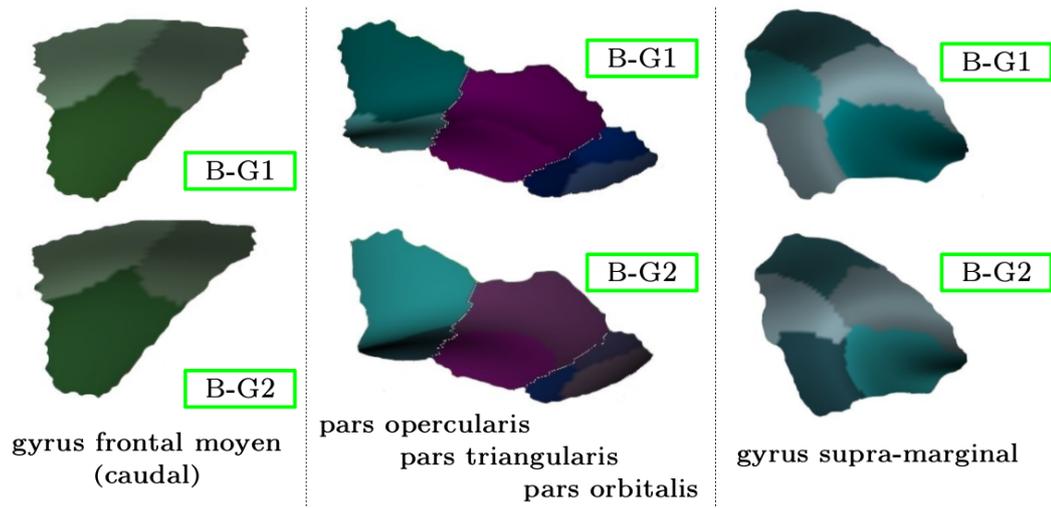


FIGURE 8.4 – Parcellisation sur l'hémisphère droit du gyrus frontal moyen (caudal), de la pars opercularis, de la pars triangularis, de la pars orbitalis et du gyrus supra-marginal pour une partition A divisée en deux groupes G_1 et G_2 sans recouvrement.

pré-central). Notons toutefois que la segmentation a été réalisée sur l'ensemble du cortex (*i.e.*, tous les gyri) (cf. figure 8.3).

8.3.1 La parcellisation de groupe de toute la surface corticale

La méthode de parcellisation à l'échelle du groupe a été appliquée sur tous les gyri issus de la segmentation FreeSurfer pour les groupes G_1 et G_2 de la partition B . Rappelons que notre méthode traite un gyrus à la fois et que les résultats de la segmentation sont ensuite tous concaténés (cf. chapitre 7). On obtient ainsi une parcellisation complète du connectome structurel du cortex pour chacun des groupes G_1 et G_2 (cf. figure 8.3). Le nombre total de classes optimal pour tous les gyri du cortex est estimé à 238 et 235 pour le groupe G_1 et

G_2 respectivement, pour les deux hémisphères. Visuellement, les différentes classes associées à la sur-segmentation des gyri sont spatialement cohérentes : chaque classe est composée d'un nombre limité de composantes connexes (souvent une seule composante connexe). Ce point valide l'hypothèse émise section 3.1.2 sur la non nécessité d'intégrer un critère géométrique dans l'algorithme de classification. La figure 8.4 montre trois régions où les parcellisations des deux groupes sont particulièrement similaires. La valeur de l'indice de Rand mesuré entre ces deux groupes à travers tous les gyri, est de 0.62 pour l'hémisphère gauche et de 0.65 pour l'hémisphère droit. Les résultats de segmentation obtenus sont donc reproductibles entre les individus. Une organisation commune de la connectivité anatomique semble se dessiner où les parcelles obtenues sont des briques élémentaires du réseau fonctionnel humain.

8.3.2 Parcellisation du gyrus post-central

Considérons le gyrus post-central comme région de départ à parcelliser avec notre méthode de parcellisation de groupe (cf. section 7.1). Cette méthode est appliquée sur un groupe G_1 (*i.e.*, un groupe de 40 sujets). De nouveau, chaque classe est constituée d'une seule composante connexe confirmant l'hypothèse émise en section 3.1.2 sur la non-nécessité d'intégrer un critère géométrique dans l'algorithme de classification (cf. figure 8.5(b)). Pour visualiser le résultat de la classification, la matrice de connectivité réduite du groupe G_1 est réordonnée par classes (cf. figure 8.5(c)). De cette façon, on remarque que chaque classe est associée à des profils de connectivité homogènes fortement discriminants (*i.e.*, différents des profils des autres classes). Ces observations sont confirmées par la matrice de distance Euclidienne entre les profils de connectivité réordonnés : les classes sont représentées par des "blocs" bien séparés contenant des distances homogènes (cf. figure 8.5(d)). Les profils de connectivité réduits de chaque classe sont projetés sur les points du cortex associés à chaque point cible (*i.e.*, les bassins issus de l'algorithme de partage des eaux). Les différences de ces profils entre les classes sont ainsi mises en évidence (cf. figure 8.5(a)). L'organisation de la connectivité corticale diffère d'une classe à l'autre et les réseaux de fibres associés, expliquant ces différences, sont présentés (cf. figure 8.5(a)-(e)). Afin de comparer les points cibles obtenus (ou bassins) pour chacun des groupes G_1 et G_2 , le coefficient de Dice global a été calculé à partir des bassins du gyrus post-central. Le coefficient de Dice moyen correspondant est de 88% à travers toutes les partitions.

8.3.3 Reproductibilité de la parcellisation de groupe sur les gyri post- et pré-central

La procédure de validation présentée dans la section 8.1 a été appliquée sur les deux gyri de la région centrale sur les deux hémisphères. La figure 8.6 montre les résultats pour les trois partitions A , B et C sur les deux hémisphères. Visuellement, les parcellisations des groupes G_1 et G_2 de chaque partition sont comparables : les classes ont des formes et des frontières similaires (rappelons que cette observation a également été faite sur d'autres régions (cf. figure 8.4)). De plus, des continuités entre des frontières inter-classes sont observées pour les différents groupes et partitions (cercles rouges sur la figure 8.7).

Le coefficient de Dice et l'indice de Rand ont été utilisés pour évaluer la reproductibilité spa-

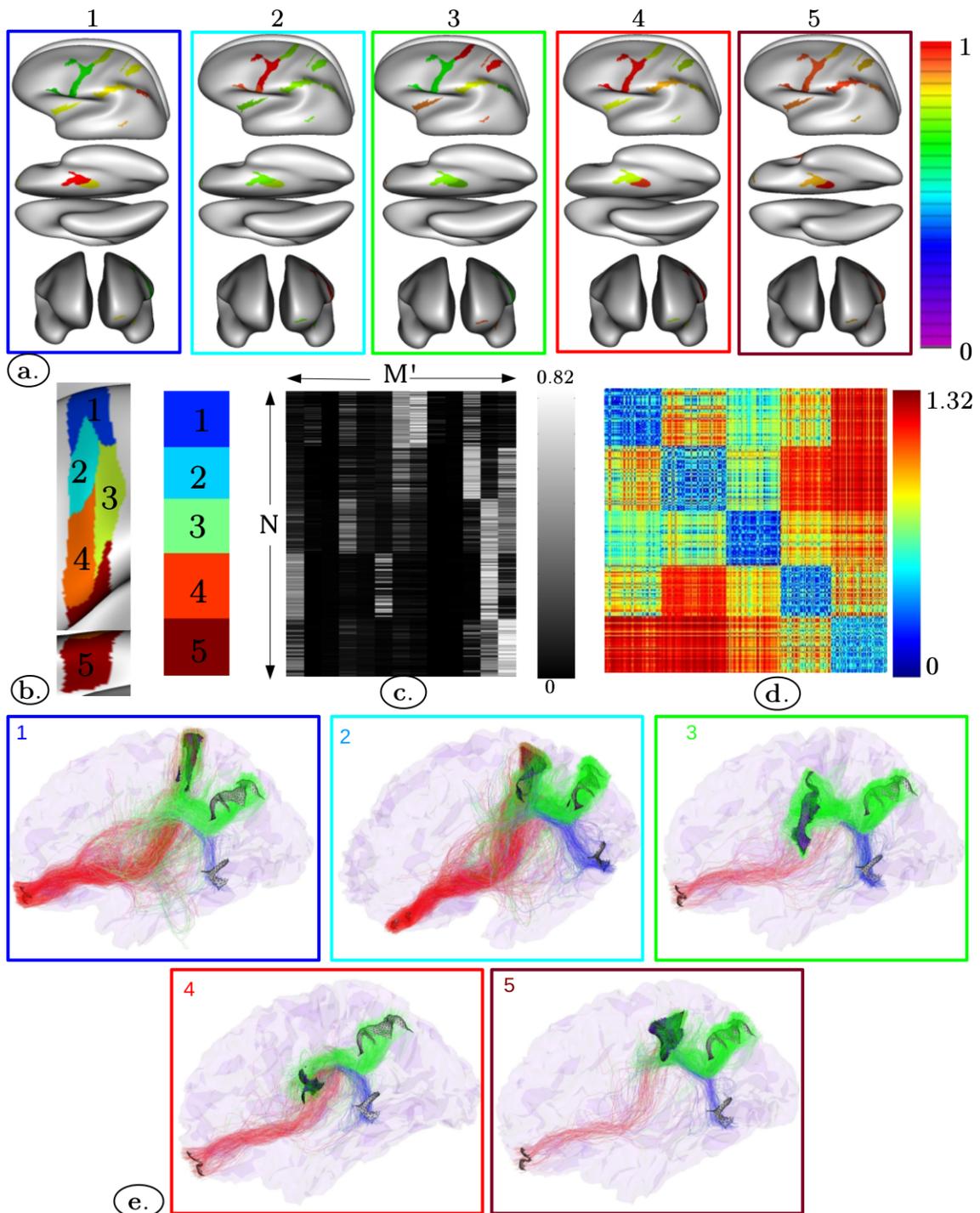


FIGURE 8.5 – Parcellisation du gyrus post-central pour un groupe G_1 . (a) Profils de connectivité de chaque classe de la sur-segmentation. (b) Les classes de la parcellisation du gyrus. (c) La matrice de connectivité réduite et réordonnée par classe. (d) La matrice de distance Euclidienne. (e) Les faisceaux de fibres connectant quelques régions cibles pour chaque classe. Pour des raisons de clarté, seulement quelques régions cibles sont montrées. La palette de couleur représente la distribution de connexions entre chaque région cible.

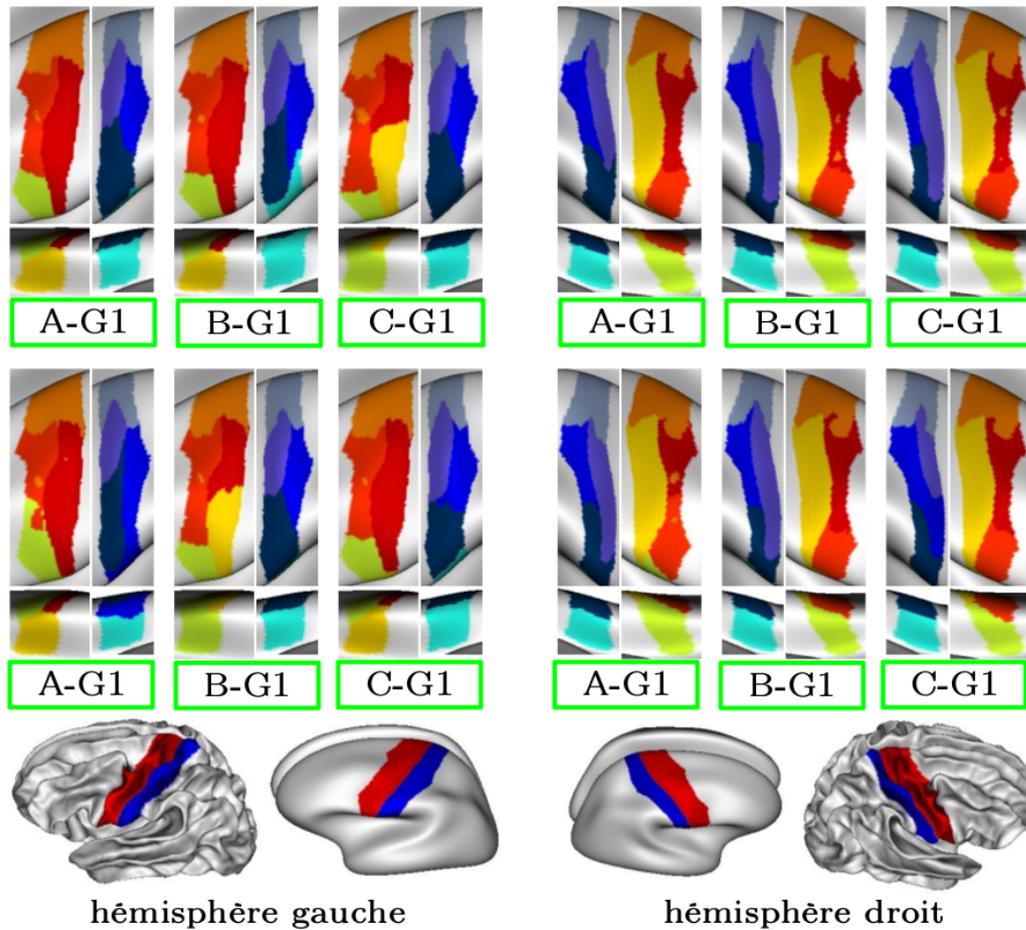


FIGURE 8.6 – Parcellisation des gyri post- (dégradé de bleu) et pré-central (dégradé de rouge) sur les deux hémisphères. Trois partitions divisées en deux groupes sans recouvrement : $A-G_1/A-G_2$, $B-G_1/B-G_2$ et $C-G_1/C-G_2$. La parcellisation est présentée avec un nombre de clusters $K = 5$

tiale des résultats de parcellisation (cf. section 6.1.2). Ces coefficients ont été appliqués sur les paires de classes appariées des deux groupes G_1 et G_2 de chaque partition. Ensuite, ces mesures ont ensuite été moyennées. Ainsi, nous obtenons une valeur moyenne du coefficient de Dice de 88% pour une parcellisation à 5 classes. Puis, le coefficient de Dice diminue quand le résultat de parcelliation passe de 5 à 6 classes (cf. figure 8.8). Pour une parcellisation à 5 classes, la valeur de l'indice de Rand est comprise entre 0.7 et 0.9 pour les deux gyri de chaque hémisphère (cf. figure 8.9). Ces valeurs relativement élevées reflètent une bonne reproductibilité des parcellisations.

Une expérience de validation supplémentaire a été réalisée afin d'explorer la jonction entre deux régions de départ adjacentes : ici, les gyri post- et pré-central ou région centrale. L'algorithme de segmentation globale est appliqué sur la région centrale (cf. section 7.1). Pour une région à segmenter plus grande, le nombre optimal de classes doit de nouveau être estimé. Sept classes sont utilisées pour parcelliser la région centrale. La parcellisation obtenue de la région

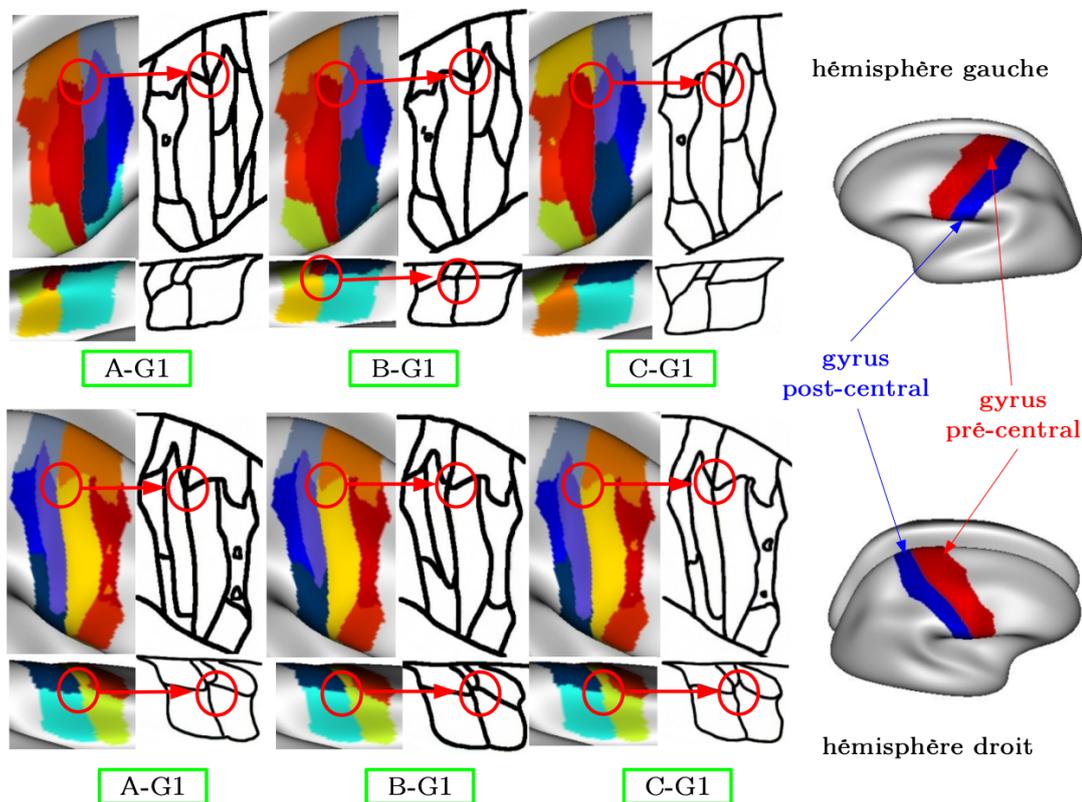


FIGURE 8.7 – Continuité des frontières des classes au niveau des gyri adjacents. Les mêmes résultats que dans la figure. 8.6 avec une juxtaposition des parcellisations des gyri pré- et post-central sur la même figure. Les cercles rouges mettent en évidence les continuités.

centrale est comparée à celle obtenue pour chacun des gyri pris indépendamment. Afin de faciliter la comparaison, les gyri post- et pré-central ont été regroupés sur la figure. Les classes issues de la segmentation des gyri post- et pré-central pris indépendamment sont retrouvées dans les résultats de la segmentation de la région centrale (cf. figure 8.10(a)). Si on superpose les frontières des deux segmentations (*i.e.*, en rouge les gyri post-central et pré-central et en bleu la région centrale), on remarque que globalement elles se correspondent. Certaines classes de la région centrale fusionnent deux classes des gyri associés pris indépendamment (cf. figure 8.10(b)) laissant entrevoir une continuité inter-classes et validant ainsi notre choix initial de segmentation du cortex pour réduire les coûts de calcul. Toutefois, quelques frontières diffèrent au niveau de la zone de chevauchement des deux gyri. Ces différences de résultats peuvent être expliquées par la suppression des fibres intra-classe lors de la construction de la matrice de connectivité (cf. section 4.1.1). Ces fibres relient les zones sensorielles et motrices de la région centrale et ne sont pas filtrées au départ de la chaîne de traitement (*i.e.*, elles ont une longueur significative).

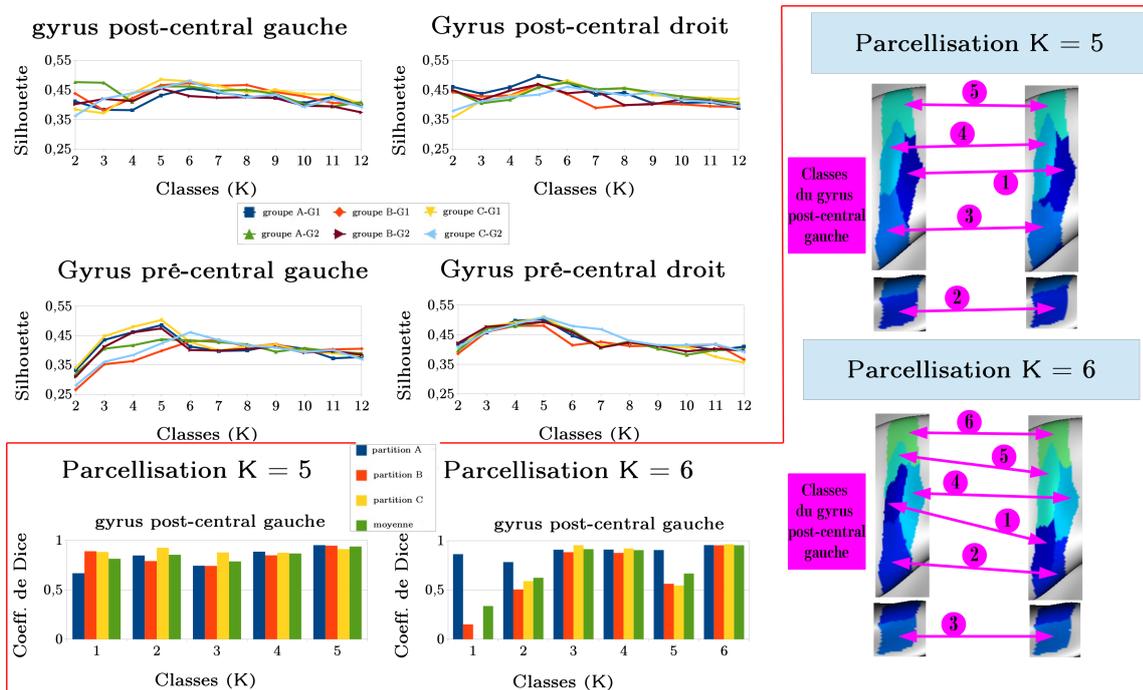


FIGURE 8.8 – Mesures de validité appliquées sur l'ensemble des groupes G_1 et G_2 des trois partitions sur les deux hémisphères. La silhouette a été mesurée pour une parcellisation de 2 à 12 classes. Le coefficient de Dice a été mesuré uniquement sur le gyrus post-central gauche de chaque partition pour une parcellisation de 5 et 6 classes. À droite, les classes sont associées visuellement d'un gyrus à l'autre afin de montrer la reproductibilité des parcellisations.

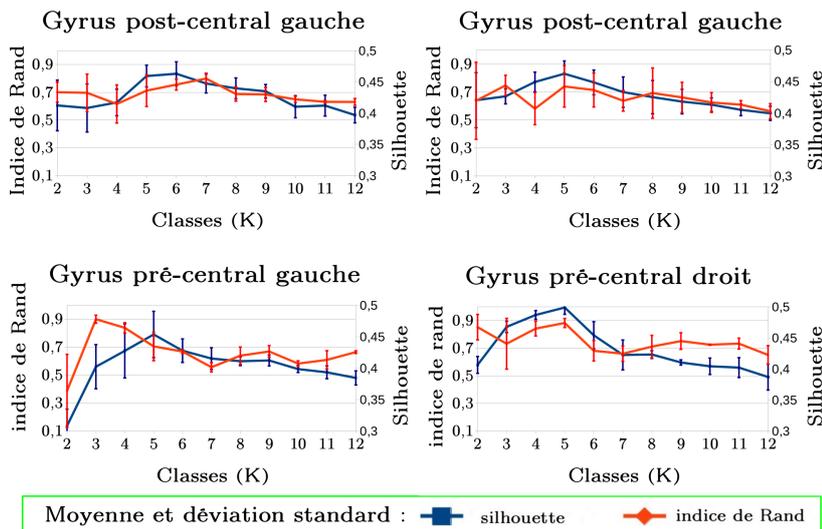


FIGURE 8.9 – Évolution de la largeur de la silhouette et de l'indice de Rand en fonction du nombre de classes. Pour chaque gyrus, la silhouette est mesurée pour chaque groupe des trois partitions, puis moyennée entre les groupes. L'indice de Rand est calculé entre les deux groupes G_1 et G_2 de chaque partition, puis moyenné entre les partitions. Les barres d'erreurs montrent les déviations standard.

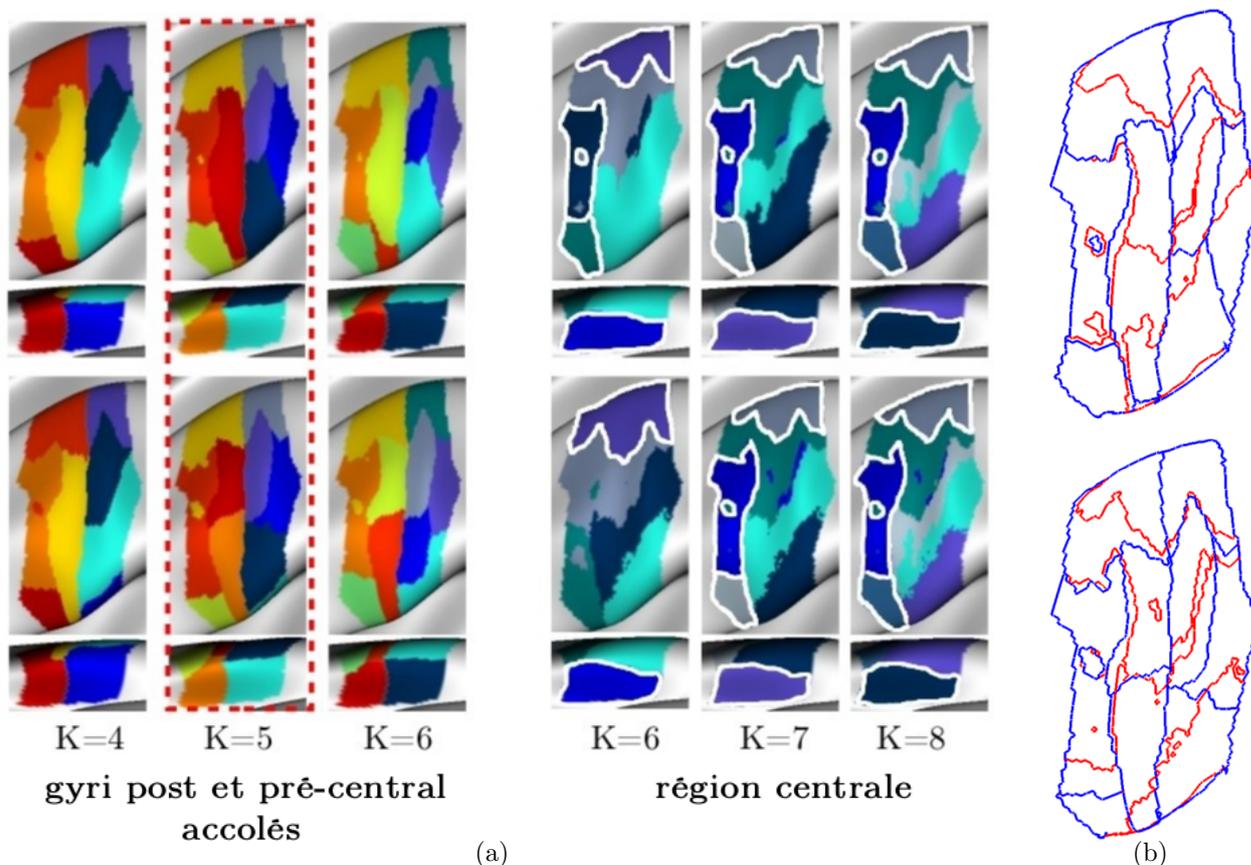


FIGURE 8.10 – Comparaison des résultats de parcellisation du gyrus post- et pré-central (à gauche) et de la région centrale (au centre) pour un nombre différent de classes. Le nombre optimal de classes est représenté par l'encadré rouge (la région centrale, le pré- et le post-central ont $K = 7, 5$ et 5 classes respectivement). Les classes similaires entre la région centrale et les deux gyri sont mises en évidence par des frontières blanches. (à droite) Les frontières de la région centrale (en rouge) et des deux gyri (en bleu) sont superposées.

8.4 Évaluation de l'influence des paramètres de la méthode

Pour étudier l'influence des paramètres de la chaîne de traitement proposée sur les résultats de la parcellisation, chaque paramètre est considéré indépendamment (cf. figure 8.1(b)). Deux séries de tests sont réalisées.

- ↪ Pour un groupe G_1 de la partition A , le gyrus post-central est parcellisé en faisant varier un paramètre à chaque fois : l'algorithme de tractographie, le nombre de sujets dans le groupe G_1 , la longueur minimale des fibres ou le lissage du connectogramme. Les résultats obtenus reflétant l'influence du paramètre testé sur la segmentation de la région étudiée sont comparés en utilisant l'indice de Rand (cf. l'encadré bleu de la figure 8.11).
- ↪ L'influence des paramètres listés dans le point précédent sur la reproductibilité des résultats de parcellation entre les deux groupes G_1 et G_2 de la partition A est évaluée en utilisant également l'indice de Rand (cf. l'encadré rouge de la figure 8.11). Ci-dessous les résultats

obtenus pour chacun des paramètres testés :

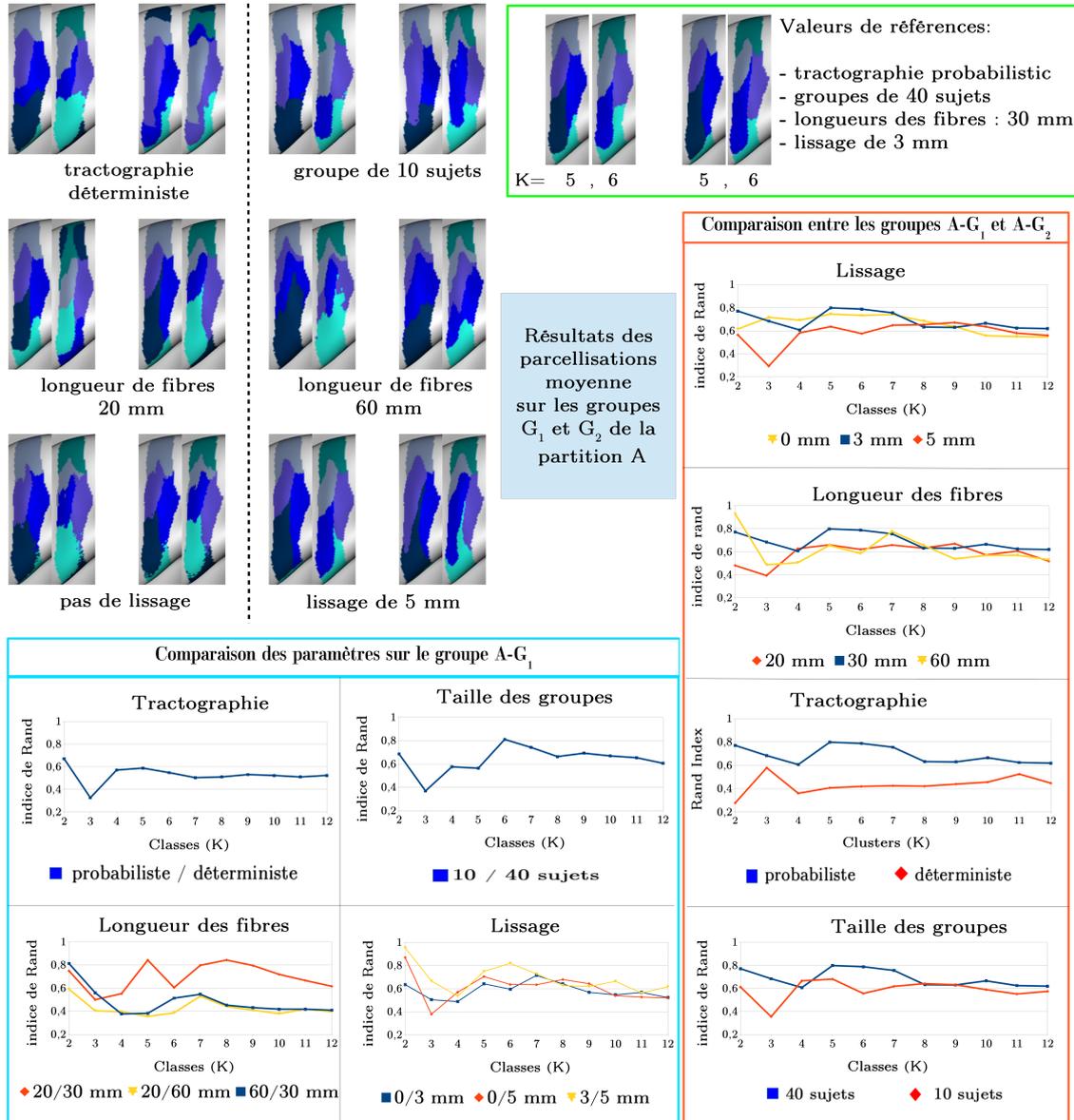


FIGURE 8.11 – Influence des paramètres de classification. L'encadré vert représente les conditions de référence utilisées pour présenter les résultats. Le gyrus post-central gauche des groupes de la partition A est présenté pour chaque paramètre, pour 5 et 6 classes. Dans l'encadré rouge, l'indice de Rand est calculé pour comparer les groupes $A-G_1$ et $A-G_2$ pour le même paramètre. Dans l'encadré bleu, chaque parcellisation est calculée pour un paramètre donné et comparée avec l'ensemble des résultats produits. L'unique paramètre variant est spécifié.

Les algorithmes de tractographie

Les données de la base "ARCHI" ont été traitées par la méthode de parcellisation de groupe proposée en utilisant deux types de tractographie locale : un algorithme déterministe ou probabiliste. La méthode de segmentation à l'échelle du groupe proposée, appliquée sur un connectogramme anatomique déterministe (construit à partir des fibres d'un algorithme de tractographie déterministe) ou probabiliste (construit à partir d'un algorithme probabiliste), ne donne pas les mêmes résultats de parcellisation se traduisant par un indice de Rand faible ($RI \leq 0.6$) (cf. l'encadré bleu de la figure 8.11). Cette observation est confirmée lors de l'étude de la stabilité de notre méthode à travers les groupes pour ce paramètre. Dans cette configuration, l'approche probabiliste (27 graines) produit des résultats de segmentation reproductibles entre les groupes avec un indice de Rand se situant dans l'intervalle $[0,6 : 0,8]$. Pour la tractographie déterministe (27 graines), cet indice est en dessous de 0,6 (cf. l'encadré rouge de la figure 8.11).

Le filtrage de la longueur des fibres

Dans les prétraitements, les fibres sont filtrées afin d'éliminer les plus petites. Trois longueurs minimales de fibres ont été testées : 20, 30 et 60 *mm*. Le choix de ce paramètre va conduire à des segmentations différentes (cf. l'encadré bleu de la figure 8.11). Une longueur de 30 *mm* permet d'accroître la stabilité de la méthode se traduisant par des valeurs de l'indice de Rand plus élevées que pour les autres longueurs testées (cf. l'encadré rouge de la figure 8.11). Nous avons remarqué que pour une longueur de 60 *mm*, les résultats de la segmentation sont très différents (cf. l'encadré bleu de la figure 8.11). Cette différence peut être expliquée par la suppression des connexions entre les zones sensorielles et motrices. Ce problème avait déjà été discuté lors du filtrage des fibres à l'intérieur de la région centrale. De plus, le filtrage des fibres de 60 *mm* produit un découpage le long de l'axe du sillon central, donnant l'impression de suivre la somatotopie. Nous pourrions l'expliquer par le fait que les connexions longue distance discriminent les parties du corps (topie) (étant ensuite traitées par des voies spécifiques, distinctes), sans distinguer le type de traitement bas-niveau dans les aires primaires, puisque les connexions courtes (intra-régions primaires) ont été enlevées.

Le lissage de la matrice de connectivité

L'impact du lissage appliqué sur la matrice de connectivité structurelle est évalué pour différents degrés de lissage. Ce paramètre a une influence directe sur le résultat de la segmentation (cf. l'encadré bleu de la figure 8.11). Au niveau de l'analyse de groupe un lissage de 3 *mm* donne les résultats les plus reproductibles (cf. l'encadré rouge de la figure 8.11). Les résultats de segmentations obtenues pour $K = 5$ classes et les différents lissages testés sont présentés en figure 8.12. Visuellement les parcellisations sont comparables avec une subdivision plus marquée du bas du gyrus pour le filtrage de 3 *mm* (classe verte sur la figure 8.12). À titre d'information, les matrices de connectivité réduites avec les profils réordonnées suivant les classes obtenues et la matrice de distance entre ces profils sont proposées figure 8.12. Il est important de noter que si on change le degré de lissage, l'ordre et le nombre des bassins changent. La correspondance entre les matrices de connectivité réduites n'est donc pas possible.

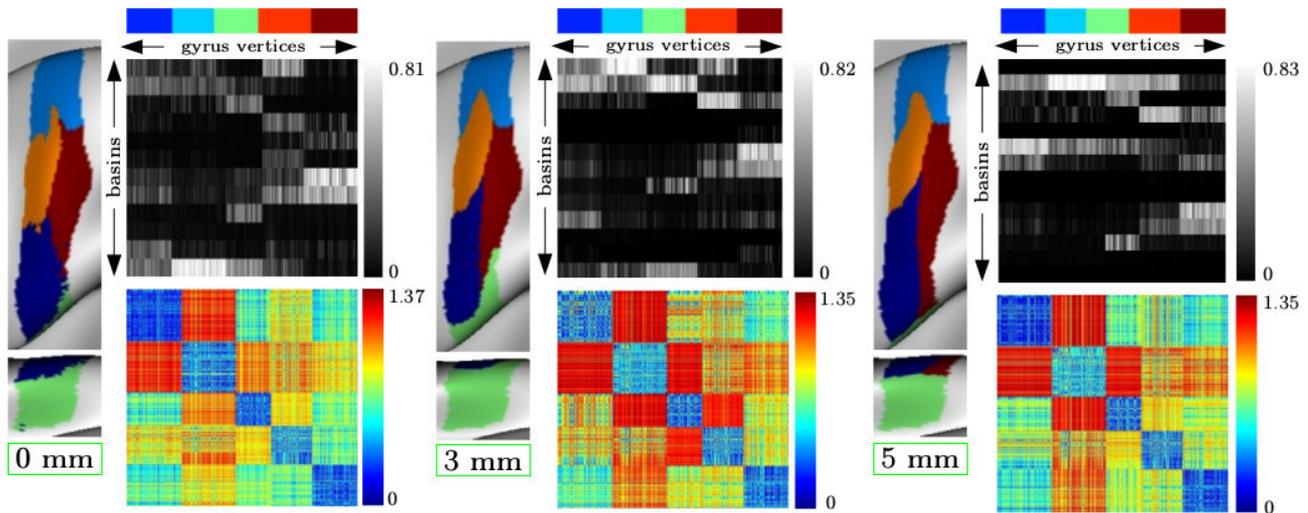


FIGURE 8.12 – Effet du lissage sur la parcellisation du gyrus post-central gauche. La palette de couleur représente la distribution de connexions entre chacune des régions cibles.

Le nombre de sujets dans le groupe

Dans ce paragraphe, des groupes de 10 ou 40 sujets sont formés. La taille des groupes considérés à un impact sur les résultats de la segmentation (cf. l'encadré bleu de la figure 8.11). Toutefois l'analyse inter-groupes nous montre que les résultats sont reproductibles avec les deux échantillonnages de départ (cf. l'encadré rouge de la figure 8.11). En utilisant moins de sujets certaines connexions ne sont pas suffisamment explorées par l'algorithme de tractographie menant à des fluctuations légères dans les tractogrammes et finalement à des différences de segmentation (cf. figure 8.11).

L'influence des régions de départ sur le résultat de la parcellisation

Tous les résultats présentés jusqu'ici sont réalisés sur les gyri issus de la segmentation FreeSurfer. Rappelons que le principal avantage de cette segmentation repose sur la correspondance des points de la surface corticale à travers les sujets. L'objectif ici est de tester l'influence de ces régions de départ sur le résultat de la parcellisation structurale. Pour ce faire, nous avons couplé des gyri adjacents de FreeSurfer pour former une nouvelle région à segmenter (présenté section 8.3.3).

Nous reproduisons ici la procédure de la section 8.3.3 où les gyri post- et pré-central sont fusionnés pour former la région centrale du cerveau. Afin de valider la sur-segmentation de cette région (on utilise ici $K = 7$ classes (cf. section 8.3.3)) par rapport à celles obtenues séparément pour les deux gyri la constituant ($K = 5$), une distance Euclidienne entre les différentes classes issues de la segmentation est calculée. Pour ce faire, les matrices de connectivité individuelles de taille $N \times M$ (cf. section 4.1.1) sont moyennées à travers les sujets d'un même groupe (G_1 ou G_2). Les profils moyennés associés aux K classes issues de la parcellisation de groupe sont additionnés pour former une matrice de connectivité moyenne de classes de taille $K \times M$. Les trois matrices ainsi calculées (une pour la région centrale, une pour le gyrus post-central

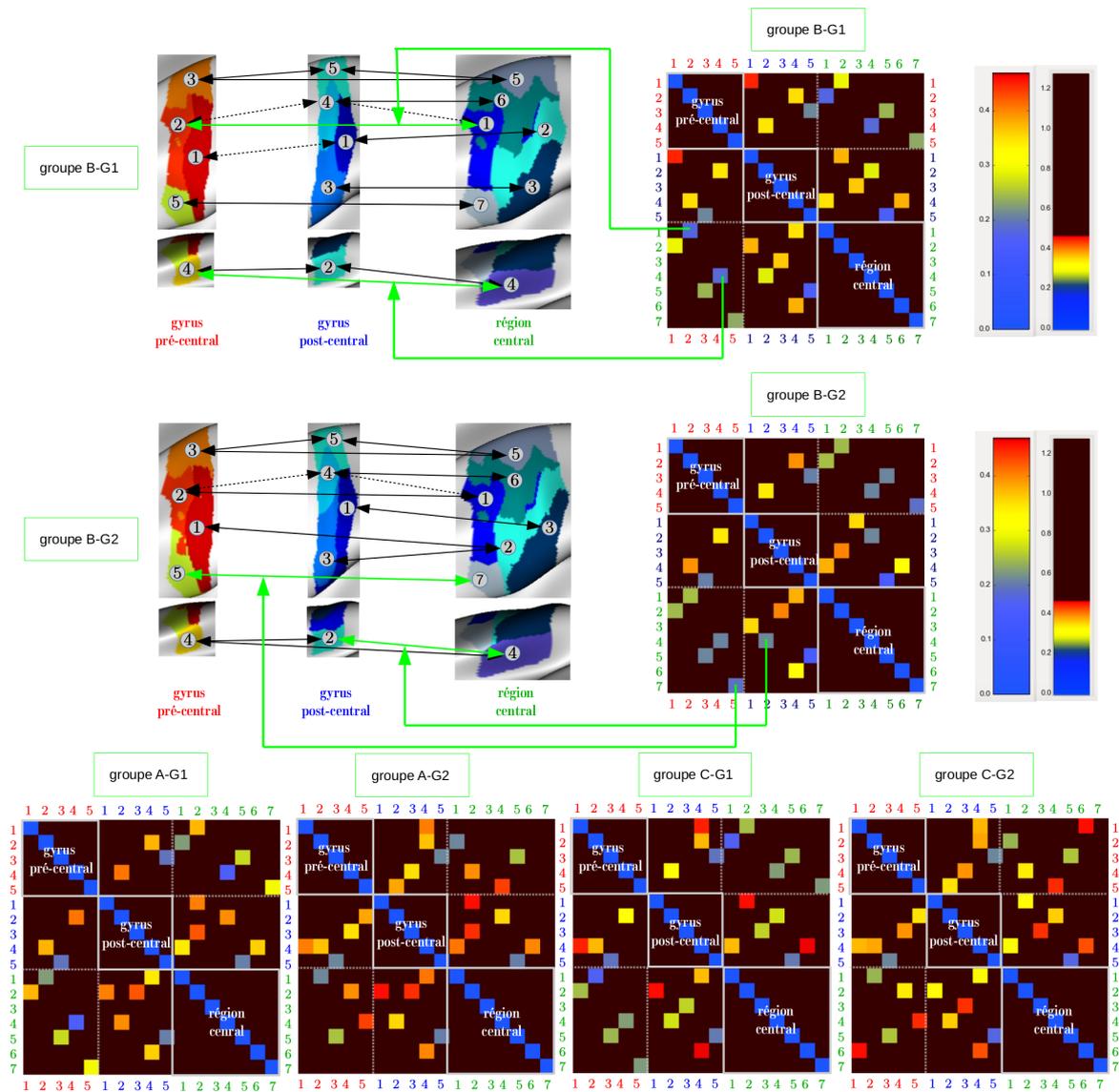


FIGURE 8.13 – Matrices de distances Euclidiennes entre les profils de classes des gyri post- et pré-central et la région centrale, pour les groupes G_1 et G_2 des trois partitions. Un exemple est donné à partir de la partition B . Les flèches noires continues montrent toutes les relations entre les différentes classes mises en évidence par la matrice de distance. Les flèches vertes illustre deux relations entre la matrice et les classes associées. Les flèches noires en pointillées définissent des relations moins évidentes que les autres relations.

et une pour le gyrus pré-central) sont concaténées de façon à obtenir une matrice unique de taille $((K_1 + K_2 + K_3) \times M)$ (K est différent selon la région). Finalement, une matrice de taille $((K_1 + K_2 + K_3) \times (K_1 + K_2 + K_3))$ contenant les distances Euclidiennes entre les profils de classe est calculée. La figure 8.13 montre ces matrices de distance pour les groupes G_1 et G_2 des trois partitions A , B et C . Les distances entre les profils de classe sont représentées par une palette de couleur tronquée à 0.46 (ce seuil est déterminé de façon à ne garder que

les distances entre les classes n'appartenant pas à la même région de départ) allant du bleu (distance faible) au rouge (distance importante) : ce qui est noir représente donc des distances trop importantes pour qu'un appariement entre classes soit envisageable. De cette façon, il est possible d'interpréter en les confrontant les résultats des trois segmentations. Par exemple pour la partition B :

- ↪ la classe 5 du gyrus pré-central devient la classe 7 de la région centrale : la région associée est donc incluse dans le gyrus pré-central
- ↪ les classes 3 du gyrus pré-central et 5 du gyrus post-central deviennent la classe 5 de la région centrale, les classes 4 du gyrus pré-central et 2 du gyrus post-central deviennent la classe 4 de la région centrale : la région associée s'étend entre les gyri post-et pré-central et est concaténée lors de la segmentation de l'union pour devenir une région élémentaire.
- ↪ les classes 1 du gyrus pré-central et 1 du gyrus post-central deviennent la classe 2 de la région centrale

Les régions ainsi associées présentent des distances faibles. Nous pouvons remarquer qu'il y a très peu d'outliers et que les différentes classes sont reproductibles entre les groupes pour chaque partition. Les différences observées sont souvent des cas limites (recouvrement partiel). Finalement, nous pourrions envisager d'utiliser cette matrice de profils de classe pour raccorder des classes entre régions adjacentes dans la parcellisation de l'ensemble de la surface corticale.

À titre indicatif, pour obtenir une parcellisation du gyrus post-central pour un groupe de sujet, le temps de calcul est estimé à une heure en utilisant 40 processeurs d'un cluster de calcul. Spécifiquement, nous pouvons comparer nos résultats sur plusieurs groupes dans un délai de deux heures. Cette chaîne de traitement ainsi que toute la procédure de validation ont été soumises au journal MedIA (juillet 2015 : en cours de révision).

Évaluation des parcellisations individuelles à partir d’un groupe de sujet

Sommaire

9.1	Comparaison des résultats de segmentation issus des deux approches proposées	121
9.2	L’étude d’un cas clinique : le trouble bipolaire	123
9.2.1	Description de la pathologie	123
9.2.2	Description des données utilisées	124
9.2.3	Interprétation des résultats	124

DANS ce chapitre nous proposons de valider les résultats de parcellisations individuelles du connectome structurel issus d’un groupe de sujet (cf. section 7.2). La méthodologie proposée s’inspire des stratégies de validation proposées dans le chapitre 8. En exploitant de nouveau les données de la base “ARCHI”, des validations ont permis de mettre en évidence la stabilité de la méthode de parcellisation de groupe. De ce fait, il est possible de se baser sur cette analyse afin de valider la méthode des parcellisations individuelles. Une étude d’un cas clinique s’est intéressée aux patients bipolaires. Cette étude a permis de mettre en évidence une segmentation différente du gyrus cingulaire antérieur gauche entre des patients et des contrôles.

9.1 Comparaison des résultats de segmentation issus des deux approches proposées

La méthode de parcellisations individuelles présentée en section 7.2 a été appliquée sur un groupe de sujets de la base “ARCHI” pour segmenter le gyrus post-central. L’ensemble des segmentations individuelles obtenues a été “moyenné” pour obtenir une parcellisation moyenne à l’échelle du groupe. Pour chaque point, un label avec le plus de votes est affecté à la région ainsi segmentée. La parcellisation obtenue est alors comparée aux résultats de segmentation issus de

Validations et étude d'un cas clinique

Évaluation des parcellisations individuelles à partir d'un groupe de sujet

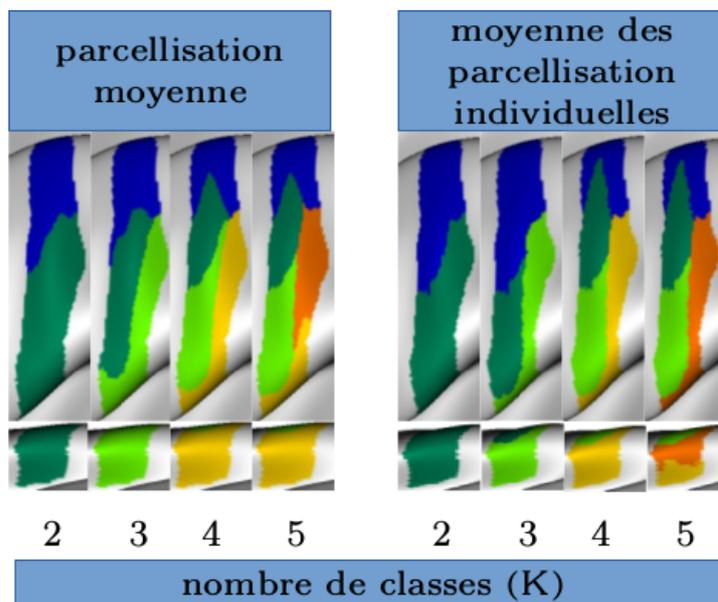


FIGURE 9.1 – Evolution du nombre de classes pour (à gauche) une parcellisation à l'échelle du groupe et (à droite) une parcellisation moyennée à travers les parcellisations individuelles

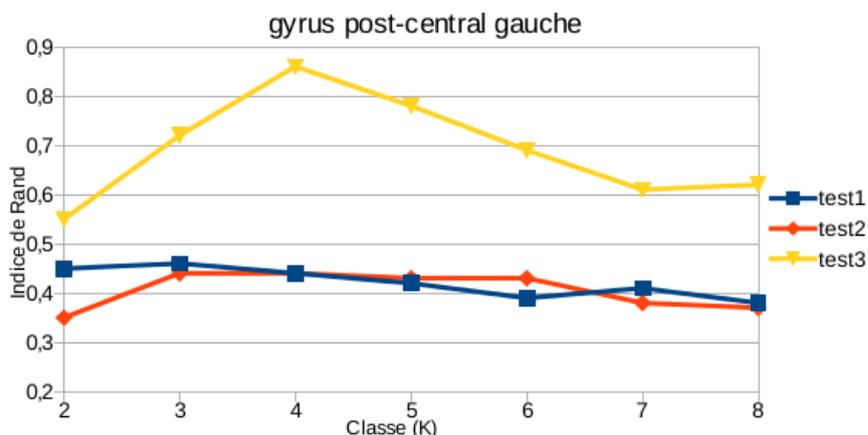


FIGURE 9.2 – Valeur de l'indice de Rand pour trois tests sur le groupe $B-G_1$: (test1) comparaison des segmentations individuelles avec la parcellisation de groupe (test2) comparaison des segmentations individuelles avec la segmentation moyennée à travers les résultats individuels (test3) comparaison entre la segmentation de groupe et la segmentation individuelle moyennée.

la méthode de parcellisation de groupe (cf. section 7.1). En utilisant la méthodologie décrite en section 6.1.1, mettant en œuvre un critère sur la largeur de la silhouette d'un gyrus, un nombre optimal de 5 classes est évalué. La figure 9.1 montre les résultats des deux segmentations pour différents nombres de classes. La comparaison des frontières de segmentation est présentée en figure 9.2. On remarque que les parcellisations de groupe et individuelles moyennées donnent des résultats de segmentation comparables (test3). Ces résultats sont différents de ceux obtenus pour les parcellisations individuelles (tests 1 et 2). Ainsi la parcellisation individuelle proposée permet réellement d'obtenir des résultats spécifiques, permettant d'augmenter la précision des

méthodes d'analyse qui en découlent. Pour ce faire, des validations sur les résultats individuels pourraient être envisagées. Par exemple, l'étude de la variabilité conjointe avec le sillon central serait intéressante [10]. L'ensemble des parcellisations individuelles du groupe est présenté en Annexe D. Le premier test compare les segmentations individuelles avec la parcellisation de groupe pour un nombre de classes évoluant de 2 à 8 classes. Les valeurs de l'indice de Rand se situent entre 0.35 et 0.5 (cf. figure 9.2). Le second test compare les segmentations individuelles avec la segmentation moyennée à partir de celles-ci. Les valeurs de l'indice de Rand se situent entre 0.35 et 0.5 (cf. figure 9.2).

9.2 L'étude d'un cas clinique : le trouble bipolaire

L'objectif de cette étude est d'obtenir une parcellisation du connectome structural à partir d'une cohorte de patients bipolaires, et de mettre en évidence des profils de connectivité localement différents en comparaison avec des sujets sains.

9.2.1 Description de la pathologie

Le trouble bipolaire est une maladie psychiatrique chronique (ou trouble de l'humeur chronique) marquée par une alternance d'épisodes de dépressions, d'épisodes maniaques et d'épisodes de rémissions.

- ↪ Un épisode maniaque est défini par une période durant laquelle l'humeur est élevée de façon anormale et persistante, avec retentissement socio-professionnel ou personnel.
- ↪ Un épisode dépressif est défini par une altération du fonctionnement socio-professionnel, une souffrance significative et la présence de plusieurs symptômes (insomnie ou hypersomnie, gain ou perte de poids...).
- ↪ Une période de rémission réunit les critères des deux premiers épisodes mais sans sévérité suffisante pour une altération marquée du fonctionnement socio-professionnel.

Le trouble bipolaire est actuellement considéré comme d'origine multifactorielle, avec des facteurs génétiques et environnementaux [11]. Ces facteurs de risques altéreraient le développement cérébral, conduisant à la maladie bipolaire. À ce jour, son diagnostic est uniquement clinique.

Marqueurs du trouble bipolaire en imagerie anatomique

Les premières études de neuro-imagerie du trouble bipolaire ont porté sur des changements anatomiques identifiables en tomodensitométrie (TDM) et en imagerie anatomique (T_1 et T_2). Des modifications de la substance blanche ont été identifiées. Par exemple, la fréquence des hypersignaux IRM en pondération T_2 est augmentée chez les patients bipolaires [1]. Concernant la substance grise, des changements de volume ont été identifiés au niveau du cortex pré-frontal et du cortex cingulaire, mais aussi en particulier dans l'amygdale, l'insula et le thalamus. Par exemple, chez les enfants atteints de troubles bipolaires la taille de l'amygdale est diminuée alors qu'elle est plus volumineuse chez les adultes bipolaires [8].

Marqueurs du trouble bipolaire en imagerie fonctionnelle

Les sujets bipolaires sont dans l'incapacité de réguler leurs états émotionnels. De ce fait, les études en IRM fonctionnelle ont pour la plupart exploré les réseaux neuronaux impliqués dans les processus de régulation émotionnelle. Lors de tâches à valence émotionnelle ("go/no go" émotionnels, reconnaissance des émotions...), les sujets bipolaires présentent une hyperactivité des structures temporales médiales gauche (amygdale et gyrus para-hippocampique), non exprimée pour les sujets contrôles. On note aussi une hypoactivité de régions corticales [15].

9.2.2 Description des données utilisées

Les images de patients atteints de troubles bipolaires ont été acquises à NeuroSpin (CEA Saclay France). Ces patients venaient du CHU Chenevier - Mondor (Pr. Leboyer, Créteil France) et du CHU Lariboisière (Pr. Lépine et Dr. Delavest, Paris France). Dans cette étude, nous avons 29 patients bipolaires et 54 contrôles.

Les images de patients bipolaires et des sujets contrôle ont été acquises sur un IRM Siemens 3 Tesla Tim Trio. Le protocole incluait l'acquisition d'une image T_1 et d'une série d'images de diffusion du cerveau avec 41 directions de gradient et une b-valeur de 1000 s/mm^2 (2 mm isotropes).

Pour la reconstruction des fibres de la substance blanche, les corrections présentées en section 5.1.1 sont appliquées et un algorithme de tractographie déterministe est ensuite calculé sur tout le cerveau à partir d'un modèle Q-Ball [14].

Ce travail se fait en collaboration avec le Dr. J. Houenou (médecin psychiatre, UNIACT, NeuroSpin, CEA Saclay).

9.2.3 Interprétation des résultats

Le cortex cingulaire permet de ressentir une émotion provoquée par un stimulus, d'en relayer l'information vers le cortex cérébral et d'en renvoyer les effets. Par exemple, le cortex cingulaire est impliqué dans le self-control durant l'adolescence [16]. En effet, en cas de syndrome hyperactif, une hypoactivité de cette région est rapportée [2]. Le gyrus cingulaire antérieur est innervé par les amygdales qui relaieraient des sensations désagréables comme la peur [21]. Plusieurs études ont souligné le rôle de ce gyrus dans l'anxiété et la résolution de problèmes [12, 20]. Son activation augmenterait avec la difficulté des problèmes à résoudre [13]. La partie ventrale du gyrus cingulaire antérieur serait impliquée dans la formation d'émotion alors que sa partie dorsale jouerait un rôle dans le processus de mémorisation [2]. En conséquence, une atteinte du gyrus cingulaire dans sa partie antérieure contribue à désorganiser les processus émotionnels complexes et encore peu élucidés. Le cortex préfrontal subgénéral représente une sous-division du gyrus cingulaire antérieur, qui se situe en dessous du genou du corps calleux. Il est formé par la partie distale des aires 24 et 32 selon Brodmann. L'aire 24 projette sur les amygdales, la substance grise péri-aqueducienne et les noyaux du système autonome du tronc cérébral [4]. L'aire 32 quant à elle projette sur plusieurs noyaux du thalamus, le noyau

Validations et étude d'un cas clinique

Évaluation des parcellisations individuelles à partir d'un groupe de sujet

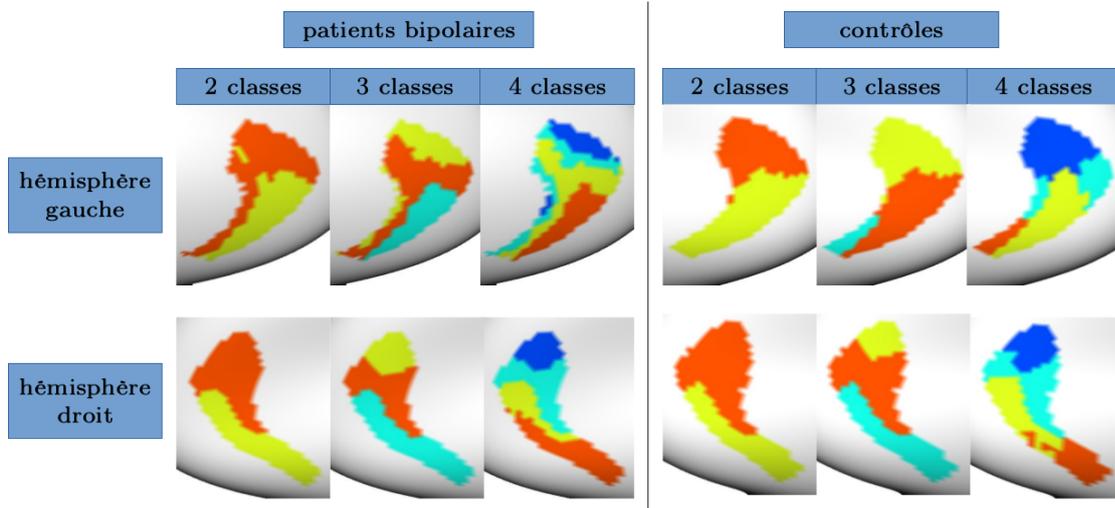


FIGURE 9.3 – Les résultats de segmentation pour $K = 2, 3$ ou 4 classes du gyrus cingulaire antérieur pour (à gauche) les patients bipolaires et (à droite) les sujets contrôle. Le k optimal estimé par la largeur de la silhouette est $K = 2$ ou $K = 3$ classes pour les contrôles et les patients bipolaires.

caudé, le striatum et les amygdales [19]. Ces aires ont été plus spécifiquement impliquées dans la régulation de l'émotion et contribuent à l'élaboration de la pensée [3, 5, 6, 7]. Une étude a montré une diminution significative du volume de la région du cortex subgénéral chez les bipolaires par rapport à un groupe témoin [5, 9]. Cette altération sélective ne portait alors que sur le cortex cingulaire subgénéral gauche, alors qu'à droite, il n'y avait pas de différence significative. Sur un plan morphologique, ce phénomène pourrait refléter une perte cellulaire ou un défaut neurodéveloppemental. Cette observation pourrait alors être utilisée en clinique afin de faciliter le diagnostic voire de servir de critère de vulnérabilité neuroanatomique chez des patients ne présentant pas de symptômes mais étant à risque de développer la maladie. Dans ce contexte, nous avons fait l'hypothèse que la connectivité anatomique au niveau d'une partie du gyrus cingulaire antérieur gauche serait modifiée chez les patients, en comparaison à une population contrôle. L'étude se concentre ainsi sur les faisceaux reliés au gyrus cingulaire antérieur dans sa partie rostrale.

Dans un premier temps, la méthode de parcellisation du connectome structurel à l'échelle du groupe (cf. section 7.1) est appliquée à la fois sur les sujets contrôles et sur les sujets de la base "ARCHI". Cette étape permet de valider la méthode sur une autre cohorte de sujets. Les résultats obtenus confirment la stabilité et la robustesse de notre méthode (cf. Annexe B et Annexe C : il y a 54 sujets contrôles. Deux partitions A et B contenant deux groupes G_1 et G_2 ont été créées avec 27 sujets chacun.)

La méthode de parcellisation de groupe a été appliquée sur les patients bipolaires. La figure 9.3 montre le résultat de la segmentation du gyrus cingulaire antérieur pour les patients bipolaires et les contrôles. Les résultats dans l'hémisphère gauche sont différents. Sur l'hémisphère droit, il ne semble pas y avoir de différences entre les patients et les contrôles. L'indice de Rand est

Validations et étude d'un cas clinique

Évaluation des parcellisations individuelles à partir d'un groupe de sujet

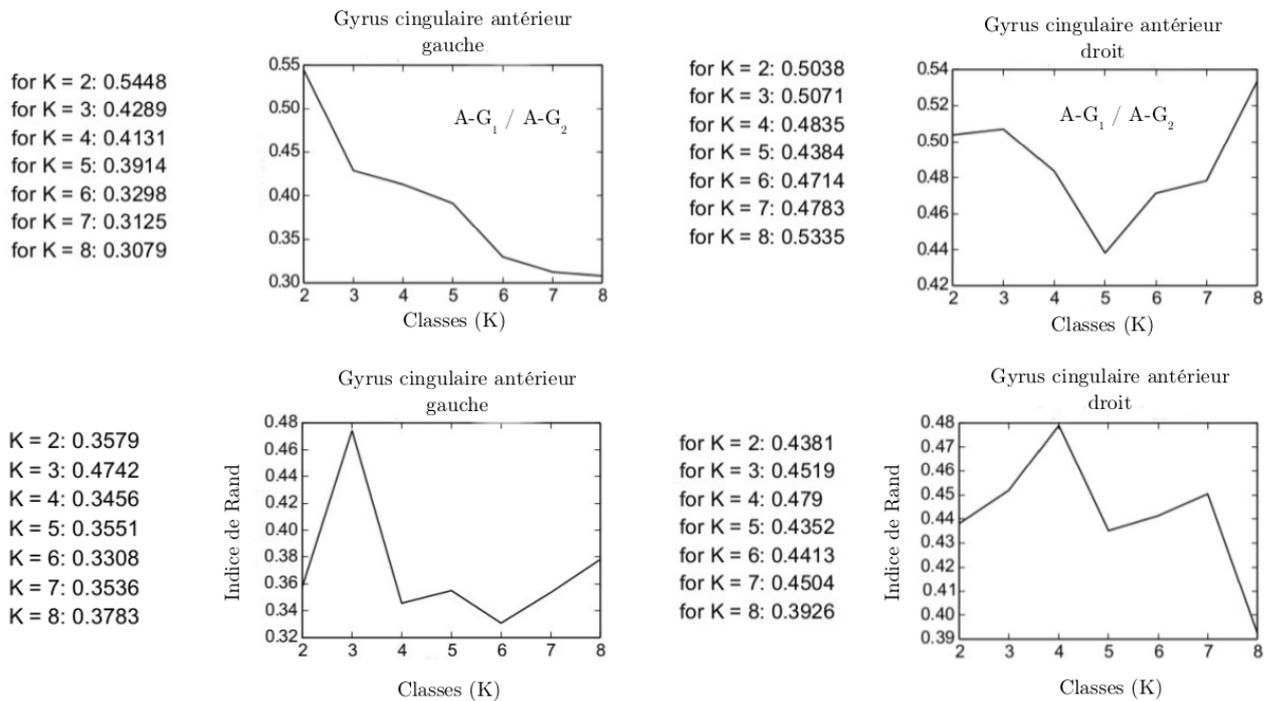


FIGURE 9.4 – L'indice de Rand est calculé pour comparer les résultats de la segmentation contrôle entre les groupes G_1 et G_2 , et avec celle des patients bipolaires pour différents nombre de classes sur le gyrus cingulaire gauche et droit.

calculé pour comparer les résultats des segmentations contrôle entre le groupe G_1 et G_2 , puis entre un groupe contrôle et les patients bipolaires (cf. figure 9.4). Deux classes représentent le nombre optimal estimé par la largeur de la silhouette pour les contrôles et les patients. L'indice de Rand est entre 0.50 et 0.55 lorsque les segmentations des groupes G_1 et G_2 des contrôles sont comparées (cf. la ligne du haut de la figure 9.4). Tandis que cet indice est faible lors de la comparaison de la segmentation du gyrus cingulaire antérieur gauche des patients bipolaires à celle des contrôles (cf. la ligne du bas de la figure 9.4). Il est également montré que pour une segmentation à 4 classes chez les bipolaires, l'indice de Rand est faible (0.34). Cette dernière observation n'est pas retrouvée sur le gyrus cingulaire droit des patients. Ces premiers résultats sont confirmés par certains articles de la littérature [5, 9]. Cependant, si nous nous intéressons à la connectivité sous-jacente au gyrus (cf. figure 9.5), il est difficile de déceler visuellement une réorganisation anatomique.

La méthode proposée trouve dans cette application clinique une première validation expérimentale dans le sens où elle est capable de mettre en évidence des segmentations différentes entre des patients bipolaires et contrôles, et ainsi de confirmer certaines discussion de la littérature. Cependant, cette étude réalisée n'est qu'une amorce du travail à venir. Par exemple, des tests statistiques sous hypothèse nulle serait envisageable pour analyser les différentes segmentations individuelles entre elles et entre différentes cohortes.

Validations et étude d'un cas clinique

Évaluation des parcellisations individuelles à partir d'un groupe de sujet

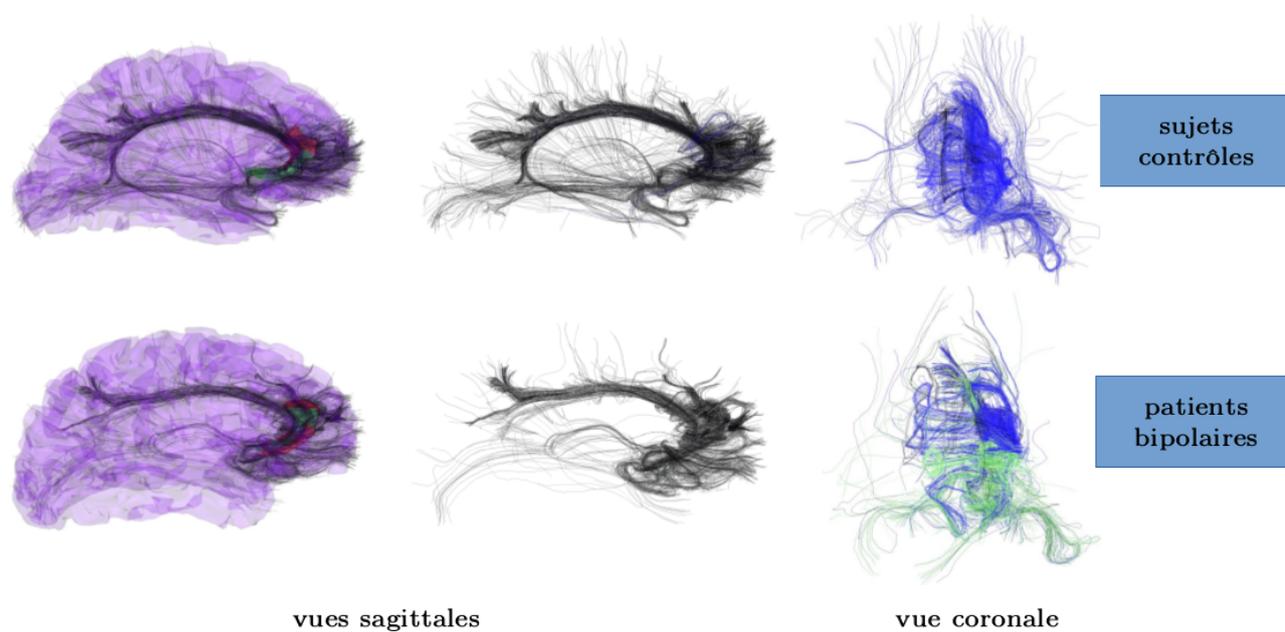


FIGURE 9.5 – Visualisation des fibres reliées au gyrus cingulaire antérieur en vue coronale et sagittale pour les contrôles et les patients bipolaires.

Validations et étude d'un cas clinique

Évaluation des parcellisations individuelles à partir d'un groupe de sujet

Conclusion partielle

Dans cette partie, les chaînes de traitement sont validées sur deux cohortes de sujets : la base “ARCHI” avec ses 79 sujets sains et la base bipolaires contenant 29 patients et 54 contrôles. Les résultats de validation nous montrent qu’il semble préférable d’utiliser un algorithme de tractographie probabiliste pour modéliser la connectivité anatomique et de supprimer les connexions courtes qui sont difficilement reconstruites par les algorithmes de tractographie actuels. De plus, un lissage de la matrice de connectivité structurelle permet d’éviter de tomber dans des solutions locales lors de la réduction de la dimension de cette matrice. Des tests ont permis de mettre en avant la stabilité des méthodes de parcellisation proposées au regard de la taille des groupes de sujets utilisés pour construire notre modèle inter-individuel de connectivité anatomique. Il a également été montré que la parcellisation d’une segmentation du cortex en gyri permet de remonter à la segmentation de la structure anatomique d’intérêt en utilisant des ressources de calcul raisonnables. Sur une étude de cas clinique, la méthode de parcellisation de groupe a permis de mettre en avant des différences notables de segmentation du gyrus cingulaire antérieur gauche entre des patients bipolaires et des contrôles. Les régions obtenues après segmentation sont caractérisées par un profil de connectivité structurelle et une fonction. Dans la partie suivante, nous allons explorer le lien existant entre ces deux caractéristiques.

Bibliographie

- [1] J. L. BEYER, R. YOUNG, M. KUCHIBHATLA et K. R. R. KRISHNAN : Hyperintense mri lesions in bipolar disorder : a meta-analysis and review. *International review of psychiatry*, 21(4):394–409, 2009.
- [2] G. BUSH, J. A. FRAZIER, S. L. RAUCH, L. J. SEIDMAN, P. J. WHALEN, M. A. JENIKE, B. R. ROSEN et J. BIEDERMAN : Anterior cingulate cortex dysfunction in attention-deficit/hyperactivity disorder revealed by fmri and the counting stroop. *Biological psychiatry*, 45(12):1542–1552, 1999.
- [3] A. R. DAMASIO : Descartes’ error and the future of human life. *Scientific American*, 271(4):144, 1994.
- [4] O. DEVINSKY, M. J. MORRELL, B. A. VOGT *et al.* : Contributions of anterior cingulate cortex to behaviour. *Brain*, 118(1):279–306, 1995.
- [5] W. C. DREVETS, J. L. PRICE, J. R. SIMPSON, R. D. TODD, T. REICH, M. VANNIER et M. E. RAICHLE : Subgenual prefrontal cortex abnormalities in mood disorders. 1997.
- [6] L. J. FREEDMAN, T. R. INSEL et Y. SMITH : Subcortical projections of area 25 (subgenual cortex) of the macaque monkey. *Journal of Comparative Neurology*, 421(2):172–188, 2000.
- [7] S. N. HABER : The primate basal ganglia : parallel and integrative networks. *Journal of chemical neuroanatomy*, 26(4):317–330, 2003.
- [8] T. HAJEK, M. KOPECEK, J. KOZENY, E. GUNDE, M. ALDA et C. HÖSCHL : Amygdala volumes in mood disorders-meta-analysis of magnetic resonance volumetry studies. *Journal of affective disorders*, 115(3):395–410, 2009.
- [9] Y. HIRAYASU, M. E. SHENTON, D. F. SALISBURY, J. S. KWON, C. G. WIBLE, I. A. FISCHER, D. YURGELUN-TODD, C. ZARATE, R. KIKINIS, F. A. JOLESZ *et al.* : Subgenual cingulate cortex volume in first-episode psychosis. *American Journal of Psychiatry*, 156(7): 1091–1093, 1999.
- [10] S. LEFRANC, Z. SUN, P. ROCA, C. POUPON, D. LE BIHAN, J.-F. HERTZ-PANNIER, L. Mangin et D. RIVIÈRE : Concomitant variability of the central sulcus morphology and adjacent connectivity patterns. In *Biomedical Imaging (ISBI), 2014 IEEE 11th International Symposium on*, p. 923–926. IEEE, 2014.
- [11] P. LICHTENSTEIN, B. H. YIP, C. BJÖRK, Y. PAWITAN, T. D. CANNON, P. F. SULLIVAN et C. M. HULTMAN : Common genetic determinants of schizophrenia and bipolar disorder in swedish families : a population-based study. *The Lancet*, 373(9659):234–239, 2009.

-
- [12] Y. MIZUKI, M. SUETSUGI, T. IMAI, S. KAI, N. KAJIMURA et M. YAMADA : A physiological marker for assessing anxiety level in humans : frontal midline theta activity. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 43(4):619–626, 1989.
- [13] T. PAUS, L. KOSKI, Z. CARAMANOS et C. WESTBURY : Regional differences in the effects of task difficulty and motor output on blood flow response in the human anterior cingulate cortex : a review of 107 pet activation studies. *Neuroreport*, 9(9):R37–R47, 1998.
- [14] M. PERRIN, Y. COINTEPAS, A. CACHIA, C. POUPON, B. THIRION, D. RIVIERE, P. CATHIER, V. EL KOUBY, A. CONSTANTINESCO, D. LE BIHAN *et al.* : Connectivity-based parcellation of the cortical mantle using q-ball diffusion imaging. *Journal of Biomedical Imaging*, 2008:4, 2008.
- [15] M. L. PHILLIPS, C. D. LADOUCEUR et W. C. DREVETS : A neural model of voluntary and automatic emotion regulation : implications for understanding the pathophysiology and neurodevelopment of bipolar disorder. *Molecular psychiatry*, 13(9):833–857, 2008.
- [16] M. I. POSNER et M. K. ROTHBART : Attention, self-regulation and consciousness. *Philosophical Transactions of the Royal Society B : Biological Sciences*, 353(1377):1915–1927, 1998.
- [17] P. ROCA, D. RIVIERE, P. GUEVARA, C. POUPON et J.-F. MANGIN : Tractography-based parcellation of the cortex using a spatially-informed dimension reduction of the connectivity matrix. In *Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention–MICCAI 2009*, p. 935–942. Springer, 2009.
- [18] P. ROCA, A. TUCHOLKA, D. RIVIÈRE, P. GUEVARA, C. POUPON et J.-F. MANGIN : Inter-subject connectivity-based parcellation of a patch of cerebral cortex. In *Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention–MICCAI 2010*, p. 347–354. Springer, 2010.
- [19] P. ROOM, F. T. RUSSCHEN, H. J. GROENEWEGEN et A. H. LOHMAN : Efferent connections of the prelimbic (area 32) and the infralimbic (area 25) cortices : an anterograde tracing study in the cat. *Journal of Comparative Neurology*, 242(1):40–55, 1985.
- [20] M. SUETSUGI, Y. MIZUKI, I. USHIJIMA, T. KOBAYASHI, K. TSUCHIYA, T. AOKI et Y. WATANABE : Appearance of frontal midline theta activity in patients with generalized anxiety disorder. *Neuropsychobiology*, 41(2):108–112, 2000.
- [21] B. A. VOGT, D. N. PANDYA et D. L. ROSENE : Cingulate cortex of the rhesus monkey : I. cytoarchitecture and thalamic afferents. *Journal of Comparative Neurology*, 262(2):256–270, 1987.

PARTIE V

Vers une analyse multi-modale de la parcellisation du cerveau humain

Introduction

LA cinquième et dernière partie de ce manuscrit propose une nouvelle approche permettant d'apporter une première validation neuroscientifique à notre méthode de segmentation de la surface corticale. L'imagerie cérébrale par IRM permet d'obtenir différents types de données qui sont utilisées pour étudier l'architecture et le fonctionnement du cerveau humain. Chaque modalité (IRM anatomique, imagerie de diffusion, IRM fonctionnelle) est jusqu'ici analysée indépendamment des autres car chacune comporte ses spécificités et est sujette à des traitements dédiés. La combinaison multi-modale des différents types d'information offre un potentiel d'investigation qui est encore peu exploité dans la littérature. Chaque modalité donne lieu à des analyses et des mesures spécifiques exploitant des informations différentes : l'anatomie sulco-gyrale, les fibres de la matière blanche, la connectivité entre aires corticales, les microstructures du cortex, de la matière blanche, les aires fonctionnelles. Mises ensemble, ces informations doivent permettre d'inférer un modèle du connectome anatomo-fonctionnel dont la richesse promet des résultats d'analyses intra- et inter-sujets plus complets et plus robustes. L'étude développée dans cette partie a pour objectif d'apporter de premiers éléments pour une meilleure définition d'un modèle anatomo-fonctionnel de l'architecture du cerveau humain.

Le chapitre 10 présente une variabilité concomitante entre les caractéristiques morphologiques de l'anatomie du sillon central et les profils de connectivité anatomique établis à partir des données d'IRM de diffusion. Nous verrons que la position de "l'encoche" (forme caractéristique en oméga) du sillon central, connu pour être liée à la région motrice de la main [14], est en corrélation avec les parcellisations structurelles des gyri adjacents. Le second chapitre propose une première approche pour enquêter sur le sens neuroscientifique des segmentations structurelles obtenues, en les couplant avec les activations fonctionnelles. En outre, "l'encoche" du sillon central et l'aire fonctionnelle définissant la région motrice de la main présentent également des corrélations [13].

Chapitre 10

Corrélation entre les caractéristiques morphologiques du sillon central et la connectivité du cortex

Sommaire

10.1 La forme caractéristique du sillon central	138
10.2 Le modèle de segmentation lié à la position de “l’encoche” du sillon central	138
10.3 La morphologie du sillon central associée aux parcellisations structurelles des gyri adjacents	139

EXPLORER le lien précis entre le plissement cortical et la connectivité du cortex est une tâche difficile en raison de la grande variabilité des modèles de plissements et des profils de connectivité. Dans ce chapitre, nous allons nous intéresser au sillon central. Il s’agit d’un sillon stable du cerveau humain séparant les aires motrices des aires somatosensorielles. Le sillon central présente une forme caractéristique définissant l’aire motrice de la main, appelée “hand knob” (encoche/point de repère de la main) [14, 11]. Plusieurs études ont révélé des liens concomitants entre la morphologie de ce sillon et la latéralité des sujets (droitier/gaucher) [1, 6, 2, 4, 12]. En parallèle, des approches de parcellisation structurelle obtenues à partir des données d’IRMd ont été développées au cours de ces dernières années [3, 10, 7]. Les travaux présentés dans ce chapitre se basent sur la connaissance de ces études. Nous démontrons que “l’encoche” caractéristique du sillon central est en corrélation avec les parcellisations structurelles des gyri adjacents (pré- et post-central).

Les parcellisations individuelles de la connectivité structurelle sont mises en œuvre sur les gyri pré- et post-central (cf. section 4.2.2). Les classes individuelles sont appariées entre les sujets. Les travaux de Z.Y. Sun [12] sont mis en œuvre pour trier les sillons en fonction de la position des “encoches” du sillon en utilisant une technique de réduction de dimension (l’Isomap). Les résultats de cette procédure sont appliqués pour trier de la même façon les classes individuelles des deux gyri adjacents à travers tous les sujets.

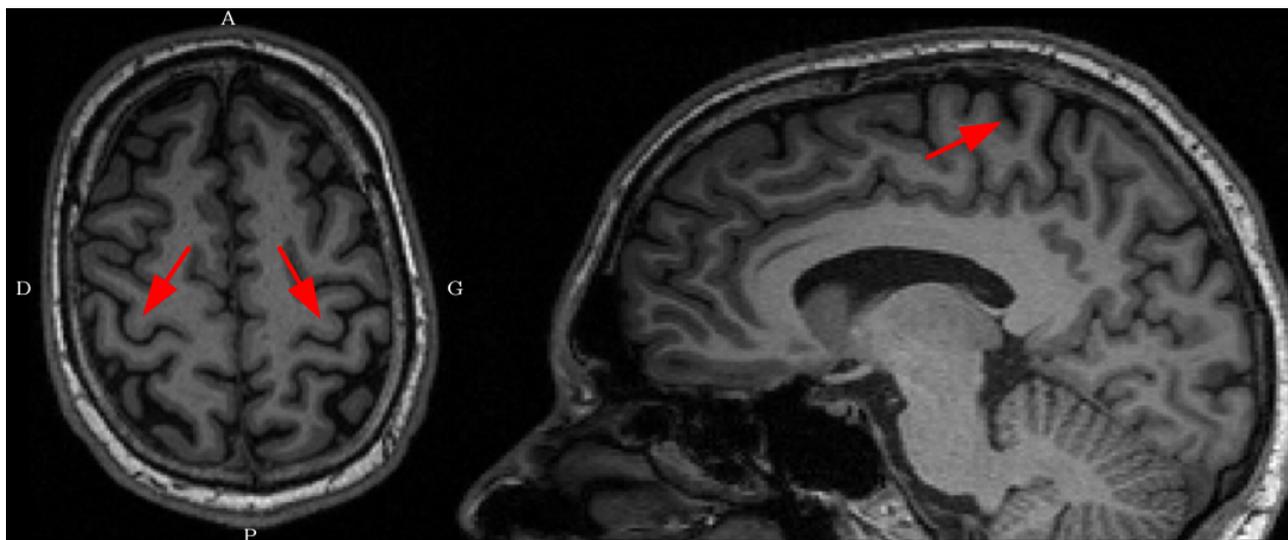


FIGURE 10.1 – (À gauche) Forme caractéristique en oméga du sillon central sur le plan axial ou (à droite) d’une encoche sur le plan sagittal (convention radiologique).

10.1 La forme caractéristique du sillon central

Le sillon central définit la limite entre le lobe frontal et le lobe pariétal avec, en avant le cortex moteur primaire et, en arrière, le cortex sensitif primaire (cf. section 1.1). Dans le plan axial, ce sillon a une forme caractéristique en oméga inversé par le relief du cortex moteur primaire de la main. Dans le plan sagittal, le sillon central se situe juste en avant de la branche marginale du sillon cingulaire et forme une “encoche” (cf. figure 10.1). Sachant que des mouvements simples de la main droite activent le cortex sensorimoteur gauche, cette encoche du sillon central définit la région motrice de la main (ou “hand knob”) [14].

10.2 Le modèle de segmentation lié à la position de “l’encoche” du sillon central

Une façon originale de classer le sillon central à partir de sa forme est proposée dans [12]. Le sillon central de chaque hémisphère et de chaque sujet est extrait de l’image T_1 avec la boîte à outils Morphologist de BrainVisa [6, 8]). Chacun d’eux est représenté par un nuage de points échantillonnant la surface médiale du liquide céphalo-rachidien remplissant ce pli. Pour tenir compte des différences de volumétrie entre cerveaux, chaque sillon central est ramené dans un espace commun (l’atlas de Talairach) en utilisant une transformation affine. De plus pour s’affranchir du paramètre de latéralité, une symétrie par rapport au plan inter-hémisphérique est appliquée pour ramener les sillons de l’hémisphère droit vers l’hémisphère gauche. À partir de cet ensemble constitué de N sillons, une matrice de similarité est calculée pour chaque paire (toute la combinatoire est explorée soit $N(N + 1)/2$ mesures de similarité). Un algorithme “Iterative Closest Point” permet d’aligner les deux sillons considérés. La similarité entre deux sillons est alors mesurée en considérant la moyenne des distances quadratiques entre leurs points

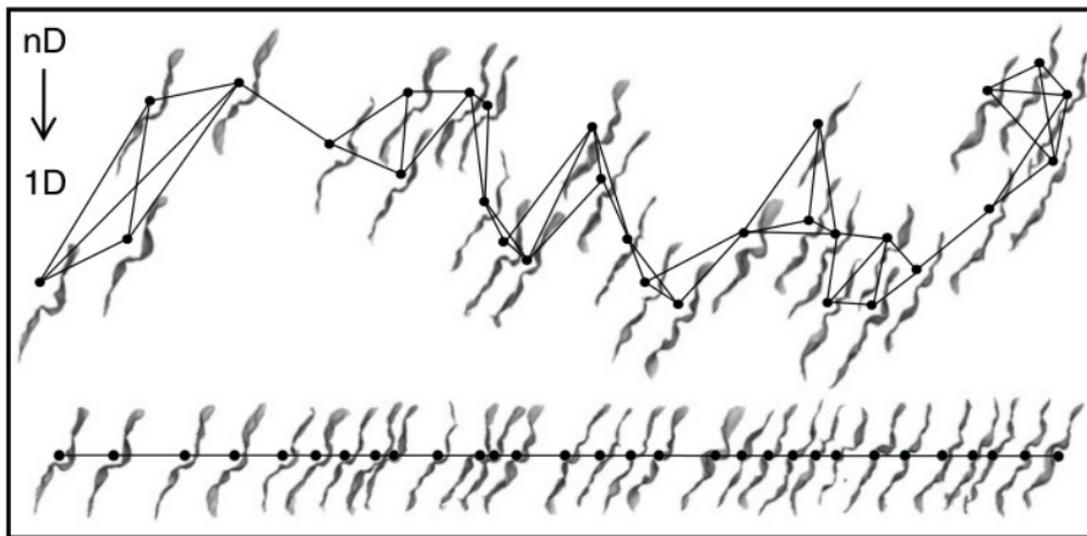


FIGURE 10.2 – Représentation schématique de la méthode de Z.Y.Sun qui permet de trier les sillons suivant l’axe Isomap représentatif de leur forme. (source : Z.Y.Sun 2012)

appariés deux-à-deux (cf. Annexe A). Pour $S = N/2$ sujets, la matrice de similarité formée est de dimension $(N \times N)$ (en considérant les sillons des deux hémisphères). Un algorithme de réduction de la dimension, l’Isomap permet de réorienter les données selon un jeu d’axes de variabilité décroissante, dont on ne regarde que le premier (cf. figure 10.2). Les coordonnées unidimensionnelles obtenues capturent l’axe principal de variabilité des sillons centraux (appelé dans la suite axe Isomap). La représentation volumique des sillons est ensuite discrétisée pour former des images tri-dimensionnelles (cf. figure 10.3(a)). Une moyenne pondérée de ces images permet d’obtenir un modèle géométrique d’un sillon défini à une position particulière sur l’axe Isomap. La pondération est obtenue en utilisant un noyau Gaussien localisé sur le point de l’axe Isomap choisi. Finalement, il a été montré que l’Isomap permet de trier les sillons en fonction de la position de “l’encoche”, cette dernière étant associée à l’aire motrice de la main.

Une fois l’axe Isomap construit, il est possible de l’utiliser pour positionner de la même façon nos résultats de parcellisations individuelles basées sur la connectivité. Pour les deux gyri adjacents au sillon central, nous avons considéré des parcellisations à 5 classes. Il est alors possible d’obtenir, en utilisant la méthode de moyennage précédente, un modèle de segmentation lié à la position de “l’encoche” du sillon central.[12].

10.3 La morphologie du sillon central associée aux parcellisations structurales des gyri adjacents

La méthode précédente (cf. section 10.2) est appliquée sur la cohorte “ARCHI” comportant 79 sujets sains. Une segmentation en 5 classes des gyri post- et pré-central (cf section 4.2.2) est mise en relation avec la position de “l’encoche” du sillon central par l’intermédiaire de l’axe Isomap (représentatif de la position de “l’encoche” du sillon central). Ce nombre de classes

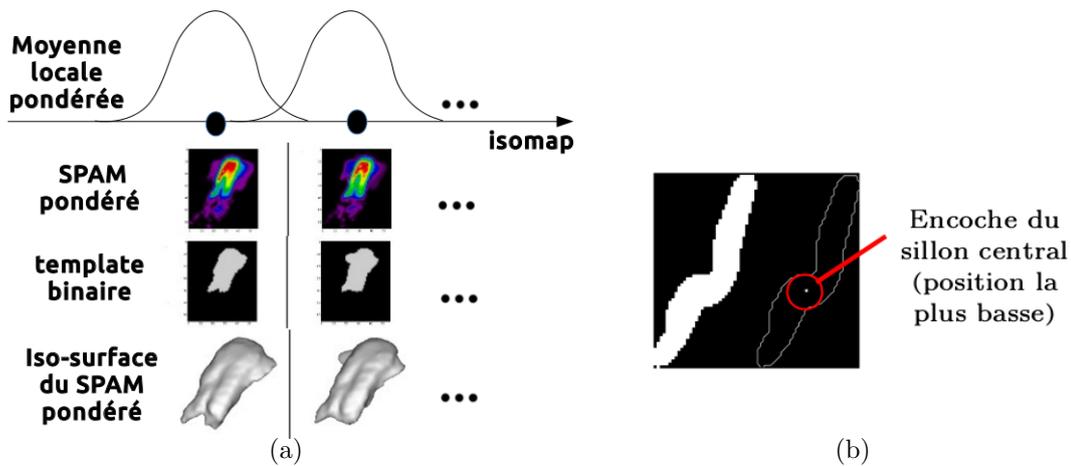


FIGURE 10.3 – (a) Chaque classe d’une parcellisation individuelle est placée sur l’axe de l’isomap. La moyenne locale de chaque classe le long de cet axe est ensuite calculée. (b) Le cercle rouge met en évidence la position la plus basse de l’encoche sur l’image binaire du sillon central.

s’est avéré être optimal [5]. En chaque point de cet axe Isomap, une visualisation dédiée permet d’investiguer les frontières des parcellisations obtenues en regard de la forme des sillons centraux (cf. figure 10.4).

Afin de quantifier l’évolution de nos segmentations par rapport à “l’encoche” du sillon central, le centroïde de chaque classe et les points tangentiels entre les différentes classes sont calculés. Ces points tangentiels sont déterminés en considérant les centroïdes des intersections inter-classes (quand cette dernière existe). Le sillon central est quant à lui caractérisé par la position la plus basse de l’encoche (cf. figure 10.3(b)). Cette dernière est localisée automatiquement comme étant l’endroit où le sillon est le plus épais et se déplace dorsalement le long de l’axe Isomap [12]. Les sections orthogonales au squelette du sillon central sont calculées pour estimer son épaisseur. Les projections orthogonales des caractéristiques précédentes sur l’axe principal du sillon central (ou axe d’inertie) sont confrontées à la caractéristique géométrique choisie pour le sillon central.

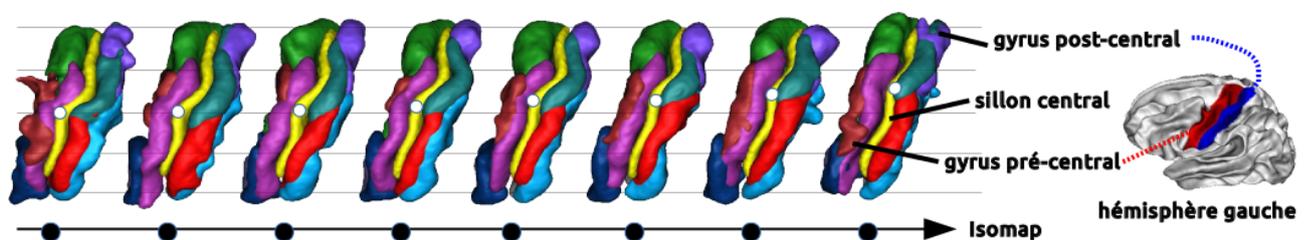


FIGURE 10.4 – Les moyennes locales des formes du sillon central et celles du gyrus post- et pré-central sont calculées en utilisant un SPAM pondéré à différentes position sur l’axe Isomap. L’ensemble des données utilisé est de 40 sujets. L’observation visuelle souligne que la classe verte sur chaque gyrus post-central se déplace dorsalement de bas en haut le long de l’axe Isomap, ainsi que la position du hand knob sur le sillon.

Vers une analyse multi-modale de la parcellisation du cerveau humain

Corrélation entre le sillon central et la connectivité du cortex

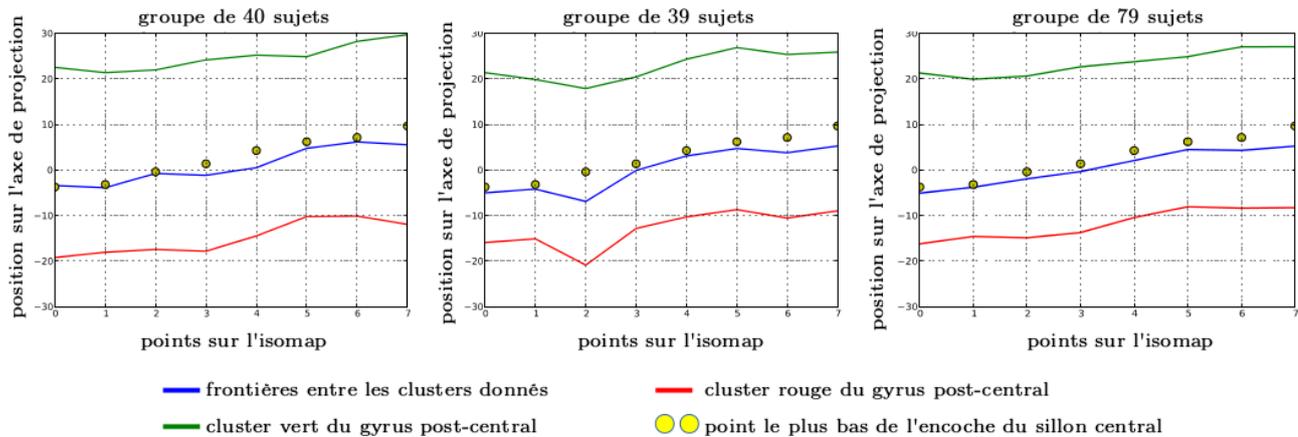


FIGURE 10.5 – Evolution des centroïdes de chacune des classes le long de l'isomap (correspondant à la classe verte et rouge de la figure 10.4). La courbe bleue montre les frontières entre les deux classes. Les cercles jaunes montrent la position la plus basse de l'encoche du sillon central.

Cette simulation a été effectuée sur un groupe constitué à partir d'un tirage aléatoire sans remise de 40 sujets sur les 79 de la base, un deuxième groupe est composé des 39 sujets restants (ces deux premiers groupes n'ont ainsi aucun sujet en commun) et un troisième groupe contenant tous les sujets (cf. figure 10.4).

Lors de l'inspection visuelle, une frontière entre deux classes du gyrus post-central (avec un label vert et rouge sur la figure 10.4) varie de la même façon que “l'encoche” du sillon central (avec des cercles blancs sur la figure 10.4). Il est plus difficile de faire cette observation sur le gyrus pré-central où les classes voisines de “l'encoche” sont disposées verticalement. Ces observations sont confirmées par les simulations précédentes (cf. figure 10.5). Il est intéressant de noter que cette méthode fonctionne dès 40 sujets.

Les résultats montrés sont prometteurs, sachant que l'axe Isomap est construit uniquement sur la forme du sillon central et que l'on ajoute des données différentes, à savoir des classes basées sur la connectivité structurelle. La corrélation ainsi mise en évidence n'est donc pas un biais de l'axe Isomap.

Corrélation entre les activations fonctionnelles et la connectivité anatomique

Sommaire

11.1	Corrélation entre l’encoche du sillon central et l’aire motrice de la main	143
11.2	Étude de la connectivité anatomo-fonctionnelle	144

EXPLORER le lien entre les activations fonctionnelles et la connectivité anatomique apporte des informations uniques sur le fonctionnement du réseau cérébral. Dans le chapitre 10, nous avons mis en évidence que la position de “l’encoche” du sillon central, connue pour être liée à la région motrice de la main [14], est liée aux parcellisations structurales des gyri adjacents. De plus, cette “encoche” et l’aire fonctionnelle définissant la région motrice de la main présentent également des corrélations [13]. Ce chapitre 11 propose une première approche pour amorcer l’interprétation neuroscientifique de nos résultats de parcellisations structurales, en les couplant avec des données d’activations fonctionnelles.

11.1 Corrélation entre l’encoche du sillon central et l’aire motrice de la main

L’étude mise en œuvre par Z.Y. Sun [13] a été réalisée sur des données IRM recueillies auprès de 252 volontaires adultes sains de langue maternelle française. Un protocole d’acquisition fonctionnelle expérimental de type “localizer” d’une durée de 5 minutes est utilisé [9]. Les images IRM fonctionnelles ont été analysées avec SPM 2¹. Deux contrastes fonctionnels sont définis : test d’une tâche motrice “clic main droit - clic main gauche”, test d’une tâche de lecture “phrase visuelle - damiers”.

1. www.fil.ucl.ac.uk

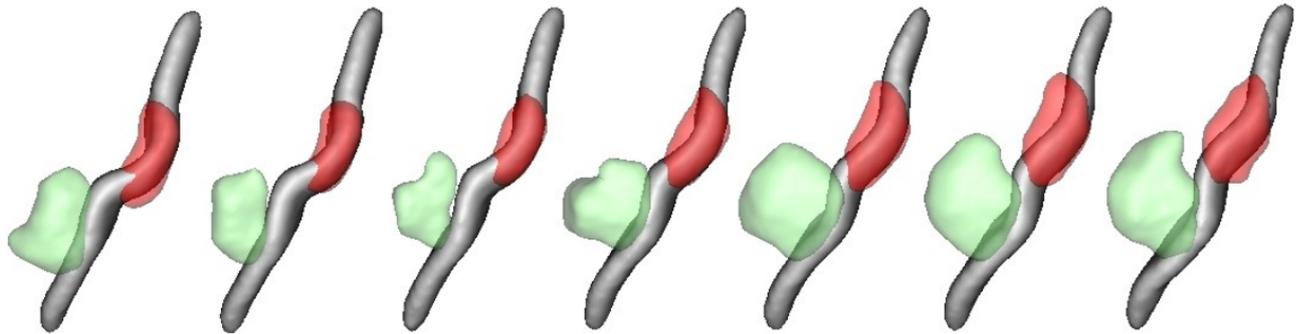


FIGURE 11.1 – Les aires fonctionnelles étudiées autour du sillon central (des deux hémisphères avec symétrisation). L’activation fonctionnelle de la lecture est labelisée en vert, l’aire motrice de la main en rouge. Le gyrus pré-central se trouverait à gauche du sillon central et le gyrus post-central à droite. (source : Z.Y. Sun 2012)

Afin d’évaluer les variations de localisation des aires motrices le long du sillon central, les cartes statistiques obtenues pour chaque contraste et chaque sujet ont été moyennées et projetées sur la surface de la région centrale en utilisant la procédure du chapitre 10. Afin de reconstruire une parcellisation fonctionnelle surfacique, un clustering hiérarchique de Ward est appliqué sur la matrice de connectivité (contraste) construite à partir du maillage individuel pour un gyrus donné. Après un seuillage des cartes statistiques associée au paradigme de lecture (en tenant compte des comparaisons multiples), l’aire motrice est sélectionnée comme étant les plus grandes composantes connexes situées dans un volume d’intérêt de 2 *cm* autour du sillon central.

L’axe Isomap défini en section 10.2 est utilisé pour classer les segmentations et les activations corticales selon la position de “l’encoche” du sillon central. La zone d’activation reflétant une fonction motrice de la main (en rouge sur la figure 11.1) se déplace avec l’évolution de la position de l’encoche. Cette caractéristique anatomique permet donc de localiser l’aire motrice de la main avec précision et la localisation de l’activation fonctionnelle de la lecture (en vert sur la figure 11.1), situés respectivement au-dessus et en dessous de l’encoche du sillon.

11.2 Étude de la connectivité anatomo-fonctionnelle

Les données de la base “ARCHI”, avec 17 contrastes fonctionnels, sont également utilisées pour cette étude sur les gyri post- et pré-central. La figure 11.2 montre les résultats obtenus pour le sujet 1 (figure 11.2-a) de la base “ARCHI”. La classe 1 du gyrus post-central issue de la segmentation de groupe bouge avec la position de l’encoche du sillon central (cf. section 10.3). Cette dernière est retrouvée sur la parcellisation individuelle du sujet 1 (cf. classe 2 de la figure 11.2-b). La région définie par la classe 1 partage également un même signal fonctionnel comme le montre la classe 3 de la figure 11.2-c. L’hypothèse reposant sur l’idée que, comme l’anatomie détermine une organisation fonctionnelle, les régions ayant différents rôles fonctionnels devraient démontrer des résultats de connectivité dissociables. Dans notre étude, un lien semble exister entre nos différentes parcellisations (cf. figure 11.2).

Vers une analyse multi-modale de la parcellisation du cerveau humain

Corrélation entre les activations fonctionnelles et la connectivité anatomique

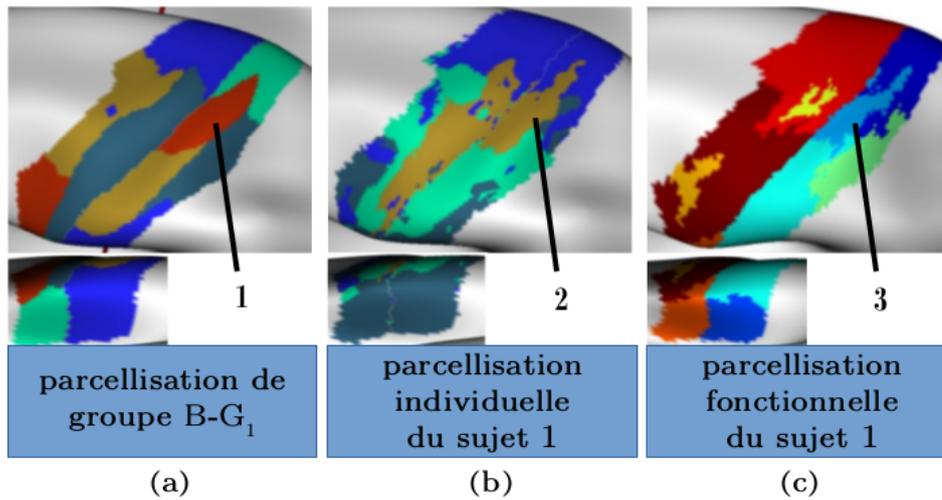


FIGURE 11.2 – (a) La parcellisation structurelle de groupe ($B - G_1$), (b) la parcellisation structurelle individuelle du sujet 1 à partir du même groupe ($B - G_1$) et (c) la parcellisation fonctionnelle pour le sujet 1, sur les gyri post- et pré-central de l'hémisphère gauche.

Ce travail n'est qu'à ces débuts. Nous pourrions imaginer d'étendre les travaux de [12] sur les données fonctionnelles et structurelles pour les mêmes sujets, puis comparer.

Vers une analyse multi-modale de la parcellisation du cerveau humain

Corrélation entre les activations fonctionnelles et la connectivité anatomique

Conclusion partielle

La combinaison des différents types d'information offre un potentiel d'investigation qui est encore peu exploité dans la littérature. Dans cette partie, nous avons établi un lien entre la position de "l'encoche" du sillon central, liée à la région motrice de la main, et les parcellisations structurelles des gyri adjacents. Dans la littérature, une corrélation a déjà été faite entre cette "encoche" et l'aire fonctionnelle définissant la région motrice de la main. De ce fait, nous avons également confronté notre parcellisation structurelle à une parcellisation des activations fonctionnelles au niveau de la région centrale. Les corrélations ainsi mises en évidence permettent d'inférer un modèle du connectome anatomo-fonctionnel plus fin.

Bibliographie

- [1] K. AMUNTS, L. JÄNCKE, H. MOHLBERG, H. STEINMETZ et K. ZILLES : Interhemispheric asymmetry of the human motor cortex related to handedness and gender. *Neuropsychologia*, 38(3):304–312, 2000.
- [2] M. CYKOWSKI, O. COULON, P. KOCHUNOV, K. AMUNTS, J. LANCASTER, A. LAIRD, D. GLAHN et P. FOX : The central sulcus : an observer-independent characterization of sulcal landmarks and depth asymmetry. *Cerebral Cortex*, 18(9):1999–2009, 2008.
- [3] S. JBABDI, M. W. WOOLRICH et T. E. J. BEHRENS : Multiple-subjects connectivity-based parcellation using hierarchical dirichlet process mixture models. *NeuroImage*, 44(2):373–384, 2009.
- [4] S. KLÖPPEL, J.-F. MANGIN, A. VONGERICHTEN, R. S. FRACKOWIAK et H. R. SIEBNER : Nurture versus nature : long-term impact of forced right-handedness on structure of pericentral cortex and basal ganglia. *The Journal of Neuroscience*, 30(9):3271–3275, 2010.
- [5] S. LEFRANC, P. ROCA, M. PERROT, C. POUPON, O. COULON, D. LE BIHAN, L. HERTZ-PANNIER, J.-F. MANGIN et D. RIVIÈRE : Validation of consistent inter-subject connectivity-based parcellation. In *Biomedical Imaging (ISBI), 2014 IEEE 11th International Symposium on*, p. 923–926. IEEE, 2014.
- [6] J.-F. MANGIN, D. RIVIÈRE, A. CACHIA, E. DUCHESNAY, Y. COINTEPAS, D. PAPADOPOULOS-ORFANOS, D. L. COLLINS, A. C. EVANS et J. RÉGIS : Object-based morphometry of the cerebral cortex. *Medical Imaging, IEEE Transactions on*, 23(8):968–982, 2004.
- [7] R. B. MARS, J. SALLET, U. SCHÜFFELGEN, S. JBABDI, I. TONI et M. F. RUSHWORTH : Connectivity-based subdivisions of the human right temporoparietal junction area : evidence for different areas participating in different cortical networks. *Cerebral cortex*, 22(8):1894–1903, 2012.
- [8] M. PERROT, D. RIVIÈRE et J.-F. MANGIN : Cortical sulci recognition and spatial normalization. *Medical image analysis*, 15(4):529–550, 2011.
- [9] P. PINEL, B. THIRION, S. MERIAUX, A. JOBERT, J. SERRES, D. LE BIHAN, J.-B. POLINE et S. DEHAENE : Fast reproducible identification and large-scale databasing of individual functional cognitive networks. *BMC neuroscience*, 8(1):91, 2007.
- [10] P. ROCA, A. TUCHOLKA, D. RIVIÈRE, P. GUEVARA, C. POUPON et J.-F. MANGIN : Inter-subject connectivity-based parcellation of a patch of cerebral cortex. In *Medical*

- Image Computing and Computer-Assisted Intervention–MICCAI 2010*, p. 347–354. Springer, 2010.
- [11] F. A. SASTRE-JANER, J. REGIS, P. BELIN, J.-F. MANGIN, D. DORMONT, M.-C. MASURE, P. REMY, V. FROUIN et Y. SAMSON : Three-dimensional reconstruction of the human central sulcus reveals a morphological correlate of the hand area. *Cerebral Cortex*, 8(7):641–647, 1998.
- [12] Z. SUN, S. KLÖPPEL, D. RIVIÈRE, M. PERROT, R. FRACKOWIAK, H. SIEBNER et J.-F. MANGIN : The effect of handedness on the shape of the central sulcus. *Neuroimage*, 60(1):332–339, 2012.
- [13] Z. Y. SUN *et al.* : Fmri group analysis in a morphological manifold. *In Proc. 18th HBM*, 2012.
- [14] T. YOUSRY, U. 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. *Brain*, 120(1):141–157, 1997.

Conclusion générale et perspectives

Synthèse des travaux

CE travail de thèse propose pour la première fois un cadre complet pour obtenir une parcellisation du connectome structurel de groupe de l'ensemble de la surface corticale humaine, testé sur une cohorte de 79 sujets sains : des prétraitements à une visualisation avancée des résultats définitifs de parcellisation. Ce cadre a été mis en œuvre dans un pipeline entièrement automatique et parallélisable, incluant des procédures de validation, de visualisation intra- et inter-individuelle.

Un recalage des surfaces corticales permet d'obtenir une correspondance des points entre les données de connectivité à travers les sujets, et de réduire les profils de connexion utilisés pour la classification sans *a priori* anatomique. De cette façon, la variabilité inter-individuelle et les erreurs de précision propagées par les algorithmes de tractographie sont prises en compte. En effet, la projection des données de connectivité sur la surface corticale hérite des incertitudes induites par les fibres tangentes au cortex [3]. Notre réduction de dimension identifie des régions cibles qui sont adaptées à cette problématique et intègre une partie de la variabilité interindividuelle des données de connectivité.

Les parcellisations obtenues sont reproductibles entre les groupes G_1 et G_2 (constitués respectivement de 40 et 39 sujets sans recouvrement). À partir de nos connaissances, ce travail est le premier à étudier la reproductibilité inter-groupe d'une parcellisation du connectome structurel. En outre, cette reproductibilité est renforcée par le fait que notre méthode n'utilise pas des régions cibles *a priori* pour compresser les profils de connectivité, ce qui pourrait limiter et biaiser les résultats. Cette méthode semble être robuste, même pour les petits groupes, tel que démontré par nos tests sur des groupes de 10 sujets sur les gyri pré- et post-central gauche.

Sur les gyri pré- et post-central, les résultats de la parcellisation révèlent une segmentation similaire à travers les différents groupes, avec un nombre optimal de cinq classes observé pour les trois partitions utilisées pour la validation. Ce nombre de classes est comparable à celui trouvé dans [5] pour le gyrus pré-central, bien que les parcellisations soient difficiles à comparer entre les études. Ceci pourrait s'expliquer par le fait que cette autre étude présente les

résultats de parcellisations individuelles. Dans notre parcellisation de groupe, chaque groupe est généralement composé d'une seule composante connexe bien définie (*i.e.*, les classes sont clairement distinctes). Le lissage des données de connectivité rend ces classes moins bruitées, comme indiqué lors de la procédure de validation. En neuro-imagerie, le lissage est souvent utilisé dans les études de groupe afin de réduire la variabilité inter-individuelle. Dans notre étude, la faible influence du lissage sur nos résultats démontre que notre méthode de réduction de dimension surmonte une partie de la variabilité inter-individuelle des données de connectivité. En outre, des continuités cohérentes entre les frontières des classes à travers les gyri adjacents et entre les groupes sont trouvées. Il est important de noter que cette parcellisation obtenue présente des subdivisions hiérarchiques quand le nombre de classes augmente, alors que l'algorithme de classification non-supervisé utilisé dans cette étude était non hiérarchique. Ainsi, cette hiérarchie de nos classes n'est pas induite par l'algorithme, mais pourrait être intrinsèquement présente dans les données anatomiques. Toutefois, les parcellisations obtenues ne correspondent pas aux zones cytoarchitectoniques [1]. Cette différence n'est pas surprenante étant donnée la nature différente des informations de la cytoarchitecture par rapport à celle de la connectivité pondérée en diffusion. À titre d'illustration, la zone 4 de Brodmann (au niveau du gyrus pré-central), correspondant au cortex moteur primaire, est également divisée en plusieurs régions en fonction de l'organisation somatotopique, et ces régions sont reliées à différentes aires. D'autre part, les aires sensorielles (zones 1, 2, 3 de Brodmann) sont organisées le long d'une topie similaire, les régions pouvant partager la connectivité similaire avec des aires motrices correspondantes.

Bien que nous ne prétendons pas avoir longuement étudié tous les paramètres présents dans notre méthodologie, l'analyse de l'influence des principaux paramètres sur le gyrus pré- et post-central permet de facilement choisir un ensemble optimal de paramètres initiaux : une tractographie probabiliste, un filtrage des faisceaux de fibres inférieures à 30 *mm*, et un lissage spatial des données de connectivité de 3 *mm*. En outre, le résultat de la segmentation est relativement robuste aux variations de ces paramètres. Tous les gyri ont été parcellisés avec succès en utilisant cet ensemble de paramètres : des résultats reproductibles ont été obtenus sur différents groupes. Étant donné le grand nombre de tests effectués avec des initialisations aléatoires du *k-medoids*, les résultats de la segmentation semblent être relativement insensibles à cette initialisation.

D'autres contributions méthodologiques ont également été proposées, notamment pour apporter une première validation neuroscientifique à notre méthode de segmentation de la surface corticale. Une des méthodes proposées permet de mettre en évidence un lien entre les caractéristiques morphologiques du sillon central et la connectivité structurelle du cortex. Une approche permet également de confirmer la première stratégie en confrontant la segmentation du connectome structurel à celle établie à partir des activations fonctionnelles. Ces observations couplées confirment les variabilités concomitantes de la position de l'aire motrice de la main associée à l'encoche du sillon central et à un profil de connectivité structurel spécifique au niveau du gyrus post-central.

Enfin, un point important de ce travail a été la mise en place d'un cadre de validation des

différentes chaînes de traitement proposées. En l'absence de vérité terrain, le recours à diverses simulations sur nos données réelles a permis de valider ces stratégies. Ces dernières ont ensuite été appliquées sur des images d'une base de patients atteints de troubles bipolaires. L'étude de la base de données constituée de 27 patients bipolaire a montré la capacité de la méthode à mettre en évidence des modifications des profils de connectivité des régions étudiées, d'apparence normale chez les contrôles. Ces méthodes de parcellisation du connectome structurel pourraient ainsi offrir de nouvelles informations pour le diagnostic des pathologies neurodégénératives.

Perspectives

LE travail entrepris lors de cette thèse et présenté dans ce mémoire laisse place à de nombreuses perspectives afin d'améliorer les prétraitements et/ou les méthodes proposées pour la parcellisation du connectome structurel, de coupler des informations multimodales, ou encore de mener des études plus poussées des données cliniques et des résultats associés.

Filtrage des fibres : Les méthodes de parcellisation du connectome structurel proposées filtrent les faisceaux de fibres connectés uniquement à l'intérieur de la région à segmenter et supprime ainsi une partie non négligeable des données de connectivité. Par exemple, des classes de fortes connexions internes à cette région pourraient potentiellement manquer (surtout quand la région est grande). Le choix de les retirer repose sur le fait que des bassins à l'intérieur de la région à segmenter pourrait biaiser le résultat de segmentation. Par conséquent, l'algorithme de classification non-supervisée ne peut être appliqué directement sur l'ensemble de la surface corticale, parce que toutes les informations de connectivité seraient supprimées. Pour cette raison, nous devons travailler sur de plus petites parcelles, puis concaténer les résultats indépendants sur la même figure. Finalement, nous avons retiré les connexions intra-région par mesure de précaution très conservatrice. Toutefois, ces fibres peuvent être gardées moyennant une validation supplémentaire. De cette façon la parcellisation de l'ensemble du cortex entier est envisageable.

Les faisceaux de fibres : Lors de l'étude de patients bipolaires, la structure des faisceaux de fibres n'a pas été finement étudiée. Il est difficile de déceler visuellement une réorganisation de la connectivité anatomique (couplée à notre méthode de parcellisation), il serait intéressant de regrouper les fibres en faisceaux et de les projeter ensuite sur la surface corticale pour la segmenter. Cette étude mérite d'être poussée et validée avec des test statistiques avant d'affirmer des différences existent.

Segmentation en gyri : Dans ce travail, nous avons utilisé une segmentation en gyri de FreeSurfer comme régions de départ. Cela introduit des frontières artificielles définies par le gyrus, comme pour les gyri pré- et post-central fusionnés (cf. section 8.3.3). Pour contourner cette limitation, nous pourrions définir une région de départ plus grande en gardant les faisceaux de fibres internes, ou appliquer un deuxième algorithme de classification afin de regrouper les classes voisines (en terme de frontières) qui ont des profils de connectivité semblables. Ce regroupement pourrait également se baser sur les distances entre les profils de classes présentées

à la fin du chapitre 8. Une autre segmentation en gyri pourrait également être utilisée (par exemple la segmentation HIP-HOP (Annexe E)) afin d'évaluer l'influence des régions de départ.

Validation des résultats : les résultats ont été validés en interne avec notre propre base de données, nos propres algorithmes et nos réglages des paramètres. Cependant, une comparaison avec d'autres travaux de recherche est difficile. Dans la littérature, ces études ont travaillé avec différents ensembles de données et différentes données de diffusion, et en général, chacun est basé sur une analyse individuelle. La variabilité des résultats de segmentation pourrait être expliquée par ces différences. Les résultats dépendent également de la précision de la tractographie, qui est connue pour avoir des problèmes d'incertitude, en particulier au niveau des croisements de fibres et à proximité du cortex. Typiquement, les fibres réelles se trouvant le long d'un gyrus tournent soudainement à quatre-vingt dix degrés vers une zone corticale spécifique. La tractographie a des difficultés par rapport à l'emplacement exact de ces importants changements de direction, et les fibres reconstruites à partir des algorithmes de tractographie ont tendance à aller directement au niveau de la crête du gyrus [3]. Ainsi, des informations de connectivité se mélangent dans ces régions et les résultats de la parcellisation peut dépendre de cette confusion de l'information. Heureusement, même si des biais de tractographie pourraient influencer nos résultats, ces biais sont compensés en partie dans l'étude de groupe : la classification utilise la partie commune de l'information de connectivité structurelle entre les sujets, même si certains profils peuvent être inexacts. Ce biais supplémentaire non reproductible ne devrait donc pas avoir un poids élevé dans les résultats. Ainsi, les résultats se sont avérés reproductibles entre les groupes. L'extension directe de cette méthode de parcellisation de groupe est l'approche concaténée ([4]). Ce genre de méthode a l'avantage de fournir une parcellisation spécifique par sujet avec une correspondance directe entre les classes à travers les sujets.

Les connexions cortico-sous-corticales : Les connexions cortico-sous-corticales pourraient également être ajoutées aux connexions cortico-corticales actuelles, comme cela a été fait dans une étude récente de connectome [2]. Ces structures sont en effet d'une importance cruciale pour caractériser la connectivité. Ce travail de thèse ne comprend pas actuellement de telles structures, principalement pour des raisons pratiques : en utilisant les maillages de FreeSurfer fondés sur une approche surfacique, seul le cortex est inclus. Les structures sous-corticales ne sont pas fournies sous forme de maillage avec la correspondance point-à-point entre les sujets. Toutefois, l'ajout de ces structures sous-corticales peut être réalisé dans le même cadre. Par exemple, des segmentations volumiques de ces structures sont fournies par FreeSurfer. Il serait intéressant de les utiliser pour couper les fibres et de construire les matrices de connectivité associées. Comme il n'y a pas de correspondance entre les sujets sur ces structures, nous pourrions simplement utiliser chaque structure sous-corticale comme un "noeud unique", additionnant toutes les données de connectivité allant d'un point du cortex à la structure choisie. Cette perspective nécessite de régler le poids relatif des caractéristiques sous-corticales par rapport à celles des régions corticales.

Analyse de groupe : Dans ce mémoire de thèse, une corrélation entre les parcellisations du connectome structurel obtenues par les chaînes de traitement et des modifications de celles-ci chez les patients bipolaires, avec la position de l'encoche du sillon central et avec les parcelli-

sations fonctionnelles ont été établies. Ces études ont permis de dégager de grandes tendances. Pour confirmer ces premiers indices, des études statistiques de groupe pourraient permettre d'expliquer qualitativement ces tendances. De plus les applications de notre méthode pourraient inclure des analyses fondées sur les graphes du connectome structurel, où les nœuds du graphe seront les classes résultant de notre méthode [6].

Multimodalité : Dans ce manuscrit, différentes modalités sont comparées (IRMd, IRMf). Pour réellement parler de multimodalité, il serait intéressant de les combiner. Par exemple, nous pourrions faire une parcellisation anatomo-fonctionnel, en utilisant des vecteurs de “features” qui combinent connectivité et fonctionnel. Techniquement, les deux se présentent sous la même forme et utilisent une classification hiérarchique de Ward. La combinaison des deux pourrait compenser les faiblesses de l'un par les forces de l'autre (moyennant un réglage d'une pondération entre les deux modalités), et songer ainsi à produire des atlas.

Bibliographie

- [1] K. BRODMANN : *Vergleichende Lokalisationslehre der Grosshirnrinde in ihren Prinzipien dargestellt auf Grund des Zellenbaues*. Barth, 1909.
- [2] M. F. GLASSER, S. N. SOTIROPOULOS, J. A. WILSON, T. S. COALSON, B. FISCHL, J. L. ANDERSSON, J. XU, S. JBABDI, M. WEBSTER, J. R. POLIMENI *et al.* : The minimal preprocessing pipelines for the human connectome project. *Neuroimage*, 80:105–124, 2013.
- [3] S. JBABDI et H. JOHANSEN-BERG : Tractography : where do we go from here? *Brain connectivity*, 1(3):169–183, 2011.
- [4] P. ROCA, A. TUCHOLKA, D. RIVIÈRE, P. GUEVARA, C. POUPON et J.-F. MANGIN : Inter-subject connectivity-based parcellation of a patch of cerebral cortex. *In Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention–MICCAI 2010*, p. 347–354. Springer, 2010.
- [5] R. I. SCHUBOTZ, A. ANWANDER, T. R. KNÖSCHE, D. Y. von CRAMON et M. TITTGE-MEYER : Anatomical and functional parcellation of the human lateral premotor cortex. *Neuroimage*, 50(2):396–408, 2010.
- [6] A. ZALESKY, A. FORNITO, I. H. HARDING, L. COCCHI, M. YÜCEL, C. PANTELIS et E. T. BULLMORE : Whole-brain anatomical networks : does the choice of nodes matter? *Neuroimage*, 50(3):970–983, 2010.

Annexes

Annexe A : Les mesures de similarité

Les mesures de similarité sont utilisables dans le cas de la classification supervisée ou non-supervisée d'images ou de données au sens général. D'après [3], « tout système ayant pour but d'analyser ou d'organiser automatiquement un ensemble de données ou de connaissances doit utiliser, sous une forme ou une autre, un opérateur de similarité dont le but est d'établir les ressemblances ou les relations qui existent entre les informations manipulées ».

Il existe un grand nombre de mesures de similarité. Certaines sont des distances, c'est-à-dire des mesures qui ont les propriétés de non-négativité, réflexivité, symétrie et qui respectent l'inégalité triangulaire, alors que d'autres sont spécifiques aux histogrammes ou aux distributions. Dans [22], une étude propose de comparer 9 mesures de similarité.

Propriétés des mesures de distance :

- ↪ symétrie : $d(x, y) = d(y, x)$ pour tout x, y
- ↪ non-négativité : $d(x, y) \geq 0$ pour tout x, y
- ↪ réflexivité : $d(x, y) = 0$ if $x = y$
- ↪ inégalité triangulaire : $d(x, y) \leq d(x, z) + d(y, z)$ pour tout x, y, z

La distance euclidienne

Une distance classique est la L_p - norme (ou distance de Minkowski) :

$$L_p - \text{norme}(\vec{x}, \vec{y}) = \left(\sum_{i=1}^n |x_i - y_i|^p \right)^{\frac{1}{p}}$$

où p est le paramètre de la norme. La L_1 - norme est appelée distance de Manhattan ou distance City-Block. La L_2 - norme est la distance euclidienne.

Dans le cadre de ce travail de thèse, la distance euclidienne entre deux profils de connectivité est calculée, formant ainsi des matrices de distance euclidienne (cf. section 4.2.2).

Les distances quadratiques

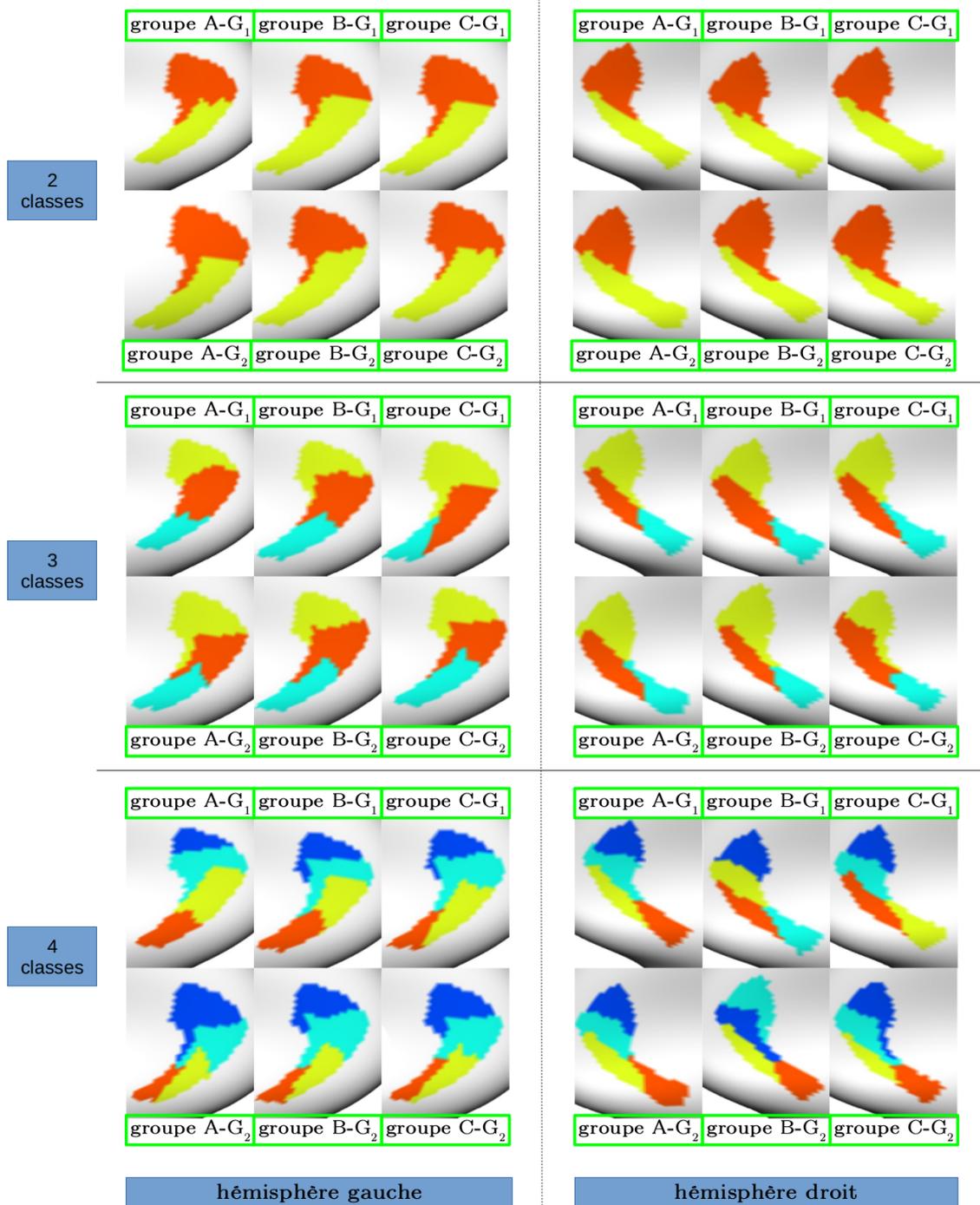
L'inconvénient de la distance euclidienne est qu'elle compare les composantes des vecteurs une par une, sans prendre en compte les autres composantes. Pour remédier à ce problème, on peut utiliser la distance quadratique [17], définie comme telle :

$$\delta_Q(\vec{x}, \vec{y}) = \sqrt{(\vec{x} - \vec{y})A^T(\vec{x} - \vec{y})}.$$

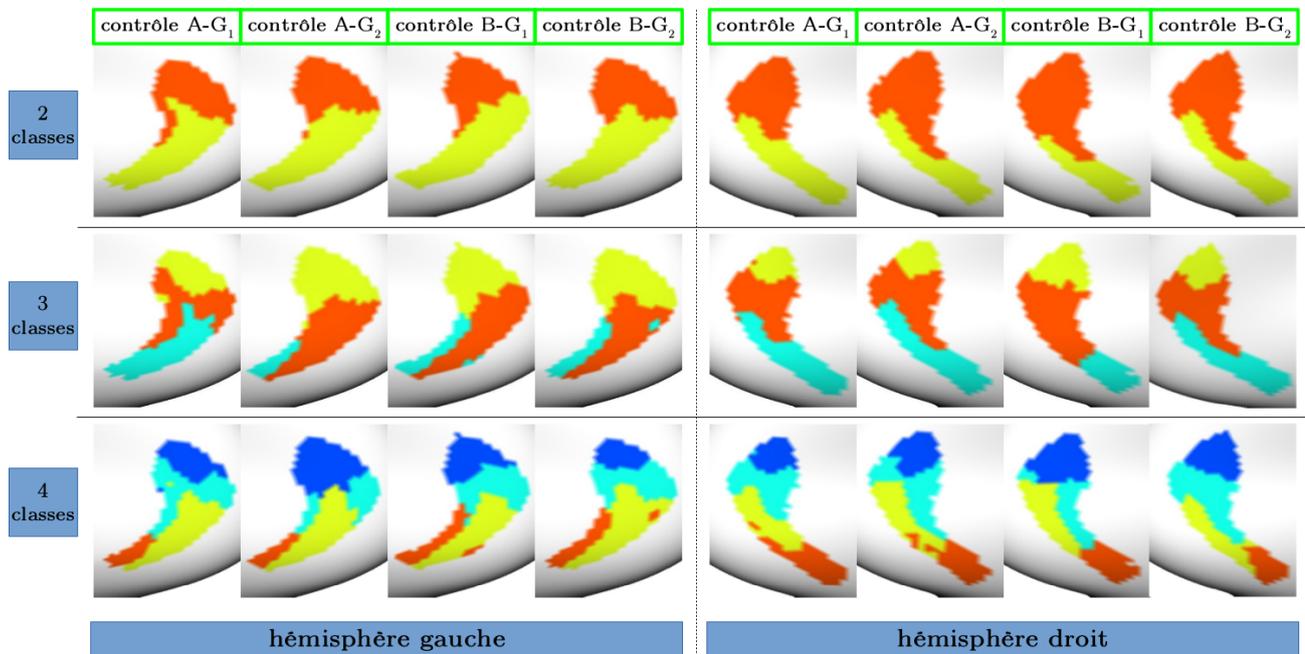
La matrice A permet de pondérer le poids des composantes voisines en fonction de leur distance à la composante considérée. Cependant, cette mesure a une complexité quadratique. Un cas particulier de distances quadratiques est la distance de Mahalanobis où A correspond à la matrice de covariance des données d'apprentissage. Cette distance nécessite donc la connaissance d'un ensemble de données d'apprentissage. Lorsque A est la matrice identité alors δ_Q est équivalente à la distance euclidienne.

Cette mesure de similarité est utilisée dans la chaîne de traitement pour l'étude de corrélation entre les caractéristiques morphologiques des sillons et la connectivité du cortex (cf. chapitre 11).

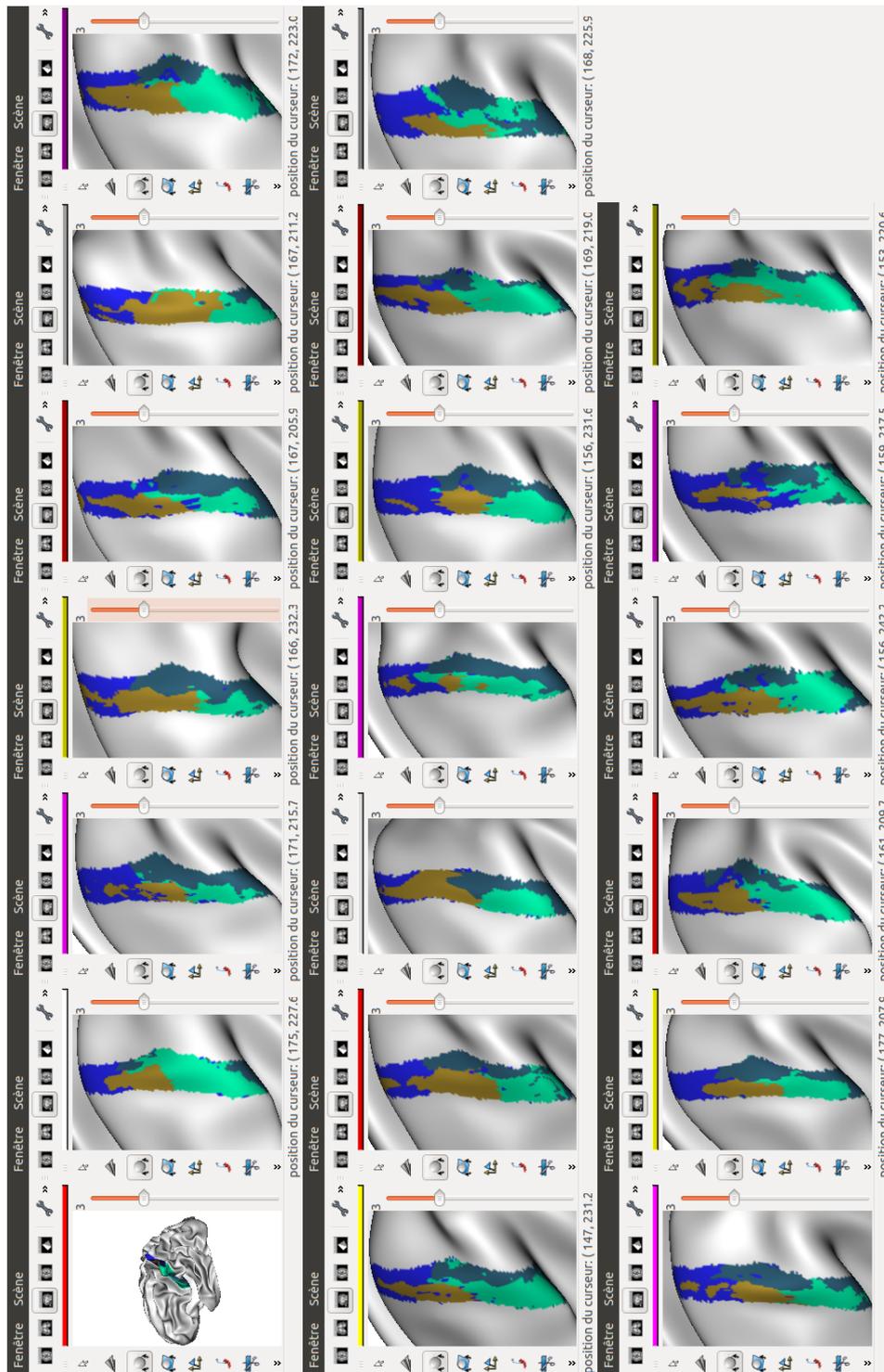
Annexe B : Parcellisation du gyrus cingulaire antérieur de la base ARCHI

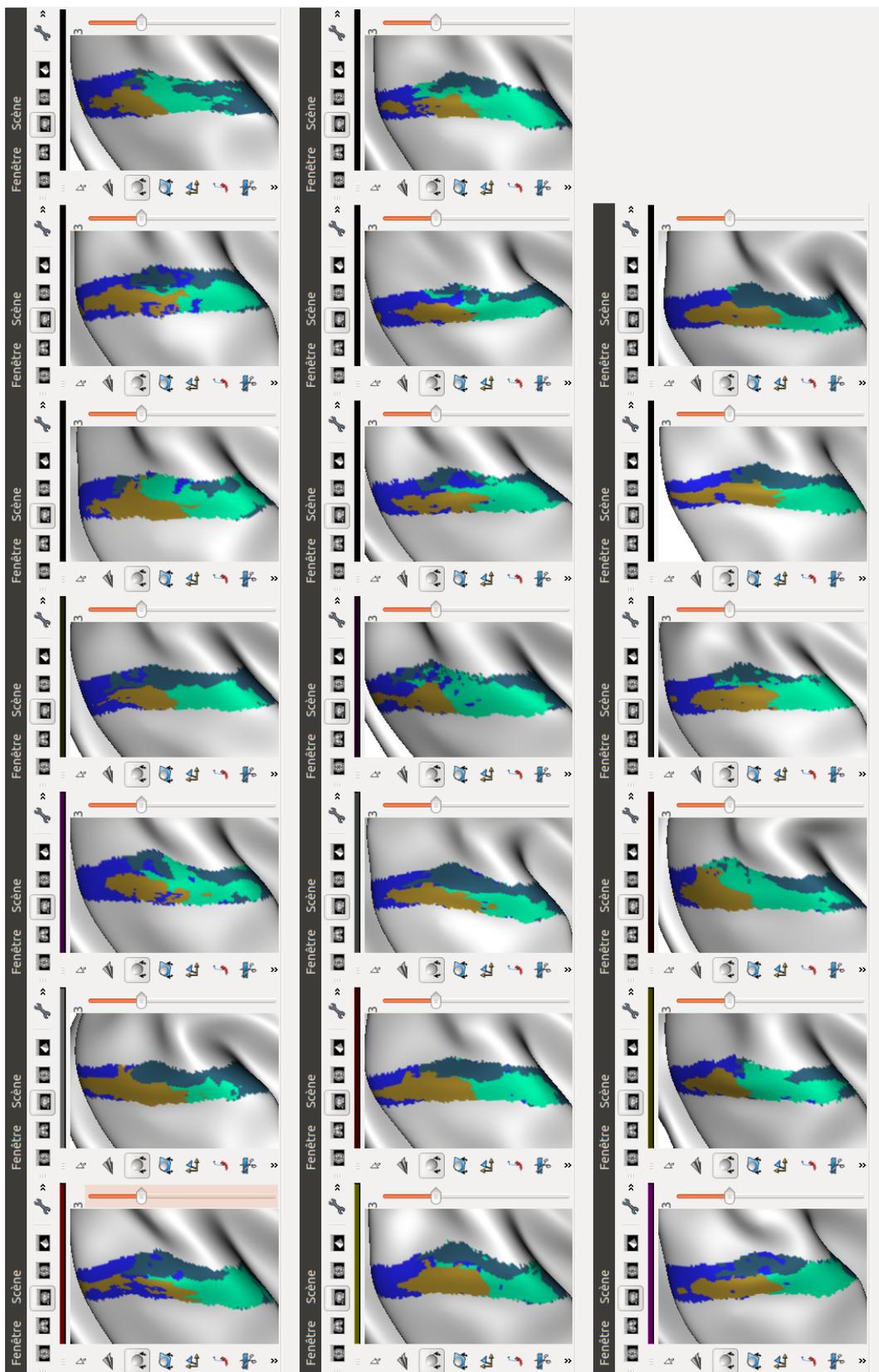


Annexe C : Parcellisation du gyrus cingulaire antérieur de la base contrôle de l'étude bipolaire



Annexe D : Parcellisations individuelles du gyrus post-central d'un groupe de sujets de la base ARCHI.





Annexe E : Méthode HIP-HOP

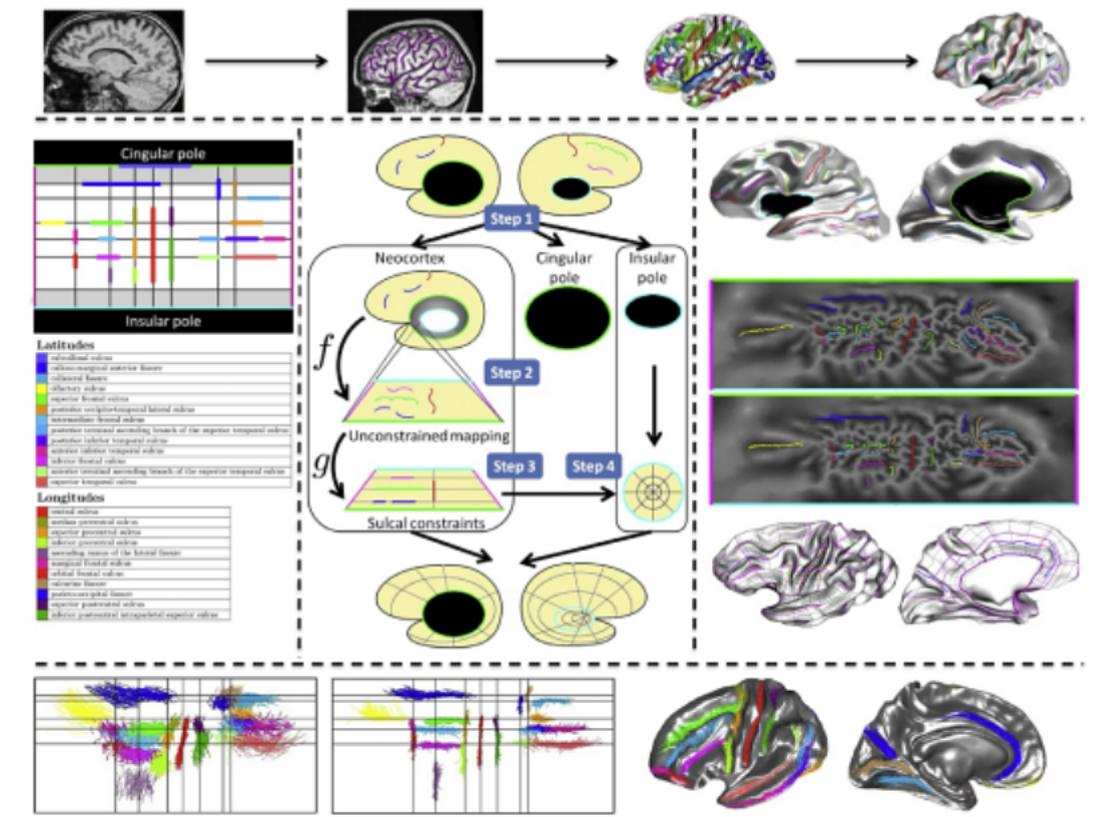


FIGURE 11.3 – Présentation de la méthode des méridiens et parallèles. Rangée du haut : l'extraction du fond des sillons à l'aide de la toolboxe Morphologist de BrainVisa. Rangée du milieu à gauche : modèle d'organisation des sillons corticaux dans les méridiens et parallèles. Au centre : principe général de la méthode HIP-HOP. A droite : une surface corticale avec des lignes sulcales, une cartographie à plat de la même surface (lignes sulcales et courbure moyenne de la surface d'origine), résultat du recalage avec le modèle, résultant d'un système de coordonnées.

Annexe F : Liste des publications

Articles dans des revues internationales à comité de lecture

S. Lefranc, P. Roca, M. Perrot, C. Poupon, D. Le Bihan, J.-F. Mangin et D. Rivière : “Group-wise connectivity-based parcellation of the whole human cortical surface using watershed-driven dimension reduction.”, *Medical Image Analysis*, en cours de révision après avis des reviewers.

Conférences internationales avec comité de lecture et actes

S. Lefranc, Z. Y. Sun, P. Roca, C. Poupon, D. Le Bihan, J.-F. Mangin et D. Rivière : “Concomitant variability of the central sulcus morphology and adjacent connectivity patterns”, ISBI 2015, 12th IEEE International Symposium on Biomedical Imaging, Brooklyn, New York, Etats-Unis.

S. Lefranc, P. Roca, M. Perrot, C. Poupon, O. Coulon, D. Le Bihan, L. Hertz-Pannier, J.-F. Mangin et D. Rivière : “Validation of consistent inter-subject connectivity-based parcellation”, ISBI 2014, 11th IEEE International Symposium on Biomedical Imaging, Beijing, Chine. pp. 923-926

S. Lefranc, P. Roca, M. Perrot, D. Duclap, C. Poupon, D. Le Bihan, J.-F. Mangin et D. Rivière : “Inter-subject connectivity-based parcellation of the whole human cortical surface”, OHBM 2014, 20th Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping, Hamburg, Allemagne.

Résumé

L'IRM de diffusion est une modalité d'imagerie médicale qui suscite un intérêt croissant dans la recherche en neuro-imagerie. Elle permet de caractériser *in vivo* l'organisation neuronale et apporte par conséquent de nouvelles informations sur les fibres de la matière blanche. En outre, il a été montré que chaque région corticale a une signature spécifique pouvant être décrite par des mesures de connectivité. Notre travail de recherche a ainsi porté sur la conception d'une méthode de parcellisation du cortex entier à partir de ces métriques. En se basant sur de précédents travaux du domaine (thèse de P. Roca 2011), ce travail propose une nouvelle analyse de groupe permettant l'obtention d'une segmentation individuelle ou moyennée sur la population d'étude. Il s'agit d'un problème difficile en raison de la variabilité interindividuelle présente dans les données. La méthode a été testée et évaluée sur les 80 sujets de la base ARCHI. Des aspects multimodaux ont été abordés pour comparer nos parcellisations structurelles avec d'autres parcellisations ou des caractéristiques morphologiques calculées à partir des modalités présentes dans la base de données. Une correspondance avec la variabilité de l'anatomie corticale, ainsi qu'avec des parcellisations de données d'IRM fonctionnelle, a pu être montrée, apportant une première validation neuroscientifique.

Diffusion MRI is a medical imaging modality of great interest in neuroimaging research. This modality enables the characterization *in vivo* of neuronal organization and thus providing information on the white matter fibers. In addition, each cortical region has been shown to have a specific signature, which can be described by connectivity measures. Our research has focused on the design of a whole cortex parcellation method driven by these metrics. Based on the previous work of P. Roca 2011, a new group analysis is proposed to achieve an individual or population averaged segmentation. This is a difficult problem due to the interindividual variability present in the data. The method was tested and evaluated on the 80 subjects of the ARCHI database. Multimodal aspects were investigated to compare the proposed structural parcelliations with other parcellations or morphological characteristics derived from the modalities present in the database. A connection between the variability of cortical anatomy and parcellations of the functional MRI data was demonstrated, providing a first neuroscientist validation.

